



Rekomendacja nr 32/2014

z dnia 28 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z 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

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

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie leków zawierających substancję czynną irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 (odpowiednio: nowotwory złośliwe trzustki, nowotwory złośliwe trzonu trzustki, nowotwory złośliwe trzustki przekraczające jej granice i nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) podawanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że podawanie irinotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9, w chemioterapii wielolekowej wiąże się z uzyskaniem dłuższego przeżycia całkowitego u chorych na zaawansowanego raka trzustki.

Odnalezione rekomendacje kliniczne również wskazują na zasadność stosowania przedmiotowej technologii medycznej.

Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną irinotekan, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.

Przedmiot wniosku

Zlecenie MZ dotyczy usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej: irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.



Świadczenie „chemioterapia niestandardowa” jest procedurą podania leku w terapii nowotworów realizowaną z wykorzystaniem substancji, które nie znajdują się w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, określonym w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w zakresie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego lub znajdując się w wymienionym wykazie substancji czynnych będą stosowane poza przyporządkowanym im tam kodom ICD-10.

Nowelizacji ustawy z dnia 6 listopada 2013 o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustawy (Dz. U. z 2013 poz .1290) obecny program chemioterapii niestandardowej na dotychczasowych zasadach zostaje przedłużony do końca grudnia 2014 roku.

Problem zdrowotny

Kod ICD-10: C25 - nowotwory złośliwe trzustki, natomiast kody: C25.1 – nowotwór złośliwy trzustki (trzon trzustki), C25.8 – nowotwór złośliwy trzustki (zmiana przekraczająca granice trzustki), C25.9 – nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone).

W Polsce zapadalność na raka trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 6,1/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 3,9/100 000/rok (dane z 2009 r.). Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem (jest rzadko diagnozowany u chorych do 30 r.ż., zaś najczęściej występuje po 50 r.ż. (>80% przypadków). W skali świata stanowi 2,1% rozpoznawanych corocznie nowotworów i stanowi 5. lub 6. przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych.

Ryzyko zachorowania na raka trzustki jest większe u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej rozwija się on w głowie trzustki (65%), rzadziej w trzonie i ogonie (15%) gruczołu, natomiast ok. 15% przypadków ma charakter wieloogniskowy.

Zgodnie z treścią wytycznych Polskiej Unii Onkologii (PUO): „zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Przyczyną tego jest znaczna biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów, co sprawia, że u większości chorych jest on rozpoznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20–30% przypadków jest możliwe podjęcie próby radykalnego leczenia operacyjnego, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%.”

Po resekcji stosuje się leczenie wspomagające – najczęściej jest to chemioterapia (CTH_ z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną CTH i radioterapia (RTH).

W przypadku guza nieoperacyjnego chorego poddaje się leczeniu paliatywnemu, takie jak: protezowanie endoskopowe, zabiegi operacyjne omijające, leczenie przeciwbólowe, suplementację enzymów oraz chemioterapię (głównie gemcytabinę (GEM) w monoterapii, również w połączeniu z erlotynibem lub kapecytabiną – choć skutkuje to jedynie niewielką poprawą przeżywalności względem monoterapii GEM).

Opis wnioskowanego świadczenia

Irinotekan (IRI) jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest środkiem przeciwnowotworowym, działającym jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. Metabolizowany jest w większości tkanek przez karboksyloesterazę do SN-38, związku o większej aktywności niż IRI w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I i o silniejszym działaniu cytotoksycznym wobec licznych linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoizomerazy I przez IRI lub SN-38 powoduje powstawanie jednoniciowych odcinków DNA, blokujących widełki replikacyjne DNA i

odpowiedzialnych za cytotoksyczne właściwości leku. Działanie cytotoksyczne IRI i SN-38 jest zależne od czasu i specyficzne dla fazy S.

Poza działaniem przeciwnowotworowym, najważniejszym działaniem farmakologicznym IRI jest hamowanie acetylocholinoesterazy.

Irynotekan posiada status leku sierociego w Unii Europejskiej we wskazaniu: leczenie glejaków.

Wskazania zarejestrowane dla irynotekanu:

- leczeniu pacjentów w zaawansowanym stadium raka jelita grubego i odbytu:
 - w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie byli dotychczas poddawani chemioterapii zaawansowanej choroby,
 - w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem;
- w połączeniu z cetuksymabem – w leczeniu raka jelita grubego i odbytu z przerzutami wykazującego ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego, u pacjentów, u których wcześniej nie leczono przerzutów i po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego zawierającego leczenie irynotekaniem;
- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu I-ego rzutu raka jelita grubego i odbytu z przerzutami.
- w skojarzeniu z kapecytabiną i z bewacyzumabem lub bez, jest wskazany w leczeniu I-ego rzutu raka jelita grubego i odbytu z przerzutami.

Zlecenie MZ dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania, jako świadczenia chemioterapii niestandardowej, następujących substancji czynnych, w rozpoznaniach odpowiadających kodom ICD-10: Irinotekan, w rozpoznaniach: C25 – Nowotwór złośliwy trzustki; C25.1 – Nowotwór złośliwy trzustki, trzon trzustki; C25.8 – Nowotwór złośliwy trzustki, zmiana przekraczająca granice trzustki; C25.9 – Nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślona.

Irinotekan, jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce zarówno w ramach chemioterapii nowotworów jak i w programach lekowych. Szczegółowe wskazania wg ICD-10, w zakresie których powyższa substancja czynna jest finansowana w ramach chemioterapii zdefiniowano w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (Dz.U.13.52 z dnia 23 grudnia 2013 r.).

Irynotekan jest refundowany ze środków publicznych jako lek stosowany w ramach chemioterapii (w kategorii C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), zakres rozpoznań wg ICD-10 dla irynotekanu dotyczy: nowotworów układu pokarmowego, nowotworów układu oddechowego, nowotworów autonomicznego układu nerwowego oraz nowotworów kości i tkanki łącznej. Lek wydawany jest bezpłatnie dla pacjenta w zakresie substancji czynnych finansowanych zarówno w ramach chemioterapii jak i w programach lekowych.

Alternatywna technologia medyczna

Eksperci kliniczni wskazują, iż w leczeniu nowotworów trzustki w przypadku zaprzestania finansowania ze środków publicznych ocenianej substancji czynnej, może być stosowana gemcytabina w monoterapii, która jest obecnie powszechnie stosowaną, najtańszą metodą leczenia zaawansowanego raka gruczołowego. Ponadto zdaniem eksperta Polskiej Unii Onkologii, może być wówczas podawana gemcytabina w skojarzeniu (np. z cisplatyną lub oksaliplatyną).

Również w świetle treści odnalezionych wytycznych (zarówno Polskich jak i zagranicznych) najczęściej wymienioną metodą leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki jest monoterapia gemcytabiną.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzono, iż właściwym komparatorem, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, dla ocenianej substancji czynnej w analizowanym wskazaniu jest gemcytabina w monoterapii.

Skuteczność kliniczna

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych odnaleziono dla irynotekanu: 3 badania RCT, spełniające kryteria włączenia do wykonanego przeglądu. Porównują one różne schematy chemioterapii, w której jednym ze stosowanych leków jest irynotekan względem gemcytabiny w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka trzustki. Jedną z włączonych publikacji (*Conroy 2011*) została wskazana również przez ekspertów klinicznych, jako uzasadnienie zasadności finansowania stosowania irynotekanu w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX w leczeniu nowotworów trzustki u części chorych;

Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych: w odnalezionych badaniach RCT, w których przedstawiono charakterystykę populacji z uwzględnieniem umiejscowienia guza, włączano również chorych z nowotworem trzustki kwalifikowanym do innych niż oceniane kody ICD-10. Z uwagi na powyższe należy podkreślić, iż wyniki w tych badaniach były raportowane łącznie, bez podziału na umiejscowienie guza. Dlatego też nie było możliwe uzyskanie wyników dotyczących jedynie populacji ocenianej, a w analizie efektywności klinicznej przedstawiono wyniki łączne, niezależnie od umiejscowienia guza; jedno z odnalezionych dla irynotekanu badań porównującego jego stosowanie w terapii skojarzonej z gemcytabiną vs. monoterapią gemcytabiną zostało przeprowadzone na stosunkowo małej populacji co może mieć istotny wpływ na wiarygodność zewnętrzną uzyskanych w nim wyników i wysnutych na ich podstawie wniosków.

Na podstawie odnalezionych badań RCT III fazy dla zastosowania irynotekanu w leczeniu nowotworów trzustki wykazano, iż:

- na podstawie badania *Conroy 2011*: jego stosowanie w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX w porównaniu do monoterapii GEM wiąże się z uzyskaniem istotnie statystycznie: dłuższego przeżycia całkowitego [mediana OS wyniosła odpowiednio: 11,1 mies. vs. 6,8 mies., a HR= 0,57 (95%CI: 0,45; 0,73), p<0,001], dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby [mediana PFS wyniosła odpowiednio: 6,4 mies. vs. 3,3 mies., a HR=0,47 (95%CI: 0,37; 0,59), p<0,001]; większego odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie [odpowiednio ORR: 31,6% vs. 9,4%, p<0,001]; oraz wyższego odsetka chorych, u których uzyskano kontrolę przebiegu choroby [70,2% vs. 50,9%, p<0,001], przy jednoczesnym znamienne statystycznie częstszym występowaniu w tej grupie zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu ciężkości, takich jak: neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz trombocytopenia, jak również biegunka oraz neuropatia czuciowa.
- na podstawie badań *Rocha Lima 2004* oraz *Stathopoulos 2006*: jego stosowanie w skojarzeniu z gemcytabiną (schemat IRINOgem) w porównaniu do monoterapii GEM wiązało się z uzyskaniem istotnie statystycznie wyższego odsetka odpowiedzi guza [badanie *Rocha Lima 2004*: TR wyniósł odpowiednio: 16,1% (95%CI: 11,1%; 22,3%) vs. 4,4% (95%CI:1,9%;8,6%), p<0,001. Jednakże w żadnych z tych badań nie osiągnięto znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy tymi grupami dla OS, czy TTP (czasu do progresji guza), zaś częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona w obu ramionach tych badań. Jedynie istotnie statystycznie częściej w badaniu *Stathopoulos 2006* w grupie IRINOgem vs. grupy GEM raportowano trombocytopenię w 3/4 stopniu ciężkości. Natomiast w badaniu *Rocha Lima 2004* w grupie IRINOgem częściej obserwowano biegunkę, wymioty oraz odwodnienie oraz leukopenię.

Bezpieczeństwo stosowania

Informacje z charakterystyki produktu leczniczego o działaniach niepożądanych, mających możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem irynotekanu pochodzą z wyników badań obejmujących

grupę 765 pacjentów otrzymujących lek w zalecanej dawce 350 mg/m² pc. w monoterapii i grupę 145 pacjentów, leczonych irynotekaniem w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym, w schemacie co 2 tygodnie w zalecanej dawce 180 mg/m² pc.

Biegunka (występująca później niż w ciągu 24 godzin od podania leku) jest działaniem niepożądanym ograniczającym wielkość podawanej dawki produktu irynotekan.

Również neutropenia jest działaniem niepożądanym ograniczającym wielkość podawanej dawki irynotekanu. Zarówno w monoterapii, jak też w chemioterapii skojarzonej neutropenia była przemijająca i nie nasilała się wraz z dawką; średni czas do wystąpienia największego jej nasilenia wynosił 8 dni.

Do działań niepożądanych występujących bardzo często zaliczono: przemijające łysienie; w monoterapii: nudności i wymioty miały ciężki przebieg u 10% pacjentów, u których stosowano leki przeciwwymiotne; w chemioterapii skojarzonej: przemijający wzrost aktywności aminotransferaz (AIAT, AspAT), fosfatazy alkalicznej lub wzrost stężenia bilirubiny w surowicy, obserwowano przemijający wzrost aktywności enzymów wątrobowych stopnia 3; w monoterapii jak i chemioterapii skojarzonej: ciężką biegunkę oraz neutropenię;

Działania niepożądane w badaniach klinicznych

W publikacji *Rocha Lima 2004*, w obu ramionach badania odnotowano zbliżony odsetek występowania dla najczęściej raportowanych działań niepożądanych, takich jak: nudności (67% vs. 65%), zmęczenie (56% vs. 60%) oraz wymioty (54% vs. 53%). Biegunka była najczęstszym działaniem niepożądanym w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem schematu IRINOgem (wystąpiła u 62% chorych w tej grupie) w porównaniu do grupy leczonej schematem GEM (u 31% chorych) a raportowane działania były w stopniu cięższym niż w grupie GEM.

Neutropenia, leukopenia, i małopłytkowość były najczęściej raportowanymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi 3 lub 4 stopnia w obu grupach. 64 (37%) pacjentów leczonych w grupie IRINOgem i 54 (32%) pacjentów leczonych z zastosowaniem GEM wycofało się z leczenia z powodu doświadczonych zdarzeń niepożądanych, natomiast, u blisko połowy pacjentów w obu grupach, obserwowane zdarzenia niepożądane były związane z progresją choroby. 5 pacjentów z grupy IRINOgem zrezygnowało z dalszego leczenia z powodu biegunki.

W badaniu *Stathopoulos 2006* neutropenia w 3 i 4 stopniu nasilenia wystąpiła u 16 (26,7%) chorych w grupie IRINOgem względem 11 (15,7%) chorych leczonych monoterapią GEM. Jednakże u żadnego z pacjentów nie rozwinęła się gorączka neutropeniczna. Ponadto w grupie IRINOgem względem grupy GEM istotnie statystycznie częściej raportowano trombocytopenię w 3 i 4 stopniu ciężkości (odpowiednio 5,0% vs. 0,0%, p=0,028). Natomiast obserwowana toksyczność niehematologiczna była łagodna i występowała u mniej 5% chorych w każdym z badanych ramion badania.

W badaniu *Conroy 2011* wystąpiły dwa związane z leczeniem zgony: jeden z powodu gorączki neutropenicznej w grupie FOLFIRINOX oraz drugi związany z niewyrównaną niewydolnością serca w grupie GEM. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu takich jak: neutropenia, gorączka neutropeniczna, trombocytopenia, biegunka oraz neuropatia czuciowa był istotnie większa w grupie chorych leczonych CTH w schemacie FOLFIRINOX vs. GEM, natomiast w grupie GEM znacząco częściej raportowano przypadki podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT). W związku z dużą częstością występowania neutropenii i gorączki neutropenicznej w grupie chorych otrzymujących FOLFIRINOX istotnie statystycznie częściej podawano filgrastim względem pacjentów z grupy GEM (odpowiednio 42,5% vs. 5,3%, p<0,001). Ponadto w grupie FOLFIRINOX znacząco częściej (p<0,001) obserwowano łysienie w 2 stopniu nasilenia (u 11,4% chorych) niżeli w grupie GEM (1,2%). W obu grupach przypadki hematologicznej toksyczności oraz zakażeń występowały ze zbliżoną częstością.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA substancja czynna irinotekan w

rozpoznanii: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9), jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W odniesieniu do substancji czynnej irinotekan w 2012 roku złożono 11 wniosków oraz wydano tyle samo zgód na leczenie pacjentów z rozpoznaniem C25; C25.1; C25.8; C25.9. Podobnie w roku 2013 złożono 11 wniosków oraz wydano 11 zgód na leczenie z zastosowaniem tej substancji czynnej w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji klinicznych The National Comprehensive Cancer Network, National Cancer Institute, European Society of Medical Oncology, Polska Unia Onkologii (NCCN 2014, NCI 2013, Ontario 2013 i Ontario 2011, ESMO-ESDO 2012, PUO 2011) oraz jedną pozytywną rekomendację refundacyjną The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC 2012) dla stosowania irinotekanu (w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX) w leczeniu miejscowo zaawansowanego (nieoperacyjnego) lub przerzutowego raka trzustki u chorych z dobrym stanem sprawności (0-1 w skali ECOG).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 2.10.2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 oraz z dnia 15.10.2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej: irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.1;C25.9;C62 i C78.7, rozumiany, jako wchodzący w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych; irinotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C25 i C25.8, na podstawie art. 31 e ust. 1 art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie irinotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 oraz temozolomidu i kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9, realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie irinotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 oraz temozolomidu i kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9, realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotne: AOTM-OT-431-43/2013. Irinotekan w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9). Temozolomid w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9). Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9).