



Rekomendacja nr 156/2014

z dnia 23 czerwca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie irynotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C62.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie irynotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C62.9(nowotwór złośliwy jądra, nieokreślony).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków publicznych terapii obejmującej podanie irynotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C62.9 (nowotwór złośliwy jądra, nieokreślony), w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych numer 15/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych irynotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C62, które obejmuje rozpatrywane wskazanie C62.9.

Nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych dotyczących zasadności stosowania irynotekanu we wskazaniu C62, a finansowanie tej technologii nie znajduje uzasadnienia w opiniach ekspertów. Nie pojawiły się żadne nowe publikacje przemawiające za stosowaniem irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nowotworów złośliwych jądra zalecających stosowanie irynotekanu.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących finansowania irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu.



Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie irynotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C62.9 nowotwór złośliwy (jądro, nieokreślone, realizowane w ramach programu chemioterapii niestandardowej).

Problem zdrowotny

Nowotwory złośliwe jądra występują rzadko i stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn. Potoczne określenie "rak jądra" obejmuje całą grupę nowotworów, które można podzielić na nowotwory zarodkowe i niezarodkowe. Przeważającą większość guzów jądra (90-99%) stanowią nowotwory zarodkowe. Raka jądra rozpoznaje się zwykle pomiędzy 25. a 40. rokiem życia, a u mężczyzn w wieku 15–35 lat jest to najczęstszy nowotwór złośliwy. Nasieniaki dotyczą zwykle mężczyzn między 25. a 45. rokiem życia, a nienasieniaki występują najczęściej w wieku 15–30 lat.

Przebieg jest gwałtowny, szybko powstają przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych towarzyszących naczyniom powrozka nasiennego, potem żyły głównej dolnej, a dalej przerzuty odległe do śródpiersia i węzłów chłonnych nadobojczykowych, do płuc i innych narządów.

Leczenie uzależnione jest od stopnia zaawansowania oraz rokowania. Pierwszym etapem leczenia jest orchidektomia, czyli amputacja zajętego jądra z dostępu przez pachwinę. Postępowanie pooperacyjne zależy od zaawansowania choroby, które powinno być określone przed operacją lub bezpośrednio po niej. Ponadto istotną rolę odgrywa zakwalifikowanie pacjenta do jednej z grup rokowniczych i obecność czynników ryzyka. W ramach leczenia w I linii stosuje się następujące leki: bleomycyna, etopozyd, cisplatyna, ifosfamid. Kolejne linie leczenia – substancje wymienione wyżej, oraz winblastyna, paklitaksel, gemcytabina i oksaliplatyna.

Opis wnioskowanego świadczenia

Irynotekan to lek cytostatyczny będący inhibitorem topoizomerazy. Zarejestrowane wskazania do stosowania obejmują: leczenie zaawansowanego stadium raka okrężnicy i odbytnicy (w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii), w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem, w skojarzeniu z cetuksymabem u pacjentów chorych na przerzutowego raka okrężnicy lub odbytnicy z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (po niepowodzeniu terapii zawierającej irynotekan).

Alternatywna technologia medyczna

W przypadku nowotworów jądra I linię leczenia stanowią schematy z zastosowaniem bleomycyny, etopozydu, cisplatyny, ifosfamidu. Kolejne linie leczenia – substancje wymienione wyżej, oraz winblastyna, paklitaksel, gemcytabina i oksaliplatyna. Zgodnie z większością opinii eksperckich stosowanie irynotekanu w C62 jest nieuzasadnione. Wskazanie technologii alternatywnej jest nieuzasadnione.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono publikację 1 badania Kollmannsberger 2002, oceniającego zastosowanie irynotekanu w monoterapii w populacji pacjentów z nowotworami zarodkowymi. U 12 z 15 pacjentów włączonych do badania zdiagnozowano nowotwór gonad. Należy mieć na uwadze, że są to wyniki jednoramiennego badania II fazy, tj. badania bez grupy kontrolnej. Na jego podstawie trudno więc wnioskować o skuteczności leku względem innych technologii medycznych.

W badaniu Kollmannsberger 2002 (N=15) pacjenci otrzymali średnio 2 cykle (zakres 1-3 cykli). Nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie u żadnego z pacjentów. U wszystkich pacjentów nastąpiła

progresja choroby podczas 1. lub 2. cyklu leczenia. Po czasie obserwacji wynoszącym średnio 3 miesiące (1-9 msc) 13 pacjentów zmarło. Dwóch pacjentów pozostało niewyleczonych. Mediana przeżycia całkowitego dla wszystkich pacjentów wynosiła 3 miesiące (1-9 msc).

Odnaleziony przegląd systematyczny Calabro 2012 oceniający rolę chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka jądra w którym przytacza się dwa badania jednoramienne II fazy, Miki 2002 oraz Pectasides 2004 dotyczące terapii paliatywnej. W obu badaniach irynotekan był stosowany w skojarzeniu z odpowiednio cisplatiną oraz oksaliplatiną.

Badanie II fazy Shamash 2007 oceniało efekt działania skojarzenia irynotekanu, paklitakselu i oksaliplatyny (IPO) na topoizomerazę I u 28 pacjentów z nawrotowym nowotworem jądra lub śródpiersia. U wszystkich pacjentów zastosowano chemioterapię opartą na IPO, a 12 z nich otrzymało dodatkowo wysokodawkową chemioterapię opartą na topotekanie. Dwudziestu pacjentów (71%) odpowiedziało na leczenie, w tym zaobserwowano pięć pełnych remisji (18%), 13 (46%) markero-negatywnych częściowych odpowiedzi oraz dwie (7%) markero-pozytywne częściowe odpowiedzi.

9 pacjentów (32%) pozostało w fazie progresji. Mediana przeżycia dla całej grupy w momencie zakończenia badania wynosiła 17 miesięcy. W odniesieniu dotoksyczności, najczęściej (stopień III / IV) notowano infekcje (68%). Nie odnotowano śmierci wynikającej z toksyczności IPO. Odnotowano natomiast jeden zgon wynikający z zastosowania wysokiej dawki chemioterapii. W podsumowaniu badania autorzy stwierdzili, że terapia IPO wykazała dużą aktywność w guzach nowotworów zarodkowych. Zaznaczyli także potrzebę dalszego badania działania IPO w nowotworach zarodkowych.

W publikacji Tanaka 2010 opisano wyniki badania retrospektywnego oceniającego długofalowe wyniki chemioterapii zaawansowanego nowotworu jądra oraz nowotworów komórek zarodkowych w jednym ośrodku na podstawie 27-letniego doświadczenia. Do analizy włączono 95 mężczyzn z zaawansowanym nowotworem zarodkowym jądra, którzy poddani zostali chemioterapii między 1980 a 2006 r. Wszyscy pacjenci otrzymali chemioterapię indukującą zawierającą cisplatinę. Średni czas obserwacji wyniósł 36,1 miesiąca (0 - 288.5) dla wszystkich pacjentów oraz 52,6 (2,2 - 288.5) dla 73 pacjentów, którzy przeżyli do czasu zakończenia obserwacji. W pracy nie przedstawiono bezpośrednich wyników dotyczących wpływu zastosowania irynotekanu w nowotworze złośliwym jądra, ale irynotekan podawany był w ramach chemioterapii ratującej życie w skojarzeniu z nedaplatiną. Irynotekan wraz z nedaplatiną zastosowano jedynie u 3 pacjentów. Autorzy we wnioskach stwierdzają, że nowe schematy chemioterapii zawierające irynotekan oraz paklitaksel mogą przyczynić się do poprawy przeżycia chorych w grupie o bardzo złym rokowaniu.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Autorzy badania Kollmannsberger 2002 wnioskuje, iż lek jest dobrze tolerowany przez pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu III/IV były trombocytopenia (20%) oraz anemia (13%). W przypadku zdarzeń niepożądanych I/II stopnia najczęściej występowały: anemia (80%), leukocytopenia (47%) oraz nudności i wymioty (47%).

Według charakterystyki produktu leczniczego najczęściej występujące działania niepożądane ($\geq 1/10$) ograniczające dawkę irynotekanu to opóźniona biegunka (występująca później niż 24 godziny po podaniu) oraz zaburzenia krwi, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną irynotekanu w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie populacji odstąpiono od wykonania analizy.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53), produkty lecznicze zawierające irynotekan są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach części wykazu „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Leki dostępne są dla pacjentów bezpłatnie.

Według danych przekazanych przez NFZ w przedmiotowym wskazaniu C62.9 terapia irynotekaniem została sfinansowana 1 zgoda u 1 pacjenta w roku 2013 (w 2012 r. brak wniosków i zgód) na łączną kwotę 1059,68 PLN. We wskazaniu C62 wnioskowana substancja została sfinansowana u jednego pacjenta w roku 2012 na kwotę 5200 PLN, w roku 2013 również u jednego pacjenta na kwotę 3600 PLN.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez firmę Medac GmbH, Irinotecan medac nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu w żadnym z krajów europejskich z wyjątkiem Niemiec, gdzie refundacja nie jest ograniczona wskazaniami, a produkt jest finansowany ze środków publicznych w 100%.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Spółkę Sandoz Polska „spośród krajów UE we wskazaniach C48.2 i C62.9 lek Irinotecan jest refundowany wyłącznie w Wielkiej Brytanii, gdzie nabywany jest przez szpitale w drodze przetargów, których koszt pokrywa w całości NHS (National Health Service), zaś terapia jest bezpłatna dla pacjenta.

W pozostałych krajach, tj. Austrii, Belgii, Bułgarii, Czechach, Danii, Estonii, Finlandii, Francji, Hiszpanii, Holandii, na Litwie, Łotwie, w Niemczech, Norwegii, Portugalii, Rumunii, Słowacji, Słowenii, Szwajcarii, Szwecji, na Węgrzech i we Włoszech, lek jest nier refundowany w powyższych wskazaniach.”

Zgodnie z danymi firmy Fresenius Kabi „produkt leczniczy Irinotecan Fresenius jest finansowany ze środków publicznych w innych krajach w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań.”

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczącej leczenia nowotworów złośliwych jądra (The National Comprehensive Cancer Network NCCN 2014, National Cancer Institute NCI 2014, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2013, European Society For Medical Oncology ESMO 2013, Alberta Health Services AHS 2013, National Cancer Institute NCI 2012) nie zaleca stosowania irynotekanu w złośliwym nowotworze jądra.

W leczeniu nowotworów złośliwych rekomendowane są następujące terapie lekowe: chemioterapia karboplatiną, schemat BEP (bleomycyna, cisplatyna, etopozyd), schemat EP (etopozyd, cisplatyna), schemat VIP/PEI (cisplatyna, etopozyd, ifosfamid, uromiteksan), w ramach chemioterapii paliatywnej: gemcytabina, oksaliplatyna, paklitaksel, etopozyd.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych odnoszących się do stosowania irynotekanu w leczeniu nowotworów złośliwych jądra, w tym nowotworów nieokreślonych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 5.05.2014 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie irinotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: C62.9 (nowotwór złośliwy jądra, nieokreślony) w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 192/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie irinotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu

C62.9 (nowotwór złośliwy jądra nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 192/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie irinotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C62.9 (nowotwór złośliwy jądra nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Irinotekan we wskazaniu ICD 10: C62.9: nowotwór złośliwy jądra nieokreślony, Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Raport Nr: AOTM-OT-431-18/2014 Warszawa, 18 czerwca 2014