Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Irynotekan
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 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: osoba fizyczna.*

Zastosowane skróty:

AE – ang. *adverse event* - zdarzenia niepożądane

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ATC - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej

BEP – bleomycyna, etopozyd, cisplatyna

BSC – ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CR – ang. *complete response* –całkowita odpowiedź

CTH - chemioterapia

EMA – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków

EP – etopozyd, cisplatyna

ESMO – European Society For Medical Oncology

FDA - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

HAS – Haute Autorité De Santé

i.v. – ang. *intravenous* – dożylnie

IGCCCG – ang. *International Germ Cell Cancer Collaborative Group*

KT – komputerowa tomografia

MZ – Ministerstwo Zdrowia

n/d – nie dotyczy

NCCN – The National Comprehensive Cancer Network

NCI – National Cancer Institute

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans

ORR – ang. *objective response rate* - wskaźnik obiektywnej odpowiedź na leczenie

OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite

PEI/VIP – cisplatyna, etopozyd, ifosfamid, uromiteksan

PFS – ang. *progression-free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby

PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

QoL – ang. *quality of life* - jakość życia

RCT – ang. *randomized controlled trial* – badanie randomizowane

RP – Rada Przejrzystości

RR – ang. *relative risk, risk ratio* – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RTG - rentgenografia

TC – ang. testicular carcinoma, nowotwór złowśliwy jądra

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WHO – ang. *World Health Organization*

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych" wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu ... 6
2. Problem decyzyjny ... 9
2.1. Problem zdrowotny ... 9
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia ... 12
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej ... 12
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli ... 12
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych ... 12
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej ... 12
2.3. Interwencje oceniane i komparatory ... 13
2.3.1. Interwencje ... 13
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne ... 13
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane ... 14
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena ... 14
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie ... 14
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną ... 15
2.3.2. Komparatory ... 17
2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną ... 18
3. Opinie ekspertów ... 19
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej ... 20
4.1. Rekomendacje kliniczne ... 20
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych ... 24
4.3. Podsumowanie rekomendacji ... 24
5. Finansowanie ze środków publicznych ... 25
5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce ... 25
5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce ... 27
5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach ... 27
6. Wskazanie dowodów naukowych ... 28
6.1. Analiza kliniczna ... 28
6.1.1. Podsumowanie analizy klinicznej z raportu nr: AOTM-OT-431-48/2013 ... 28
6.1.2. Metodologia analizy klinicznej ... 28
6.1.3. Wyniki analizy klinicznej ... 29
6.1.3.1. Opracowania wtórne ... 29
6.1.3.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych ... 29
6.1.3.3. Bezpieczeństwo ... 32
6.1.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa ... 32
6.1.3.5. Podsumowanie analizy klinicznej ... 32
6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych ... 33
6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia ... 33
7. Podsumowanie ... 34

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich 34
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu 34
8. Piśmiennictwo 37
9. Załączniki 38
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji 38
9.2. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań 39

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 5.05.2014 r. MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Irinotekan w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C62.9 - nowotwór złośliwy jądra nieokreślony.

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- [x] *o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy*
- [ ] *o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy*

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- [ ] *podstawowej opieki zdrowotnej*
- [ ] *ambulatoryjnej opieki specjalistycznej*
- [ ] *leczenia szpitalnego*
- [ ] *opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień*
- [ ] *rehabilitacji leczniczej*
- [ ] *świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej*
- [ ] *leczenia stomatologicznego*
- [ ] *lecznictwa uzdrowiskowego*
- [ ] *zaopatrzenia w wyroby medyczne , na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji*
- [ ] *ratownictwa medycznego*
- [ ] *opieki paliatywnej i hospicyjnej*
- [ ] *świadczeń wysokospecjalistycznych*
- [x] *programów zdrowotnych (program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej)*
- [ ] *leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę*
- [ ] *programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji*
- [ ] *leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji*
- [ ] *leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji*
- [ ] *środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowa-dzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod wa-runkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji*

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- [x] *zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- [ ] *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- [ ] *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- [ ] *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Irynotekan

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

ICD 10: C62.9 - nowotwór złośliwy jądra nieokreślony

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii (produkty lecznicze zawierające irynotekan refundowane zgodnie z aktualnym obwieszczeniem):

Campto	Pfizer Enterprises SARL
Irinotecan Accord	Accord Healthcare Limited
Irinotecan Fresenius	Fresenius Kabi Oncology Plc.
Irinotecan Hospira	Hospira UK Limited
Irinotecan medac	medac Gesellschaft fur klinische Specialpraparate mbH
Irinotecan-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

Źródło: http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-kwietnia-2014-r.

Oprócz wyżej wymienionych refundowanych produktów zawierających irynotekan w Polsce dopuszczone do obrotu są inne leki zawierające tę substancję czynną:

Arinotec 20 mg/ml	Apocare Pharma GmbH
Capticil	hameln rds gmbh
Iricam	US Pharmacia Sp. z o.o.
Irinocol	Egis Pharmaceuticals PLC
inotecan CSC	CSC Pharmaceuticals Handels GmbH
Irinotecan Fair-Med	Fair-Med Healthcare GmbH
Irinotecan Generics	Mylan S.A.S.
Irinotecan hameln rds	hameln rds gmbh
Irinotecan Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.
Irinotecan Polpharma	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Irinotecan Seacross	Seacross Pharmaceuticals Ltd.
Noxecan	Sandoz GmbH

Źródło: Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, stan na dzień 1 stycznia 2014 r. http://www.urpl.gov.pl/aktualnosci/informacja-prezesa-urzedu-z-dnia-25-marca-2014-r-w-sprawie-urzedowego-wykazu-produktow-leczniczych

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: irynotekan w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C62.9 nowotwór złośliwy (jądro, nieokreślone).

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje:

Pismo z dnia 5.05.2014 znak: MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14 zlecające przeprowadzenie oceny jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień **30 czerwca 2014 r.**

Ponieważ dnia 20 stycznia 2014 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał rekomendację nr 15/2014 w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie irynotekanu we wskazaniach: nowotwór złośliwy jądra (ICD-10: C62) i wtórny nowotwór złośliwy wątroby (ICD-10: C78.7), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej Agencja wystąpiła do MZ (pismo AOTM-OT-431-14(18)/ACh/2014 z dnia 13.06.2014r.) z prośbą o rozważenie zasadności ponownej oceny. AOTM podnosiła, iż Prezes Agencji rekomendował usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, przedmiotowego świadczenia ponieważ „nie odnaleziono żadnych wytycznych dotyczących zasadności stosowania irynotekanu we wskazaniu C62, a finansowanie tej technologii nie znajduje uzasadnienia w opiniach ekspertów. Nie przedstawiono dotychczas wyników badań potwierdzających wartość wymienionej technologii w odpowiednio dobranej grupie chorych z odniesieniem do grupy kontrolnej." Ponadto od wydanie ww. rekomendacji minęło niecałe 5 miesięcy, a tym samym możliwość opublikowania nowych dowodów naukowych (dla leku dopuszczonego do obrotu w lutym 1998 roku) jest niewielka.

Ministerstwo odpowiedziało na pismo Agencji w dniu 18.06.2014 r. (znak: MZ-PLA-460-17140-5/AD/14) i odniosło się do drugiego z poruszanych w piśmie AOTM wskazań tj. ICD-10 C48.2. MZ podjął decyzję o odroczeniu oceny (C48.2) natomiast nie odniósł się do przedmiotowego wskazania ICD-10 C62.9. Należy zatem uznać, iż MZ podtrzymało zlecenie dla oceny nowotworu jądra, nieokreślony (ICD-10 C62.9).

Źródło: korespondencja MZ

Ze względu na fakt, iż irynotekan w raku jądra (ICD-10: C62) był przedmiotem prac Agencji w styczniu 2014 roku w niniejszym raporcie zostaną przytoczone najnowsze dane odnalezione w trakcie prac nad raportem nr: „AOTM-OT-431-48/2013. Irynotekan - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniach: nowotwór złośliwy jądra (ICD-10: C62) i wtórny nowotwór złośliwy wątroby (ICD-10: C78.7)" oraz wyniki aktualizacji danych dla okresu od stycznia 2014 roku.

Ze względu na fakt, iż do chwili zakończenia prac nad niniejszym raportem Agencja otrzymała tylko jedną opinię eksperta, w raporcie przytoczono opinie i dane NFZ, które uzyskano w ramach prac nad raportem nr: „AOTM-OT-431-48/2013. Irynotekan - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniach: nowotwór złośliwy jądra (ICD-10: C62) i wtórny nowotwór złośliwy wątroby (ICD-10: C78.7)" styczeń 2014 r.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C62 nowotwór złośliwy jądra; **C62.9 jądro, nieokreślone**

Źródło: http://icd10.pl/index5.php (data dostępu 17.06.2014 r.)

Definicja

Nowotwory złośliwe jądra (TC, ang. *testicular carcinoma*) występuje rzadko i stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn. Potoczne określenie "rak jądra" obejmuje całą grupę nowotworów, które można podzielić na nowotwory zarodkowe i niezarodkowe.

Epidemiologia

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.

Etiologia i patogeneza

Czynnikami zwiększającymi ryzyko zachorowania na raka jądra są:

- wnętrostwo (10–40-krotnie większe ryzyko; zachoruje 1–5% chłopców z wnętrostwem)

- orchidopeksja zmniejsza ryzyko, zwłaszcza jeśli jest wykonana przed 6. rokiem życia;

- wcześniejsze zachorowanie na raka jądra (raka in situ stwierdza się w drugim jądrze u 2–5% chorych);

- zespół Klinefeltera (nowotwory pozagonadalne).

Nie wykazano związku pomiędzy zachorowaniami na nowotwory zarodkowe i infekcjami wirusowymi, urazami lub stosowaniem estrogenów.

Obraz kliniczny

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.

Diagnostyka

Diagnostyka chorych z podejrzeniem nowotworu jądra powinna obejmować:

- badanie przedmiotowe i podmiotowe,
- badania biochemiczne (w tym stężenia markerów nowotworowych),
- ultrasonografię (USG) moszny (badanie bezwzględnie konieczne w przypadku podejrzenia nowotworu i prawidłowego wyniku badania przedmiotowego jądra oraz wątpliwości w ocenie zmiany w obrębie moszny) oraz jamy brzusznej,
- rentgenografię (RTG) klatki piersiowej
- komputerową tomografię (KT) jamy brzusznej.

Źródła: raport nr: AOTM-OT-431-48/2013

Leczenie i cele leczenia

U chorych we wczesnych stopniach zaawansowania i z przewidywanym wieloletnim przeżyciem istotne jest stosowanie skutecznego leczenia związanego z możliwie najmniejszym ryzykiem wystąpienia wczesnych oraz późnych powikłań. U osób z chorobą pierwotnie zaawansowaną (przerzuty) lub z nawrotami ważne jest zapewnienie intensywnego, wielodyscyplinarnego postępowania, z uwzględnieniem leczenia w ramach prospektywnych badań klinicznych.

Niezależnie od zaawansowania klinicznego, w każdym przypadku pierwotne postępowanie polega na wykonaniu orchiektomii. Wyjątkiem może być jedynie konieczność natychmiastowego zastosowania CTH w stanach bezpośredniego zagrożenia życia lub wystąpienia trwałego upośledzenia stanu zdrowia.

Chemioterapię raka jądra stosuje się z intencją wyleczenia i powinno się podawać w należnych dawkach oraz planowanym rytmie.

Nasieniaki – I stopień zaawansowania:

- I stopień zaawansowania - aktywna obserwacja, uzupełniająca CTH (1 lub 2 cykle karboplatyny) bądź uzupełniająca radioterapia,
- II i III stopień zaawansowania - aktywna obserwacja, uzupełniająca CTH (3 x BEP lub 4 x EP) oraz radioterapia,

Nienasieniaki – I stopień zaawansowania:

- I stopień zaawansowania - aktywna obserwacja, uzupełniająca CTH (2 x BEP, zwłaszcza w przypadku inwazji naczyń) bądź limfadenektomię zaotrzewnową z oszczędzeniem nerwów,
- II stopień zaawansowania (markery w normie) –
    - biopsja albo limfadenektomia zaotrzewnowa z oszczędzeniem nerwów lub
    - aktywna obserwacja (badanie kontrolne po 6 tygodniach):

      — gdy remisja — dalsza obserwacja (prowadzona jak w I stopniu zaawansowania),
      — gdy stabilizacja — limfadenektomia zaotrzewnowa z oszczędzeniem nerwów,
      — gdy progresja i markery w normie — limfadenektomia zaotrzewnowa z oszczędzeniem nerwów,

— gdy markery powyżej normy — 3 x BEP lub 4 x EP lub 3 x BEP lub 4 x EP,

- II (markery powyżej normy) i III stopień zaawansowania (korzystne rokowanie wg IGCCCG - *International Germ Cell Cancer Collaborative Group*): 3 x BEP lub 4 x EP,
- III stopień zaawansowania (pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg IGCCCG): 4 x BEP lub 4 x PEI (VIP).

Nawroty u chorych poddanych aktywnej obserwacji leczy się zgodnie z zasadami obowiązującymi w przypadku leczenia pierwotnego.

W poniższej tabeli przedstawiono schematy chemioterapii (CTH) najczęściej wykorzystywane w leczeniu nowotworów zarodkowych.

Tabela 1. schematy chemioterapii (CTH) najczęściej wykorzystywane w leczeniu nowotworów zarodkowych

GO	Ge
	Ok
GP	Ge
	Pa

Źródła: *PTOK 2013*

2.1.1.Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

W przypadku raka jądra 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. Wszystkie nowotwory zarodkowe (z wyjątkiem dojrzałego potworniaka) cechują się dużą złośliwością histologiczną i agresywnym przebiegiem klinicznym. Są to jednocześnie jedne z niewielu nowotworów "litych", które można wyleczyć nawet w zaawansowanym stadium (z przerzutami odległymi). Szansę na wyleczenie pacjenci z guzami zarodkowymi zawdzięczają dużej wrażliwości tych nowotworów na chemioterapię i radioterapię.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych nieleczony złośliwy rak jądra, oraz wtórny nowotwór złośliwy wątroby prowadzą do przedwczesnego zgonu, ale również do niezdolności do samodzielnej egzystencji, pracy, przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby oraz obniżenia jakości życia. Zaznaczono, że wszystkie wymienione wyżej sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu złośliwego.

Źródło: raport nr: AOTM-OT-431-48/2013, stanowisko prof. Maciej Krzakowski, stanowisko dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarż, Jaszczyński 2013

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1.Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zgodnie ze stanowiskami ekspertów finansowanie stosowanie irynotekanu w ramach chemioterapii nowotworów jądra nie jest uzasadnione, ponieważ nie opublikowano wyników prospektywnych badań z udziałem odpowiedniej liczby chorych w przedmiotowym wskazaniu.

Dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarż zaznaczyła, iż „chorzy z zaawansowaną postacią choroby, zarówno w przypadku nowotworów otrzewnej, jak nowotworów jądra, nie poddający się dotychczasowej terapii nie mogą uzyskać wyleczenia po zastosowaniu kolejnych linii leczenia, gdyż te linie są już o mniejszej skuteczności niż poprzednie, ale mają szanse na wydłużenie PFS i poprawę komfortu życia.”

Źródło: raport nr: AOTM-OT-431-48/2013, stanowisko prof. Maciej Krzakowski, stanowisko [redacted], stanowisko dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarż

2.2.2.Opis świadczeń alternatywnych

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, stanowiska eksperckie uzyskane w trakcie prac nad tematem oraz dane NFZ dotyczące finansowania chemioterapii standardowej i niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem raka jądra. Zauważyć należy, że żadne wytyczne oraz ekspert nie wskazują, aby irynotekan miał zastosowanie w leczeniu raka jądra.

Potencjalne świadczenia alternatywne:

I linia leczenia – BEP: bleomycyna, etopozyd, cisplatyna, EP: etopozyd, cisplatyna, PEI (VIP): cisplatyna, etopozyd ifosfamid, uromiteksan

Kolejne linie leczenia – substancje wymienione wyżej, oraz winblastyna, paklitaksel, gemcytabina i oksaliplatyna.

Źródło: raport nr: AOTM-OT-431-48/2013, stanowisko prof. Maciej Krzakowski

2.2.3.Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano 1025 zachorowań w całej grupie ICD-10 C62 nowotwór złośliwy jądra (nie wyszczególniono kodu C62.9). Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 2. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C62 nowotwór złośliwy jądra (nie wyszczególniono kodu C62.9)

	Rok 2009	Rok 2010	Rok 2011
Liczba zachorowań	1111	1094	1025
Liczba zgonów	124	123	121

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie http://85.128.14.124/krn (dostęp 16.06.2014 r.)

Zgodnie z danymi NFZ (lata 2012 i 2013) irynotekan w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu C62 był finansowany u jednej osoby (dwa złożone wnioski) w roku 2012, u jednej osoby w roku 2013, podobnie jak w przypadku wskazania C62.9 (1 pacjent w 2013 r.).

Źródło: dane NFZ z Raportu Nr: AOTM-OT-431-48/2013

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie eksperta odnośnie liczebności populacji wnioskowanej.

Tabela 3. Oszacowania prof. Macieja Krzakowskiego oraz dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarż dotyczące liczebności populacji docelowej.

Wskaźnik	prof. Maciej Krzakowski	dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarż
Chorobowość	ok. 6000 chorych rocznie	25/100 000 1025/rok
Zapadalność	ok. 1200 zachorowań rocznie	5,5/100 000 5000/rok
Liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku	**Nie dotyczy - finansowanie nie jest uzasadnione**.	**Ok 50 rocznie**

Źródło: stanowisko prof. Maciej Krzakowski, z raportu nr: AOTM-OT-431-48/2013, stanowisko dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarż

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1.Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych przedmiotowej technologii (na podstawie ChPL produktu oryginalnego Campto, podmiot odpowiedzialny Pfizer Enterprises SARL).

Tabela 4. Interwencje oceniane

Substancja czynna	irynotekan
Kod ATC	L01X X19
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki cytostatyczne, inhibitory topoizomerazy
Dawka DDD wg WHO	brak
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Droga podania	dożylna
Dawkowanie na podstawie ChPL 9dawkowanie w zarejestrowanych wskazaniach)	Monoterapia (u pacjentów wcześniej leczonych) Zalecana dawka produktu CAMPTO wynosi 350 mg/m^2 pc. (powierzchnia ciała) podawana raz na trzy tygodnie, we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut. Terapia wielolekowa (u pacjentów wcześniej nieleczonych)

	Bezpieczeństwo i skuteczność produktu CAMPTO w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) zostały określone w następującym schemacie dawkowania: – Produkt CAMPTO z 5-FU/FA w schemacie co dwa tygodnie Zalecana dawka produktu CAMPTO wynosi 180 mg/m^2 pc. podawana raz na dwa tygodnie we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut, po którym podaje się we wlewie dożylnym kwas folinowy i 5-fluorouracyl. – Irynotekan w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i leukoworyną w schemacie podawania co 2 tygodnie Zalecane jest stosowanie irynotekanu w skojarzeniu z 5-FU i leukoworyną w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami. We wszystkich schematach dawkę leukoworyny należy podać bezpośrednio po podaniu irynotekanu, a 5-FU bezpośrednio po podaniu leukoworyny.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	Pozwolenie nr 7521-7522 04.02.1998 r./ 30.04.2003 r./13.06.2008 r.
Przeciwskazania	– przewlekłe choroby zapalne jelit i (lub) niedrożność jelita grubego. – nadwrażliwość na irynotekanu chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. – karmienie piersią. – stężenie bilirubiny w surowicy ponad 3 razy większe od GGN. – ciężkie zaburzenie czynności szpiku. – stan sprawności wg klasyfikacji WHO >2. – jednoczesne stosowanie preparatów dziurawca.

Źródło: ChPL Campto, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (dostęp 3.06.2014 r.)

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt CAMPTO jest stosowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadium raka jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy):

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej;
- w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem;
- w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego, którego komórki wykazują ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego (ang. wild-type), którzy nie byli uprzednio leczeni z powodu raka jelita grubego z przerzutami lub po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu;
- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym oraz bewacyzumabem jako lek pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy);
- w skojarzeniu z kapecytabiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego.

Zatem wskazanie podlegające ocenie nie jest wskazaniem zarejestrowanym.

Źródło: ChPL Campto

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: podanie **irynotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C62.9 nowotwór złośliwy jądra nieokreślony.**

Źródło: korespondencja MZ

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Przedmiotowy produkt leczniczy może być stosowany w zarejestrowanych wskazaniach. Zostały one wymienione w pkt. 2.3.1.2 niniejszego opracowania.

Źródło: ChPL Campto

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Irynotekan był przedmiotem stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji we wskazaniu ICD-10 C62 nowotwór złośliwy jądra: stanowisko RP 21/2014 z dnia 20 stycznia i rekomendacja Prezesa Agencji nr 15/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.

Zarówno Prezes Agencji, jak i RP **rekomendują usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych**, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie irynotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C62 i C78.7.

Jako uzasadnienie wskazano, iż „nie odnaleziono żadnych wytycznych dotyczących zasadności stosowania irynotekanu we wskazaniu C62, a finansowanie tej technologii nie znajduje uzasadnienia w opiniach ekspertów. Nie przedstawiono dotychczas wyników badań potwierdzających wartość wymienionej technologii w odpowiednio dobranej grupie chorych z odniesieniem do grupy kontrolnej.”

Źródło:http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-269-2013 (data dostępu 12.06.2014 r.)

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną irynotekan były przedmiotem prac AOTM również w innym niż aktualnie wskazaniu.

Wydane stanowiska, opinie i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące irynotekanu

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie medyczne	Stanowisko/opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości nr 128/2014 z dnia 12 maja 2014 r. (art. 40)	C25.0 (głowa trzustki), C25.1 (trzon trzustki), C25.2 (ogon trzustki), C25.3 (przewód trzustkowy), C25.4 (część wewnątrzwydzielacza trzustki), C25.7 (inna część trzustki), C25.8 (zmiana pprzekraczająca granice trzustki), C25.9 (trzustka, nieokreślona)	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją niżej wymienionych leków zawierających substancję czynną irinotecani hydrochloridum trihydricum we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: określonych kodami ICD-10: C25 (nowotwór złośliwy trzustki): C25.0 (głowa trzustki), C25.1 (trzon trzustki), C25.2 (ogon trzustki), C25.3 (przewód trzustkowy), C25.7 (inna część trzustki), C25.8 (zmiana przekraczająca granice trzustki), C25.9 (trzustka, nieokreślona). Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją niżej wymienionych leków zawierających substancję czynną irinotecani hydrochloridum trihydricum we wskazaniu odmiennym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, określonego kodem ICD-10: C25.4 (część wewnątrzwydzielacza trzustki).	-
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. (art. 31 e) Rekomendacja nr 32/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa AOTM (art. 31 e)	C25, C25.1, C25.8, C25.9	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie leków zawierających substancję czynną irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 (nowotwory złośliwe trzonu trzustki, nowotwory złośliwe trzonu trzustki, nowotwory złośliwe trzustki przekraczające jej granice i nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) podawanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego irinotekan, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia w wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. (art. 31 e)	C62 (nowotwór złośliwy jądra), C78.7 (wtórny nowotwór złośliwy wątroby)	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie irynotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C62 oraz C78.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia 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 i C78.7**.**
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2014 z dnia 24 marca 2014r. (art. 31 e) Rekomendacja nr 84/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa AOTM (art. 31 e)	C25.0; C25.2	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.0, C25.2 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną irynotekan, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.0; C25.2

Źródło: aotm.gov.pl (data dostępu 18.06.2014 r.)

2.3.2.Komparatory

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 8 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 17 czerwca 2014 r. uzyskano jedynie 1 stanowisko dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarż, dlatego w poniższej tabeli przedstawiono zarówno opinię dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisaż otrzymaną przez Agencję dla wskazania C62.9 - rak jądra nieokreślony, jak i opinie ekspertów dotyczące przeglądu interwencji stosowanych we wskazaniu ICD-10 C62 – rak jądra (brak wyszczególnienia C62.9 – rak jądra nieokreślony) otrzymane w ramach prac nad raportem Nr: AOTM-OT-431-48/2013.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: ICD-10 C62 - raku jądra w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych (brak wyszczególnienia C62.9 – rak jądra nieokreślony)

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarż	Programy: BEP, VIP, GEM+Paklitaksel, oksaliplatyna	Brak – gdyż jest to kolejna linia leczenia	BEP (DDP, VP-16, BLM)	BEP/VIP - dożylnie	BEP/VIP - dożylnie
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski	Pierwsza linia leczenia – bleomycyna, etopozyd, cisplatyna i ifosfamid. Kolejne linie leczenia – wymienione wyżej leki oraz wunblastyna, paklitaksel, gemcytabina i oksaliplatyna.	Nie dotyczy – finansowanie irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu nie jest uzasadnione.	Nie dotyczy – finansowanie irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu nie jest uzasadnione	Najskuteczniejsza jest chemioterapia z udziałem bleomycyny, etopozydu i cisplatyny.	Pierwsza linia leczenia – bleomycyna, etopozyd, cisplatyna i ifosfamid. Kolejne linie leczenia – wymienione wyżej leki oraz wunblastyna, paklitaksel, gemcytabina i oksaliplatyna.
[redacted]	Schematy wielolekowe zawierające skojarzenia leków: bleomycyna, cisplatyna, karboplatyna, etopozyd, winblastyna, ifosfamid, paklitaksel, oksaliplatyna, gemcytabina.	Schematy zawierające oksaliplatynę, gemcytabinę, paklitaksel w różnych skojarzeniach.	Cisplatyna, ifosfamid, winblastyna	Pierwsza linia leczenia: cisplatyna, etopozyd, bleomycyna. Nawroty choroby – cisplatyna, ifosfamid, etopozyd lub paklitaksel lub winblastyna. Leczenie chorych z opornością na cisplatynę – gemcytabina, oksaliplatyna, paklitaksel w różnych skojarzeniach.	Pierwsza linia leczenia: cisplatyna, etopozyd, bleomycyna. Nawroty choroby – cisplatyna, ifosfamid, etopozyd lub paklitaksel lub winblastyna. Leczenie chorych z opornością na cisplatynę – gemcytabina, oksaliplatyna, paklitaksel w różnych skojarzeniach.

Źródło: stanowisko eksperta Prof. Krzakowski, stanowisko [redacted], stanowisko dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarż

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 opiniami eksperckimi stosowanie irynotekanu w C62 jest nieuzasadnione. Wskazaniu technologii alternatywnej jest niemożliwe.

2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Stanowisko RP i rekomendacja Prezesa AOTM dla wskazania rak jądra została opisana w Rozdz. 2.3.1.5.

3. Opinie ekspertów

W poniższej tabeli przedstawiono zarówno opinię Dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisaż otrzymaną przez Agencję dla wskazania C62.9 - rak jądra nieokreślony, jak i opinie ekspertów dotyczące wskazania ICD-10 C62 – rak jądra (brak wyszczególnienia C62.9 – rak jądra nieokreślony) otrzymane w ramach prac nad raportem Nr: AOTM-OT-431-48/2013.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania irynotekanu we wskazaniu: ICD-10 C62 – rak jądra

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Własne stanowisko
Dr n. med. Emilia Filipczyk - Cisarż	Nowotwory zarodkowe jądra są wysoko wrażliwe na chemioterapię, jednak istniej niewielki odsetek ok. 20% postaci opornych na ogólnie przyjęte schematy oparte o platynę, ifosfamid, paklitaksel i gemcytabinę. Dla tych postaci irinotekan stanowi szanse na kontrolę choroby	Brak uzasadnienia	Nowotwory zarodkowe jądra są wysoko wrażliwe na chemioterapię, jednak istniej niewielki odsetek ok. 20% postaci opornych na ogólnie przyjęte schematy oparte o platynę, ifosfamid, paklitaksel i gemcytabinę. Dla tych postaci irinotekan stanowi szanse na kontrolę choroby. Irinotekan powinien więc być akceptowalną i możliwą do zastosowania formą terapii.
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski	Nie dotyczy – finansowanie irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu nie jest uzasadnione	Finansowanie stosowanie irynotekanu w ramach chemioterapii nowotworów jądra nie jest uzasadnione, ponieważ nie opubl kowano wyników prospektywnych badań z udziałem odpowiedniej liczby chorych w przedmiotowym wskazaniu.	Finansowanie irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu **nie jest uzasadnione**.
[redacted]	Nie dotyczy - finansowanie irynotekanu stosowanego w ramach chemioterapii nowotworu złośliwego jądra nie jest uzasadnione.	Finansowanie stosowanie irynotekanu w ramach chemioterapii nowotworu złośliwego jądra nie jest uzasadnione – brak przekonujących dowodów naukowych na uzasadnienie finansowania w wymienionym wskazaniu.	Finansowanie stosowanie irynotekanu w ramach chemioterapii nowotworu złośliwego jądra **nie jest uzasadnione** – dotychczas nie przedstawiono wyników prospektywnych badań z losowym doborem chorych lub grupą kontrolną, które potwierdziłyby wartość wymienionego postępowania, Dane dotyczące stosowania irinotekanu pochodzą z kilku badań II fazy obejmujących grupy kilkunastu, bez losowego doboru chorych i bez porównania z grupą kontrolną.

Źródło: stanowisko eksperta Prof. Krzakowski, stanowisko [redacted], stanowisko dr n. med. Emilia Filipczyk - Cisarż

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych oraz przeglądów systematycznych, badań pierwotnych dotyczących postępowania terapeutycznego w nowotworach jądra w dniu 30 maja 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznej.

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- Medline via PubMed,
- EMBASE via OVID,
- The Cochrane Collaboration,
- organizacji i towarzystw naukowych działających w ochronie zdrowia, związanych z onkologią.

Poszukiwano wytycznych, rekomendacji oraz przeglądów systematycznych, badań pierwotnych i kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: pacjenci z nowotworem jądra (t*esticular cancer*).

Interwencja: irynotekan,

Komparator: nie ograniczano,

Punkty końcowe: nie ograniczano,

Dodatkowe ograniczenia:

Zastosowano filtry dotyczące typu publikacji dostępne w ramach przeglądarek baz danych.

W opracowaniu wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu dowodów naukowych, do których uzyskano dostęp.

Przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim.

Selekcja publikacji dokonywana była przez dwie osoby.

Szczegóły dotyczące przeprowadzonego wyszukiwania znajdują się w rozdziale 9.1 *Strategie wyszukiwania publikacji*.

Ze względu na fakt, iż rak jądra (ICD-10: C62) był przedmiotem prac Agencji w styczniu 2014 roku w niniejszym raporcie zostaną przytoczone najnowsze rekomendacje odnalezione w trakcie prac nad raportem nr: „AOTM-OT-431-48/2013. Irynotekan - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniach: nowotwór złośliwy jądra (ICD-10: C62) i wtórny nowotwór złośliwy wątroby (ICD-10: C78.7)" oraz wyniki aktualizacji wyszukiwania rekomendacji dla okresu od stycznia 2014 roku.

Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczącej leczenia nowotworów złośliwych jądra (NCCN 2014, NCI 2014, PTOK 2013, ESMO 2013, AHS 2013, NCI 2012) nie zaleca stosowaniu irynotekanu w złośliwym nowotworze jądra.

W leczenie nowotworów złośliwych rekomendowane są następujące terapie lekowe:

- chemioterapia karboplatyną,
- schemat BEP (bleomycyna, cisplatyna, etopozyd),
- schemat EP (etopozyd, cisplatyna),
- schemat VIP/PEI (cisplatyna, etopozyd, ifosfamid, uromiteksan),
- w ramach chemioterapii paliatywnej: gemcytabina, oksaliplatyna, paklitaksel, etopozyd.

Tabela 8.Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów złośliwych jądra

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Irinotekan
USA	**NCCN 2014**	Nasieniaki I linia leczenia: IA / IB stopień zaawansowania: aktywna obserwacja, chemioterapia karboplatyną (1-2 cykle), radioterapia IIA / IIB stopień zaawansowania: radioterapia, 4 x EP lub 3 x BEP IIC / III stopień zaawansowania dobrze rokujący: 4 x EP lub 3 x BEP IIC / III stopień zaawansowania umiarkowanie rokujący: 4 x BEP Leczenie po chemioterapii I linii: limfadenektomia zaotrzewnowa, chemioterapia II linii Nienasieniaki I linia leczenia: IA stopień zaawansowania: aktywna obserwacja lub limfadenektomia zaotrzewnowa z oszczędzeniem nerwów IB stopień zaawansowania: limfadenektomia zaotrzewnowa z oszczędzeniem nerwów lub 1-2 x BEP IIA / IIB stopień zaawansowania (markery w normie): limfadenektomia zaotrzewnowa z oszczędzeniem nerwów lub 3 x BEP lub 4 x EP III stopień zaawansowania umiarkowane i złe rokowanie: 4 x BEP lub 4 x VIP Chemioterapia paliatywna w przerzutowym nowotworze złośliwym jądra: • gemcytabina/oksaliplatyna, • gemcytabina/paklitaksel, • gemcytabina/paklitaksel/oksaliplatyna, • etopozyd.	Rekomendacja nie wymienia irynotekanu
USA	**NCI 2014**	Nasieniaki: wykonanie orchiektomii I stopień zaawansowania: radioterapia, chemioterapia adjuwantowa 1-2 dawki karboplatyny, II stopień zaawansowania: radioterapia, limfadenektomia zaotrzewnowa, chemioterapia 3 x BEP lub 4 x EP, III stopień zaawansowania: leczenie pozostałych guzów po chemioterapii, obserwacja, chirurgiczne usunięcie guzów Nienasieniaki: - wykonanie orchiektomii I stopień zaawansowania: radioterapia, limfadenektomia zaotrzewnowa, chemioterapia adjuwantowa 1-2 dawki BEP, II stopień zaawansowania: radioterapia, limfadenektomia zaotrzewnowa, chemioterapia 2 x BEP lub 2 x EP, również PVB (cisplatyna, winblastyna, bleomycyna), VAB VI (winblastyna, daktynomycyna, bleomycyna, cyklofosfamid, cisplatyna) oraz VPV (winblastyna, cisplatyna, etopozyd). III stopień zaawansowania: 3 x BEP lun 4 x EP u pacjentów dobrze rokujących oraz BEP lub 4 x VIP u pacjentów słabo i umiarkowanie rokujących Źródło: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/testicular/HealthProfessional (data dostępu 18.06.2014 r.)	Rekomendacja nie wymienia irynotekanu
Polska	**PTOK 2013**	U chorych we wczesnych stopniach zaawansowania i z przewidywanym wieloletnim przeżyciem istotne jest stosowanie skutecznego leczenia związanego z możliwie najmniejszym ryzykiem wystąpienia wczesnych oraz późnych powikłań. U osób z chorobą pierwotnie zaawansowaną (przerzuty) lub z nawrotami ważne jest zapewnienie intensywnego, wielodyscyplinarnego postępowania, z uwzględnieniem leczenia w ramach prospektywnych badań klinicznych. Niezależnie od zaawansowania klinicznego, w każdym przypadku pierwotne postępowanie polega na wykonaniu orchiektomii. Wyjątkiem	Rekomendacja nie wymienia irynotekanu

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Irinotekan
		może być jedynie konieczność natychmiastowego zastosowania CTH w stanach bezpośredniego zagrożenia życia lub wystąpienia trwałego upośledzenia stanu zdrowia. Chemioterapię raka jądra stosuje się z intencją wyleczenia i powinno się podawać w należnych dawkach oraz planowanym rytmie. Nasieniaki – I stopień zaawansowania: • I stopień zaawansowania - aktywna obserwacja, uzupełniająca CTH (1 lub 2 cykle karboplatyny) bądź uzupełniająca radioterapia, • II i III stopień zaawansowania - aktywna obserwacja, uzupełniająca CTH (3 x BEP lub 4 x EP) oraz radioterapia, Nienasieniaki – I stopień zaawansowania: • I stopień zaawansowania - aktywna obserwacja, uzupełniająca CTH (2 x BEP, zwłaszcza w przypadku inwazji naczyń) bądź limfadenektomię zaotrzewnową z oszczędzeniem nerwów, • II stopień zaawansowania (markery w normie) – ▪ biopsja albo limfadenektomia zaotrzewnowa z oszczędzeniem nerwów lub ▪ aktywna obserwacja (badanie kontrolne po 6 tygodniach): — gdy remisja — dalsza obserwacja (prowadzona jak w I stopniu zaawansowania), — gdy stabilizacja — limfadenektomia zaotrzewnowa z oszczędzeniem nerwów, — gdy progresja i markery w normie — limfadenektomia zaotrzewnowa z oszczędzeniem nerwów, — gdy markery powyżej normy — 3 x BEP lub 4 x EP lub 3 x BEP lub 4 x EP, • II (markery powyżej normy) i III stopień zaawansowania (korzystne rokowanie wg IGCCCG): 3 x BEP lub 4 x EP, • III stopień zaawansowania (pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg IGCCCG): 4 x BEP lub 4 x PEI (VIP). Nawroty u chorych poddanych aktywnej obserwacji leczy się zgodnie z zasadami obowiązującymi w przypadku leczenia pierwotnego.	

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Irinotekan
Europa	**ESMO 2013**	Rekomendacja dotyczy nowotworów złośliwych jądra. • wykonanie radykalnej orchiektomii. Wyjątkiem może być jedynie konieczność natychmiastowego zastosowania CTH w stanach bezpośredniego zagrożenia życia lub wystąpienia trwałego upośledzenia stanu zdrowia. <u>I linia leczenia nasieniaków:</u> • I stopień zaawansowania: aktywna obserwacja, uzupełniająca CTH (karboplatyna) oraz radioterapia. • IIA stopień zaawansowania: chemioterapia 3 x BEP lub 4 x EP oraz radioterapia. • IIB / IIC / III stopień zaawansowania: chemioterapia 3-4 x BEP (3-4 x VIP) W nawrotach choroby : radioterapia lub 3-4 x BEP (nawrót po karboplatynie) lub 3-4 x BEP (3-4 x EP, nawrót po radioterapii) <u>I linia leczenia nienasieniaków:</u> • I stopień zaawansowania: aktywna obserwacja, CTH (1-2 x BEP), rzadko limfadenektomia zaotrzewnowa. • II/III stopień zaawansowania dobrze rokujący: chemioterapia 3 x BEP lub 4 x EP oraz limfadenektomia zaotrzewnowa. • II/III stopień zaawansowania umiarkowanie lub słabo rokujący: chemioterapia 4 x BEP lub 4 x VIP. W nawrotach choroby : radioterapia lub 3-4 x BEP (nawrót po limfadenektomia zaotrzewnowej) lub terapia ratująca po nawrocie po chemioterapii.	Rekomendacja nie wymienia irynotekanu
Kanada	**AHS 2013**	Nasieniaki - wykonanie radykalnej orchiektomii, - I stopień zaawansowania: aktywna obserwacja oraz chemioterapia (2 cykle karboplatyny) i radioterapia, - IIA / IIB stopień zaawansowania: radioterapii, chemioterapia 3 x BEP lub 4 x EP (w przypadku przeciwskazań do bleomycyny), - IIC / IID / III stopień zaawansowania: schematy chemioterapii oparte na cisplatynie, 3 x BEP lub 4 x EP (w przypadku dobrze rokujących) lub 4 x BEP (w przypadku umiarkowanie rokujących). Nienasieniaki: - wykonanie radykalnej orchiektomii, - I stopień zaawansowania: wykonanie radykalnej orchiektomii, aktywna obserwacja, limfadenektomia zaotrzewnowa, chemioterapii adjuwantowa, - II stopień zaawansowania: 4 x BEP lub VIP (w przypadku umiarkowanego i złego rokowania), należy rozważyć limfadenektomię zaotrzewnową, - III stopień zaawansowania: preferowane są schematy chemioterapii oparte na cisplatynie: u pacjentów dobrze rokujących 3 x BEP lub 4 x EP, u pacjentów z umiarkowanym i złym rokowaniem 4 x BEP lub VIP, należy rozważyć chirurgiczną resekcję,	Rekomendacja nie wymienia irynotekanu

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję dnia 17.06.2014 r. na stronach instytucji związanych z ochroną zdrowia w poszczególnych krajach nie odnaleziono rekomendacji finansowych odnoszących się do stosowania irynotekanu w leczeniu nowotworów złośliwych jądra, w tym nowotworów nieokreślonych.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 9. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji dla zastosowania irynotekanu w leczeniu raka jądra

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	**USA**	**NCCN 2014**	-	-	-	Rekomendacja nie wymienia irynotekanu
	USA	**NCI 2014**	-	-	-	Rekomendacja nie wymienia irynotekanu
	Polska	**PTOK 2013**	-	-	-	Rekomendacja nie wymienia irynotekanu
	Europa	**ESMO 2013**	-	-	-	Rekomendacja nie wymienia irynotekanu
	Kanada	**AHS 2013**	-	-	-	Rekomendacja nie wymienia irynotekanu
Rekomendacje refundacyjne	Nie odnaleziono rekomendacji finansowych odnoszących się do stosowania irynotekanu w leczeniu nowotworów złośliwych jądra, w tym nowotwór nieokreślonych.					

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

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.

Irynotekan finansowany jest w następujących rozpoznaniach:

C15 (wraz z rozszerzeniami) rak przełyku,
C16 (wraz z rozszerzeniami) nowotwór złośliwy żołądka,
C17 (wraz z rozszerzeniami) nowotwór złośliwy jelita cienkiego,
C18 (wraz z rozszerzeniami) nowotwór złośliwy jelita grubego,
C19 nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego,
C20 nowotwór złośliwy odbytnicy,
C22 (wraz z rozszerzeniami) nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych,
C34 (wraz z rozszerzeniami) nowotwór złośliwy oskrzela i płuca,
C40 (wraz z rozszerzeniami) nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn,
C41 (wraz z rozszerzeniami) nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu,
C46.9 mięsak Kaposi'ego, nieokreślony,
C47 (wraz z rozszerzeniami) nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego,
C48 (wraz z rozszerzeniami) nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej,
C49 (wraz z rozszerzeniami) nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich,
C53 (wraz z rozszerzeniami) nowotwór złośliwy szyjki macicy,
C56 nowotwór złośliwy jajnika,
C67 (wraz z rozszerzeniami) nowotwór złośliwy pęcherza moczowego,
C71 (wraz z rozszerzeniami) nowotwór złośliwy mózgu,
C72 (wraz z rozszerzeniami) nowotwór złośliwy rdzenia kręgowego, nerwów czaszkowych i innych części centralnego systemu nerwowego

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających substancję czynną irynotekan, finansowanych ze środków publicznych w ramach „Leków, stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym".

Tabela 10. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję irynotekan wg Obwieszczenia MZ 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)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	5909990645060	1965,96	2064,26	2064,26	bezpłatne	0
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	5909990645176	237,39	249,26	249,26	bezpłatne	0
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183	651,02	683,57	683,57	bezpłatne	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059	20,44	21,46	21,46	bezpłatne	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066	47,19	49,55	49,55	bezpłatne	0
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990911172	267,84	281,23	281,23	bezpłatne	0
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990962600	160,92	168,97	168,97	bezpłatne	0
Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869	34,56	36,29	36,29	bezpłatne	0
Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876	64,8	68,04	68,04	bezpłatne	0
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990766482	37,8	39,69	39,69	bezpłatne	0
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990766499	75,6	79,38	79,38	bezpłatne	0
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990766505	189	198,45	198,45	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.a 2 ml	5909990871056	36,18	37,99	37,99	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990871087	81	85,05	85,05	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 7,5 ml	5909990871124	129,6	136,08	136,08	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990871155	253,8	266,49	266,49	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871162	426,6	447,93	447,93	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane przekazane przez NFZ w piśmie NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA z dnia 12.11.2013 r. w toku prac nad raportem nr: „AOTM-OT-431-48/2013. Irynotekan - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniach: nowotwór złośliwy jądra (ICD-10: C62) i wtórny nowotwór złośliwy wątroby (ICD-10: C78.7)" oraz dane które uzyskała Agencja w trakcie prac nad niniejszym raportem (mail od Pana Andrzeja Łabendy z dnia 18.06.2014 r.).

Tabela 11. Wykaz wniosków oraz zgód NFZ na finansowanie leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej opartej o irynotekan.

Rok	Nazwa międzynarodowa	ICD-10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda (PLN)
2013	IRINOTECANUM -CM	C62.9	2 (1 PESEL)	2 (1 PESEL)	1059,68
2012	IRINOTECANUM -CM	C62	2	1	5200
2013	IRINOTECANUM -CM	C62	1	1	3600

W przedmiotowym wskazaniu C62.9 terapia irynotekanem została sfinansowana u 1 pacjenta w roku 2013 (w 2012 r. brak wniosków i zgód) na łączną kwotę 1059,68 PLN. We wksananiu C62 wnioskowana substancja została sfinansowana u jednego pacjenta w roku 2012 na kwotę 5200 PLN, w roku 2013 również u jednego pacjenta na kwotę odpowiednio 3600 PLN.

Źródło: korespondencja z NFZ z raportu nr: AOTM-OT-431-48/2013

5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

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.

5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

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%.

Źródło: dane producenta medac GmbH

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Spółkę Sandoz Polska (pismo z dnia 16.06.2014) „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 nierefundowany w powyższych wskazaniach.” Jednocześnie firma zaznaczyła że przekazane informacje oparte są na najlepszej wiedzy natomiast Spółka Sandoz nie posiada jednak dostępu do oryginalnych decyzji refundacyjnych wydawanych w innych krajach ani też możliwości zebrania podobnych informacji dla krajów spoza UE/EFTA.”

Źródło: dane producenta Spółka Sandoz Polska

Zgodnie z danymi firmy Fresenius Kabi „produkt leczniczy Irinotecan Fresenius jest finansowany ze środków publicznych w innych krajach w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań. Nie posiadamy wiedzy dotyczącej aktualnego stanu finansowania ze środków publicznych w/w leku w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 (…) C62.9.”

Źródło: dane producenta Fresenius Kabi Polska

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Podsumowanie analizy klinicznej z raportu nr: AOTM-OT-431-48/2013

„W dniach 17-20 grudnia 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library z użyciem słów kluczowych: *irinotecan, campto, irrinotecan, hepatic metastases, secondary liver cacner, liver metastases, testicular neoplasms, testicular cancer.* Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką oraz uwzględniono piśmiennictwo nadesłane przez eksperta. Do analizy włączono głównie przeglądy systematyczne, meta-analizy, przeglądy literatury, rekomendacje, a w przypadku ich braku badania kliniczne o najwyższym stopniu wiarygodności. (…) Jeżeli chodzi o wskazanie C62 do analizy włączono jedno badanie, w którym irynotekan podawany był samodzielnie pacjentom, u których wystąpił nowotwór zarodkowy z główną lokalizacją w jądrze. W dwóch pozostałych badano terapie skojarzeniowe, a jedną ze stosowanych substancji był irynotekan. Irynotekan w badaniach stosowany był u pacjentów z bardzo złym rokowaniem z obecnością nowotworu zarodkowego z lokalizacją w jądrze, oraz przerzutami do innych części organizmu, u których nie było odpowiedzi na leczenie I linii, II linii, oraz u których wystąpiły nawroty choroby. Zgodnie z odnalezionymi informacjami, a także opiniami ekspertów stosowanie irynotekanu w C62 nie ma uzasadnienia. Dotychczas nie przedstawiono wyników prospektywnych badań z losowym doborem chorych lub grupą kontrolną, które potwierdziłyby wartość stosowania Irynotekanu u chorych na raka jądra. Dane dotyczące skuteczności stosowania irynotekanu pochodzą z kilku badan II fazy obejmujących grupy kilkunastu pacjentów, bez losowego doboru chorych i bez porównania z grupa kontrolną.”

Źródło: Raport nr: AOTM-OT-431-48/2013

6.1.2.Metodologia analizy klinicznej

Informacje dotyczące metodologii przyjętej przy zbieraniu danych dotyczących zastosowania przedmiotowych substancji czynnych opisano w rozdziale 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.

Ze względu na opracowany w styczniu 2014 roku raport nr: AOTM-OT-431-48/2013 dotyczący m.in. zastosowania irynotekanu w leczeniu nowotworów złośliwych jądra w niniejszym opracowaniu przeprowadzono aktualizację danych od stycznia 2014 r. oraz uzupełnienie danych zawartych we wcześniejszym raporcie.

Szczegóły dotyczące przyjętego schematu PICOS zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji (opracowanie własne)

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Populacja	chorzy z rozpoznaniem raka jądra	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	• irynotekan w monoterapii • w przypadku nieodnalezienia badań irynotekanu w monoterapii badania skojarzeń leku	inne niż irynotekan
Komparator	dowolny	nie określono
Punkty końcowe	dowolne dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	nie określono
Typ badania	• metaanalizy, przeglądy systematyczne, • w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych badania eksperymentalne (RCT i nRCT, badania II fazy), • badania I fazy wyłącznie, gdy stanowiły najwyższy dostępny poziom dowodów naukowych	• przeglądy niesystematyczne, • artykuły poglądowe, opinie, • badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii, • badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej, • opisy przypadków
Inne	• publikacje w językach: angielskim, polskim, • badania na ludziach	• publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia, • badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, *in vitro* bądź liniach komórkowych, • abstrakty konferencyjne

6.1.3.Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Opracowania wtórne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących zastosowania irynotekanu w monoterapii w populacji pacjentów z nowotworem jądra.

Odnaleziono przegląd systematyczny Calabro 2012 dotyczący roli chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka jądra. W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowy opis opracowania.

Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną irynotekanu w leczeniu raka jądra

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Calabro 2012 Źródła finansowania: brak	**Cel:** podsumowanie roli chemioterapii w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem zarodkowym jądra i wyznaczenie obecnego standardu leczenia **Synteza wyników:** jakościowa i ilościowa **Przegląd systematyczny** w bazach PubMed oraz Amercian Society of Clinical Oncology or European Society for Medical Oncology **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do czerwca 2011 roku	**Populacja:** pacjenci leczeni lub nieleczeni z przerzutowym rakiem zarodkowym jądra **Metodyka:** badania randomizowane i nierandomizowane dotyczące terapii I linii, leczenie ratujące lub leczenie paliatywne **Inne:** brak	**Włączone badania:** W przeglądzie analizowano badania dla różnych rodzajów, w tym dla dobrze, umiarkowanie i słabo rokujących nowotworów, chemioterapii ratującej w tym wysokodawkowej chemioterapii oraz dla leczenia paliatywnego raka jądra. Poniżej przedstawiono jedynie wyniki w których występował irynotekan. Dla irynotekanu odnaleziono 2 badania jednoramienne II fazy Miki 2002 oraz Pectasides 2004 dotyczące terapii paliatywnej. W obu badaniach irinotekan był stosowany w skojarzeniu z odpowiednio cisplatyną oraz oksaliplatyną (pozostałe 9 badań dotyczyło zastosowania innych chemioterapeutyków). **Kluczowe wyniki:** Miki 2002: liczba pacjentów 18 • RR (wskaźn k odpowiedzi, response rate):50% • CRR (wskaźnik całkowitej odpowiedzi, complete RR): 11% • Mediana przeżycia: 53% dla 5 lat Pectasides 2004: liczba pacjentów 18 • RR (wskaźn k odpowiedzi, response rate):40% • CRR (wskaźnik całkowitej odpowiedzi, complete RR): 22% • Mediana przeżycia: 7,5 msc **Wnioski autorów przeglądu:** Obecnie trzy cykle BEP (bleomycyna, etoposyd oraz platyna) są najlepszą opcją terapeutyczną dla pacjentów z dobrze rokującym przerzutowym rakiem jądra. Cztery cykle BEP są najlepszą opcją terapeutyczną u pacjentów z umiarkowanie i słabo rokującym nowotworem. Cztery cykle EP (etopozyd i cisplatyna) oraz cztery cykle VIP (etopozyd, ifosfamid, cisplatyna) mogą być stosowane u pacjentów z dobrze i umiarkowanie do złego rokujących z wysokim ryzykiem rozwoju toksyczności ze strony układu oddechowego indukowanej bleomycyną. Pacjenci z nowotworem jądra powinni być poinformowani o ryzyku toksyczności leczenia.

6.1.3.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie jednoramienne II fazy dotyczące zastosowania irynotekanu w monoterapii w populacji pacjentów z nowotworami zarodkowymi – Kollmannsberger 2002. W poniższej tabeli przedstawiono opis badania oraz jego wyniki.

Tabela 14.Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej oraz ich wyniki

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja	Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Typ badania	
Kollmannsberger 2002 Brak danych o źródle fnansowania	Pacjenci z nawrotowym lub opornym na cisplatynę nowotworem komórek zarodkowych. Do badania włączono 15 pacjentów. 12 z 15 pacjentów zostało zdiagnozowanych z nowotworem gonad Pozostałych 2 pacjentów chorowało na nowotwór śródpiersia.	• diagnoza nowotworu komórek zarodkowych z dowodami progresji guza lub nawrotu choroby po co najmniej dwóch wcześniejszych chemioterapiach opartych na cisplatynie lub po ratującej wysokodawkowej chemioterapii z cisplatyną ze wspierającym auto-SCT, • pacjenci z progresją choroby podczas inicjującej chemioterapii indukującej lub podczas terapii ratującej, • obecność/podwyższony poziom markerów nowotworowych, • skala sprawności Karnofsky'ego ≥60%, • wystarczające funkcjonowanie układu hematologicznego (WBC>2500/µl, płytki >75000//µl, • klirens kreatyniny >60 ml/min, • bilirubina ≤1,5-krotności górnej granicy normy, enzymy wątrobowe<3-krotności górnej granicy normy, • pisemna zgoda na badanie.	• brak opisu w badaniu	Irynotekan w dawce 300mg/m^2 w infuzji trwającej 30 minut w 1. dniu. Powtarzana co 3 tygodnie. W przypadku toksyczności ≤1 stopnia w skali CTC (common toxicity criteria) możliwe było zwiększenie dawki do 350 mg/ m^2. Towarzysząca terapia przeciwwymiotna polegała na podawaniu antagonistów 5-HT$_3$ oraz deksametazonu. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych 4. stopnia: trombocytopenii, granulocytopenii oraz gorączki neutropenicznej zaplanowano redukcję 50% dawki. 25%-50% redukcja dawki została zaplanowana w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych niehematologicznych odpowiednio 3 lub 4 stopnia. Niemożliwe było stosowanie dodatkowej chemioterapii, radioterapii lub leczenia eksperymentalnego.	Badanie II fazy bez grupy kontrolnej. Badanie przeprowadzone przez *the German Testicular Cancer Study Group*	• odpowiedź na leczenie, • toksyczność, • stabilizacja choroby, • częściowa remisja z normalizacją poziomu markerów nowotworowych, • częściowa remisja markero-pozytywna,
Charakterystyka pacjentów N=15						
• U większości pacjentów obecne były przerzuty, głównie do płuc (87%) oraz węzłów chłonnych (67%). Rzadziej do wątroby (53%), mózgu (20%) i kości 13%. • Dwóch pacjentów miało nawrót choroby później niż 2 lata po terapii inicjującej. • U 11 pacjentów zdiagnozowano chorobę oporności na platynę lub całkowitej oporności na platynę. • Wszyscy pacjenci byli poddani wcześniej średnio 6 (4 - 12) cyklami wysokodawkowej chemioterapii zawierającej cisplatynę przed terapią irynotekanem. • 13 pacjentów było wcześniej poddanych chemioterapii wysokodawkowej opartej na karboplatynie/etopozydzie ze wsparciem auto-SCT. • Dodatkowo, 12 pacjentów było wcześniej leczonych paklitakselem, sześciu oksaliplatyną i dwóch gemcytabiną.						
Wyniki						
• 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 średnio 3 miesiącach (1-9 msc) 13 pacjentów zmarło. Dwóch pacjentów pozostało niewyleczonych. • Mediana przeżycia całkowitego dla wszystkich pacjentów wynosiła 3 miesiące (1-9 msc).						

Wnioski autorów badania
• Irynotekan w dawce 300 – 350 mg/m^2 podawany w schemacie co 3 tygodnie nie wykazał działania przeciwnowotworowego u osób z bardzo złym rokowaniem po chemioterapii cisplatyną. Nie ma uzasadnienia dla kontynuowania zaprojektowanego badania.
• Ze względu na dobry profil bezpieczeństwa irynotekan może być potencjalnie użytecznym lekiem w terapii paliatywnej.

Odnaleziono również badanie II fazy oraz publikacje niższej jakości (badanie retrospektywne, opis przypadku) dotyczące zastosowania irynotekanu w skojarzeniu z innymi lekami, które nie zostały opisane w przeglądzie systematycznym Calabro 2012 . Poniżej zamieszczono opis odnalezionych publikacji:"

- **Shamash 2007:** badanie II fazy oceniało efekt działania 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 kończenia badania wynosiła 17 miesięcy. Jeżeli chodzi o toksyczność, to najczęściej (stopień III / IV) notowano infekcję (68%). Nie odnotowano śmierci wynikającej z toksyczności zastosowania IPO. Odnotowano natomiast jeden zgon wynikający z wysokiej dawki chemioterapii. W podsumowaniu badania autorzy napisali, że terapia IPO wykazała dużą aktywność w guzach nowotworów zarodkowych. Zaznaczyli także potrzebę dalszego badania działania IPO w nowotworach zarodkowych.
- **Tanaka 2010:** w publikacji 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 cisplatynę. 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 bezpośredniego wyników dotyczących wpływu zastosowania irynotekanu w nowotworze złośliwym jądra, ale irynotekan podany był w ramach chemioterapii ratującej życie wraz z substancją nedaplatyną. Irynotekan wraz z nedaplatyną zastosowano jedynie u 3 pacjentów. Autorzy we wnioskach stwierdzają, że nowe schematy chemioterapii zawierające irynotekan oraz paklitaksel mogą przyczyniać się do poprawy przeżycia chorych w grupie o bardzo złym rokowaniu.
- **Takaoka 2006:** opis przypadku 54-letniego mężczyzny, który otrzymał kombinowaną chemioterapię z nedaplatyną i irynotekanem jako terapię ratującą w nawrotowym nienasieniaku jądra z przerzutami do płuc. 21-ego dnia po rozpoczęciu stosowania chemioterapii u pacjenta rozpoznano neutropeniczne zapalenie jelit. Po wyleczenie u pacjenta rozpoczęto drugi cykl chemioterapii z równoczesnym stosowanie leczenia profilaktycznego w kierunku zapalenia jelit. Pacjent zmarł po 4 miesiącach z powodu progresji przerzutów do płuc. Autorzy publikacji zwracają uwagę na możliwość rozwoju neutropenicznego zapalenia jelit w zaburzeniach neutropenicznych spowodowanych chemioterapią w standardowych dawkach.

6.1.3.3. Bezpieczeństwo

ChPL

Najczęściej występujące działania niepożądane (≥ 1/10) ograniczające dawkę irynotekanu to opóźniona biegunka (występująca później niż 24 godziny po podaniu) oraz zaburzenia krwi, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość.

Do bardzo często występujących działań niepożądanych (≥1/10) należą neutropenia, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, zespół cholinergiczny, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie błony śluzowej, gorączka oraz astenia.

Do często występujących działań niepożądanych (≥1/100 do <1/10) należą zakażenia, małopłytkowość, gorączka neutropeniczna, zaparcia, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona aktywność transaminaz (AlAT i AspAT), zwiększone stężenie bilirubiny oraz zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej.

Źródło: ChPL Campto

W badaniu Kollmannsberger 2002 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa dla populacji 15 pacjentów włączonych do badania (tabela poniżej).

Tabela 15. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa na podstawie badania Kollmannsberger 2002

Punkt końcowy	CTC stopień I/II		CTC stopień III/IV	
	Liczba	%	Liczba	%
Leukocytopenia	7	47	1	7
Trombocytopenia	5	33	3	20
Anemia	12	80	2	13
Nudności/wymioty	7	47	0	-
Gorączka	2	13	1	7
Biegunka	0	-	1	7
Podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych	1	7	0	-
Neurotoksyczność	0	-	1	7
Inne	5	30	0	-

Autorzy badania wnioskują, 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%).

6.1.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronach internetowych URPL, EMA oraz La Revue Prescrire nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla substancji czynnej irynotekan.

Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa, które nie byłby uwzględnione w aktualnej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego Irinotecan Polpharma.
Źródło: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/20571s16lbl.pdf oraz
http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm215480.htm (data dostępu 18.06.2014)

6.1.3.5. Podsumowanie analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono publikację 1 badania Kollmannsberger 2002, oceniającego zastosowanie irynotekanu w monoterapii w populacji pacjentów z nowotworami zarodkowymi. 12 z 15 pacjentów włączonych do badania było zdiagnozowanych z nowotworem 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 opcji medycznych.

W badaniu Kollmannsberger (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 średnio 3 miesiącach (1-9 msc) 13

pacjentów zmarło. Dwóch pacjentów pozostało niewyleczonych. Mediana przeżycia całkowitego dla wszystkich pacjentów wynosiła 3 miesiące (1-9 msc).

W analizie opisano także przegląd systematyczny, badanie II fazy oraz publikacje niższej jakości (badanie retrospektywne, opis przypadku) dotyczące zastosowania irynotekanu w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu zaawansowanych/przerzutowych nowotworów zarodkowych, w tym nowotworów jądra.

Autorzy badania Kollmannsberger 2002 wnioskują, 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 ChPL Najczęściej występujące działania niepożądane (≥ 1/10) ograniczające dawkę irynotekanu to opóźniona biegunka (występująca później niż 24 godziny po podaniu) oraz zaburzenia krwi, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość.

Na stronach internetowych URPL, EMA oraz La Revue Prescrire nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla substancji czynnej irynotekan. Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa, które nie byłby uwzględnione w aktualnej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego

6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających porównanie irynotekanu z jakąkolwiek inną opcją medyczną (odnaleziono jedynie 1 badanie jednoramienne dla monoterapii irynotekanem) odstąpiono od wykonania analizy. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną irynotekan stosowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odpowiedniego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli takie są stosowane (dane dotyczące aktualnie refundowanych produktów patrz 5.1.

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianych wskazaniach odstąpiono od wykonania analizy.

W rozdziale *5.1 Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce* przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących chemioterapię niestandardową w ocenianych rozpoznaniach oraz aktualnych kosztów jakie ponosi NFZ na refundację analizowanych substancji czynnych.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W poniższej tabeli przedstawiono zarówno opinię Dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisaż otrzymaną przez Agencję dla wskazania C62.9 - rak jądra nieokreślony, jak i opinie ekspertów dotyczące wskazania ICD-10 C62 – rak jądra (brak wyszczególnienia C62.9 – rak jądra nieokreślony) otrzymane w ramach prac nad raportem Nr: AOTM-OT-431-48/2013.

Tabela 16. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania irynotekanu we wskazaniu: ICD-10 C62 – rak jądra

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Własne stanowisko
Dr n. med. Emilia Filipczyk - Cisarż	Nowotwory zarodkowe jądra są wysoko wrażliwe na chemioterapię, jednak istniej niewielki odsetek ok. 20% postaci opornych na ogólnie przyjęte schematy oparte o platynę, ifosfamid, paklitaksel i gemcytabinę. Dla tych postaci irinotekan stanowi szanse na kontrolę choroby	Brak uzasadnienia	Nowotwory zarodkowe jądra są wysoko wrażliwe na chemioterapię, jednak istniej niewielki odsetek ok. 20% postaci opornych na ogólnie przyjęte schematy oparte o platynę, ifosfamid, paklitaksel i gemcytabinę. Dla tych postaci irinotekan stanowi szanse na kontrolę choroby. Irinotekan powinien więc być akceptowalną i możliwą do zastosowania formą terapii.
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski	Nie dotyczy – finansowanie irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu nie jest uzasadnione	Finansowanie stosowanie irynotekanu w ramach chemioterapii nowotworów jądra nie jest uzasadnione, ponieważ nie opubl kowano wyników prospektywnych badań z udziałem odpowiedniej liczby chorych w przedmiotowym wskazaniu.	Finansowanie irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu **nie jest uzasadnione**.
[redacted]	Nie dotyczy - finansowanie irynotekanu stosowanego w ramach chemioterapii nowotworu złośliwego jądra nie jest uzasadnione.	Finansowanie stosowanie irynotekanu w ramach chemioterapii nowotworu złośliwego jądra nie jest uzasadnione – brak przekonujących dowodów naukowych na uzasadnienie finansowania w wymienionym wskazaniu.	Finansowanie stosowanie irynotekanu w ramach chemioterapii nowotworu złośliwego jądra **nie jest uzasadnione** – dotychczas nie przedstawiono wyników prospektywnych badań z losowym doborem chorych lub grupą kontrolną, które potwierdziłyby wartość wymienionego postępowania, Dane dotyczące stosowania irinotekanu pochodzą z kilku badań II fazy obejmujących grupy kilkunastu, bez losowego doboru chorych i bez porównania z grupą kontrolną.

Źródło: stanowisko eksperta Prof. Krzakowski, stanowisko [redacted], stanowisko dr n. med. Emilia Filipczyk - Cisarż

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: irynotekan w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C62.9 nowotwór złośliwy (jądro, nieokreślone).

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

C62.9: nowotwór złośliwy jądra nieokreślony

Nowotwory złośliwe jądra występują rzadko i stanowi 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. Jednak pierwszym etapem leczenia jest orchideoktomia, 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. Jeżeli chodzi o I linię leczenia to wygląda następująco: bleomycyna, etopozyd, cisplatyna, ifosfamid. Kolejne linie leczenia – substancje wymienione wyżej, oraz winblastyna, paklitaksel, gemcytabina i oksaliplatyna.

Alternatywne technologie medyczne

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 niuzasadnione.

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. 12 z 15 pacjentów włączonych do badania było zdiagnozowanych z nowotworem 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 opcji medycznych.

W badaniu Kollmannsberger (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 średnio 3 miesiącach (1-9 msc) 13 pacjentów zmarło. Dwóch pacjentów pozostało niewyleczonych. Mediana przeżycia całkowitego dla wszystkich pacjentów wynosiła 3 miesiące (1-9 msc).

W analizie opisano także przegląd systematyczny, badanie II fazy oraz publikacje niższej jakości (badanie retrospektywne, opis przypadku) dotyczące zastosowania irynotekanu w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu zaawansowanych/przerzutowych nowotworów zarodkowych, w tym nowotworów jądra.

Bezpieczeństwo stosowania

Autorzy badania Kollmannsberger 2002 wnioskują, 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 ChPL Najczęściej występujące działania niepożądane (≥ 1/10) ograniczające dawkę irynotekanu to opóźniona biegunka (występująca później niż 24 godziny po podaniu) oraz zaburzenia krwi, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość.

Na stronach internetowych URPL, EMA oraz La Revue Prescrire nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla substancji czynnej irynotekan. Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa, które nie byłby uwzględnione w aktualnej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczącej leczenia nowotworów złośliwych jądra (NCCN 2014, NCI 2014, PTOK 2013, ESMO 2013, AHS 2013, NCI 2012) nie zaleca stosowaniu irynotekanu w złośliwym nowotworze jądra.

W leczenie nowotworów złośliwych rekomendowane są następujące terapie lekowe:

- chemioterapia karboplatyną,

- 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.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

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.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane przekazane przez NFZ w piśmie NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA z dnia 12.11.2013 r. w toku prac nad raportem nr: „AOTM-OT-431-48/2013. Irynotekan - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniach: nowotwór złośliwy jądra (ICD-10: C62) i wtórny nowotwór złośliwy wątroby (ICD-10: C78.7)" oraz dane które uzyskała Agencja w trakcie prac nad niniejszym raportem (mail od Pana Andrzeja Łabendy z dnia 18.06.2014 r.).

W przedmiotowym wskazaniu C62.9 terapia irynotekanem została sfinansowana u 1 pacjenta w roku 2013 (w 2012 r. brak wniosków i zgód) na łączną kwotę 1059,68 PLN. We wksananiu C62 wnioskowana substancja została sfinansowana u jednego pacjenta w roku 2012 na kwotę 5200 PLN, w roku 2013 również u jednego pacjenta na kwotę odpowiednio 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 (pismo z dnia 16.06.2014) „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 nierefundowany 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."

8. Piśmiennictwo

AHS 2013	Alberta Helath Services, Testicular Germ Cell Tumors, Clinical Practice Guideline GU-001, version 6, September 2013
Calabro 2012	Calabro,F.A. (2012): The contemporary role of chemotherapy for advanced testis cancer: A systematic review of the literature. European Urology, 61:1212-1221.
ChPL Campto	Charakterystyka Produktu Leczniczego Campto
ESMO 2013	J. Oldenburg i wsp."Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi125–vi132, 2013
Jaszczyński 2013	pod redakcją, M. Krzakowski, Krzysztof Warzocha, i wsp.Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. "Nowotwory układu moczowo-płciowego"
Kollmannsberger 2002	Kollmannsberger C. i wsp. Irinotecan in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a phase II study of the German Testicular Cancer Study Group, British Journal of Cancer (2002) 87, 729 – 732
NCCN 2014	Testicular Cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, National Comprehensive Cancer Network 2014 (Version 1.2014)
NCI 2014	http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/testicular/HealthProfessional (data dostępu 18.06.2014 r.)
PTOK 2013	pod redakcją, M. Krzakowski, Krzysztof Warzocha, i wsp.Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. "Nowotwory układu moczowo-płciowego"
Raport Nr: AOTM-OT-431-48/2013	Irynotekan - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniach: nowotwór złośliwy jądra (ICD-10: C62) i wtórny nowotwór złośliwy wątroby (ICD-10: C78.7)
Shamash 2007	Shamash J i wsp. A phase II study using a topoisomerase I-based approach in patients with multiply relapsed germ-cell tumours, Annals of Oncology 18: 925–930, 2007
Stanowisko dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarż	Stanowisko dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarż z dnia 18. 06.2014 r.
stanowisko [redacted]	Stanowisko [redacted] z dnia 08.01.2014 r.
stanowisko prof. Maciej Krzakowski	Stanowisko prof. Macieja Krzakowskiego z dnia 27.12.2013 r.
Takaoka 2006	Takaoka,E.-I.K. (2006): Neutropenic colitis during standard dose combination chemotherapy with nedaplatin and irinotecan for testicular cancer. Japanese Journal of Clinical Oncology, 36:60-63.
Tanaka 2010	Tanaka T. i wsp. Long-term Outcome of Chemotherapy for Advanced Testicular and Extragonadal Germ Cell Tumors: A Single-center 27-year Experience, Jpn J Clin Oncol 2010;40(1)73–78

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

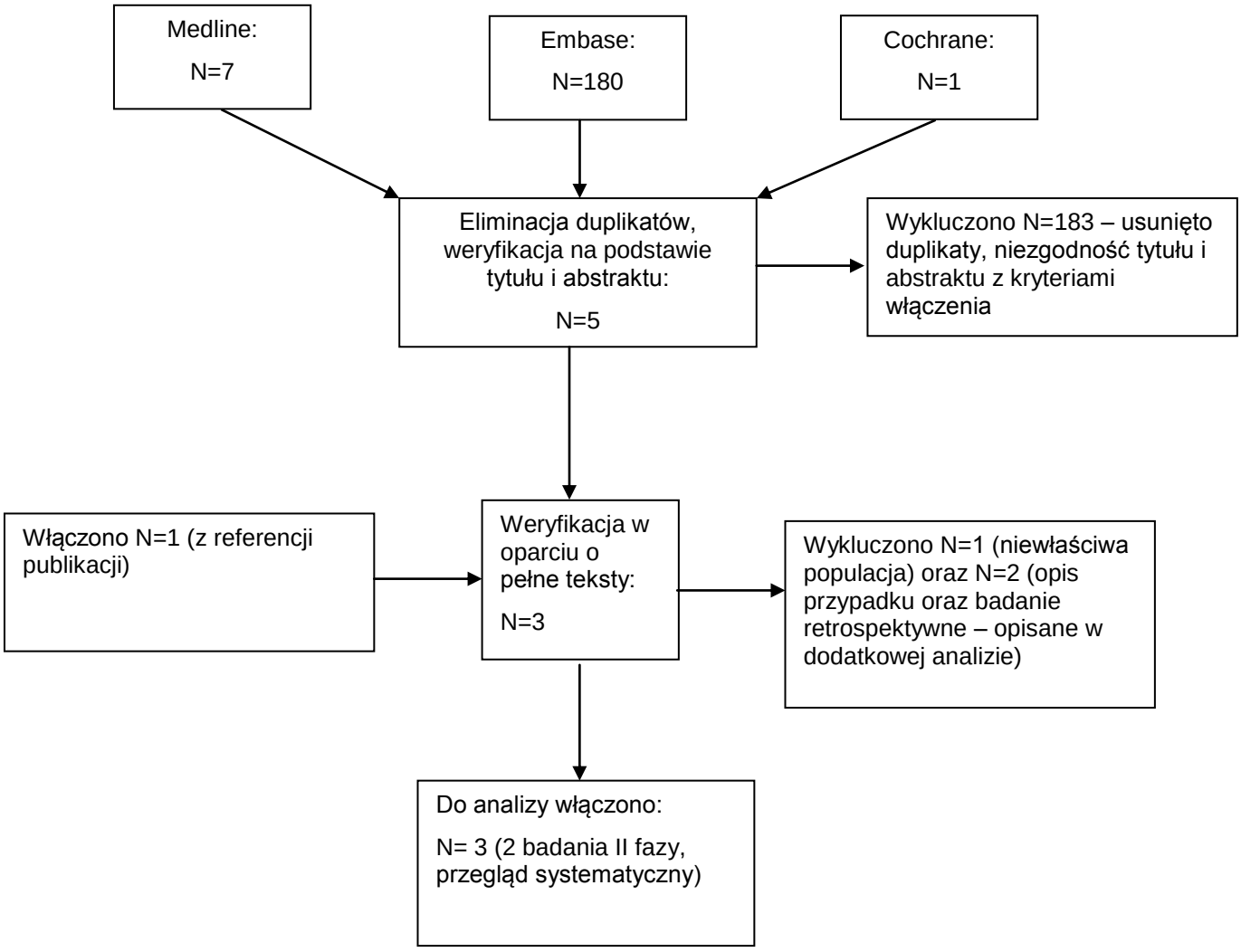
Tabela 17. Strategia wyszukiwania – Medline przez PubMed (data wyszukiwania 30.05.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
#1	Search "Testis"[Mesh]	64356
#2	Search testes OR testicle*	101176
#3	Search #1 OR #2	101176
#4	Search "irinotecan" [Supplementary Concept]	5121
#5	Search irrinotecan OR irinotecan OR camptosar	7512
#6	Search #4 OR #5	7512
#7	Search #3 AND #6	7

Tabela 18. Strategia wyszukiwania – Embase przez Ovid (data wyszukiwania 30.05.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
#1	testis/	29300
#2	(testis or testes or testicle*).af.	81689
#3	#1 or #2	81689
#4	irinotecan sucrosofate/ or irinotecan/ or irinotecan.mp.	25080
#5	(irrinotecan or irinotecan or camptosar).af.	25089
#6	#4 or #5	25089
#7	#3 and #6	180

Tabela 19. Strategia wyszukiwania – The Cochrane Library (data wyszukiwania 30.05.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Testis] explode all trees	261
#2	testis or testes or testicle*	618
#3	#1 or #2	628
#4	irrinotecan or irinotecan or camptosar	901
#5	#3 and #4	1

9.2. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań