



## Rekomendacja nr 33/2014

z dnia 28 stycznia 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie temozolomidu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie temozolomidu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną temozolomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.

Brak jest przekonujących dowodów naukowych wskazujących na przydatność zastosowania w monoterapii i leczeniu skojarzonym leków zawierających substancję czynną temozolomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9.

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie MZ dotyczy usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej temozolomidu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, podawanego 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 kodem 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**

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 wielogniskowy.

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 gemcytabiną (GEM) w monoterapii, również w połączeniu z erlotynibem lub kapecytabiną – choć skutkuje to jedynie niewielką poprawą przeżywalności względem monoterapii GEM).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Temozolomid (TEM) jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O6 guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N7. Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktów metylowych.

Wskazania zarejestrowane obejmują leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii; leczenie dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

Zlecenie MZ dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania, jako świadczenia chemioterapii niestandardowej substancji czynnej, temozolomid, w rozpoznaniu: C25.9 – Nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślona.

Temozolomid 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.).

Temozolomid jest również finansowany jako lek stosowany w ramach chemioterapii (kategoria C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) w leczeniu nowotworów u dzieci we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalifikowanych do rozpoznania wg ICD-10.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Eksperti 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 cisplatiną lub oksaliplatiną).

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**

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani pierwotnych badań odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania temozolomidu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki, nieokreślone). Stan ten jest zgodny z treścią opinii nadesłanych przez ekspertów praktyki klinicznej, którzy podkreślali brak perspektywnych badań klinicznych, potwierdzających wartość takiego postępowania.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa wykazała, iż stosowanie temozolomidu wiąże się z ciężkimi toksycznymi uszkodzeniami wątroby (komunikat EMA oraz komunikat URPL z dnia 20.12.2013 r.).

### **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: temozolomid w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9) jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Dane przekazane przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji wskazują, że w 2013 roku wydano łącznie 2 zgody na leczenie temozolomidem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu, a liczba wniosków na leczenie temozolomidem w roku 2013 roku – 1 wniosek.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych, ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania temozolomidu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.10.2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13), z dnia 2.10.2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych

świadczenia opieki zdrowotnej: temozolomid we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C47.9; C25.9, rozumiany, jako wchodzący w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, 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 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 zdrowotnej: 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).