



Rekomendacja nr 161/2014

z dnia 30 czerwca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie oksaliplatyny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C22.0 rak komórek wątroby, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie oksaliplatyny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C22.0 rak komórek wątroby, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C22.0 (rak komórek wątroby), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatyny w ocenianym wskazaniu.

Większość międzynarodowych rekomendacji nie wymienia oksaliplatyny jako opcji terapeutycznej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: C22.0 rak komórek wątroby, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. hepatocellular carcinoma, hepatoma), wywodzący się z komórek hepatocytów, stanowi 80–90% pierwotnych nowotworów wątroby. HCC oraz wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych (CCC, ang. cholangiocarcinoma), chociaż różnią się pod wieloma względami, to jednak w oficjalnych klasyfikacjach chorób zaliczane są do jednej grupy i mają wspólną nazwę „pierwotny rak wątroby”. Rzadko występującą postacią HCC jest rak włóknisto-



blaszkowy (FLC, ang. fibrolamellar carcinoma), który dotyczy młodych osób (20–30 lat); chorobę rozpoznaje się często przypadkowo, a w chwili rozpoznania nowotwór osiąga zwykle duże rozmiary (średnica > 10 cm).

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, hepatocellular carcinoma) stanowi 80–90% pierwotnych nowotworów wątroby. Zajmuje 5. miejsce pod względem częstości występowania na świecie i jest 3. przyczyną zgonów z powodu nowotworów.

Ze względu na ograniczoną skuteczność chemioterapia nie jest zalecaną metodą leczenia raka wątrobowokomórkowego (hepatocellular carcinoma- HCC).

Systemowa chemioterapia chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego nie jest metodą użyteczną w praktyce klinicznej ze względu na niską wrażliwość na działanie cytotoksycznych leków w związku z nadekspresją genu wielolekowej oporności nowotworu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy leków, pochodnych platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem oraz grupą szczawianową.

Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego w warunkach *in vitro* oraz działa przeciwnowotworowo w warunkach *in vivo* w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytnicy u człowieka. Oksaliplatyna wykazuje również aktywność w warunkach zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* w różnych modelach opornych na cisplatynę.

Oksaliplatyna, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* wykazuje synergistyczne działanie cytotoksyczne w skojarzeniu z 5-fluorouracylem.

Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo, że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny oddziałują z DNA. W wyniku tego powstają wewnątrz- i międzylańcuchowe połączenia krzyżowe, które powodują przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.

Wskazania zarejestrowane: oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana w: leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy stopnia III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego; leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami.

Wskazania, których dotyczy zlecenie: oksaliplatyna w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C22.0 - rak komórek wątroby.

Alternatywna technologia medyczna

Przegląd literatury fachowej oraz analiza badań zidentyfikowanych podczas przeglądu medycznych baz danych sugerują, że w polskiej praktyce klinicznej oksaliplatyna nie jest stosowana w postępowaniu terapeutycznym raka komórek wątroby. Ww. źródła podają, że w leczeniu systemowym HCC najczęściej stosowanymi chemioterapeutykami są sorafenib oraz doksorubicyna. Brak jest dowodów naukowych (badań zarówno III jak i II fazy) dostarczających bezpośredniego porównania monoterapii oksaliplatyną z aktywnym komparatorem.

Powyższe argumenty wskazują, że zdefiniowanie właściwego komparatora dla oksaliplatyny w leczeniu chorych na HCC jest niemożliwe.

Poza tym, należy podkreślić, że podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, zachodzących wówczas, gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono publikację 1 badania jednoramiennego II fazy – Yen 2008 oceniającego skuteczność monoterapii oksaliplatyną u pacjentów z mierzalnym, nawracającym, przerzutowym lub nieoperacyjnym HCC, u których zastosowano wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii. Do badania włączono 36 pacjentów. Wśród nich, 1 pacjent uzyskał częściową odpowiedź (PR) a 16 pacjentów osiągnęło stabilizację choroby (SD). U pozostałych 19 pacjentów wystąpiła progresja choroby lub śmierć przed pierwszą planowaną oceną. Mediana czasu do progresji wyniosła 2 miesiące. Mediana przeżycia wyniosła 6 miesięcy.

Do analizy włączono również przegląd systematyczny Petrelli 2014, w którym przeanalizowano wyniki 13 badań oceniających potencjalne korzyści płynące z zastosowania schematów chemioterapii opartych na oksaliplatynie u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym nowotworem wątrobowokomórkowym (niekwalifikujących się do leczenia sorafenibem lub, dla których leczenie to było nieosiągalne). Przedstawiono wyniki wyłącznie dla terapii oksaliplatyną bez porównania z jakąkolwiek technologią alterantyczną. Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 16,8% (95% CI: 12,8-21,6%), mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4,2 miesiące, 1-roczone PFS wystąpiło u 18% pacjentów (95% CI, 12,2-25,6%), a 1-roczone przeżycie całkowite wystąpiło u 37,1% (95% CI, 30,1%-44,7%).

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu chemioterapia oparta na oksaliplatynie stosowana w I linii leczenia wykazuje umiarkowaną aktywność oraz relatywne bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z zaawansowanym HCC niepodlegającym dalszemu leczeniu miejscowemu.

Bezpieczeństwo stosowania

Według autorów publikacji Yen 2008 oksaliplatyna jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były następujące zdarzenia stopnia 3: podwyższony poziom transaminaz (7 pacjentów), zmęczenie (4 pacjentów) oraz podwyższony poziom fosfatazy zasadowej (3 pacjentów). Innymi, rzadziej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były m.in.: hiponatremia, neutropenia oraz hieprbilirubinemia.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi wymienionymi w ChPL w wyniku leczenia oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym są: były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia neurologiczne (ciężka i zależna od kumulacji dawki obwodowa neuropatia czuciowa).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnej analizy ekonomicznej odstąpiono od wykonania analizy.

Obecnie oksaliplatyna jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniach określonych w załączniku C.46 do aktualnego Obwieszczenia MZ. Wszystkie produkty lecznicze zawierające w składzie oksaliplatynę znajdują się jednej grupie limitowej - 1031.0, Oxaliplatinum.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianych wskazaniach (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanej substancji czynnej dla rozpoznania wg ICD-10), odstąpiono od wykonania analizy.

W przedmiotowym wskazaniu C22.0 terapia oksaliplatyną została sfinansowana u 1 pacjenta w roku 2013 (w 2012 r. brak wniosków i zgód) na łączną kwotę 1102,44 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W trzech odnalezionych rekomendacjach (EASL-EORTC, ESMO-ESDO, PTOK) oksaliplatyna wymieniana jest jako opcja terapeutyczna w leczeniu systemowym w skojarzeniu z innymi lekami np. schemat FOLFOX, GEMOX, XELOX:

Nie odnaleziono polskich wytycznych dotyczących stosowania oksaliplatyny w HCC, jedynie dla terapii skojarzonej w leczeniu przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2013: Zalecanymi schematami przedoperacyjnej oraz pooperacyjnej chemioterapii, w leczeniu przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego, są programy 2-lekowe z udziałem fluorouracylu i oksaliplatyny (np. schemat FOLFOX).

European Society For Medical Oncology- European Society of Digestive Oncology, ESMO-ESDO 2012: Oksaliplatyną wymieniona została jako opcja w ramach leczenia systemowego HCC w skojarzeniu z gemcytabiną (schemat GEMOX) lub kapecytabiną (schemat XELOX); brak jednoznacznej rekomendacji.

European Association for the Study of the Liver-European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EASL-EORTC 2011: Oksaliplatyna wymieniona została jako opcja w ramach leczenia systemowego HCC w skojarzeniu z bewacyzumabem lub w monoterapii; brak jednoznacznej rekomendacji.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania oksaliplatyny ze środków publicznych we wskazaniu pozarejestacyjnym: rak komórek wątroby.

Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe ze względu uwarunkowań prawnych.

Brak informacji na temat finansowania oksaliplatyny w ocenianym wskazaniu w innych krajach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.04.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: C22.0 Rak komórek wątroby, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 198/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C22.0, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 198/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C22.0, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.
2. Oksaliplatyna we wskazaniu: rak komórek wątroby (C22.0) program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej AOTM-OT-431-17/2014.