



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 37/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C32.9, C64, C65, C69, C69.9, C54.8, C91.1. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rady Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C32.9, C69, C69.9, C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

*Rady Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C64, C65, C54.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

*Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego gemcytabinę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.*

**Uzasadnienie**

*Brak jest przekonujących dowodów naukowych uzasadniających i potwierdzających skuteczność gemcytabiny w następujących przypadkach: C32.9 – rak krtani, C69, C69.9 – nowotwór złośliwy oka oraz w C91.1 – przewlekła białaczka limfocytowa. Nie odnaleziono obecnie rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.*

*Odnaleziono natomiast przekonujące dowody naukowe potwierdzające się w praktyce klinicznej, że gemcytabina jest skuteczna w leczeniu wąskiej grupy chorych na: C64 – raka nerkowo-komórkowego i raka miedniczki nerkowej z różnicowaniem mięsakowatym w stadium zaawansowanym, C65 – raka nerkowokomórkowego wywodzącego się z kanalików zbiorczych w stadium zaawansowanym, oraz C54.8 – gładkokomórkowego mięsaka trzonu macicy w leczeniu pooperacyjnym i stadium zaawansowanym. W tych przypadkach świadczenie powinno być finansowane.*

**Przedmiot wniosku**



Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktów leczniczych gemcytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C32.9, C64, C65, C69, C69.9, C54.8, C91.1. (C32.9 - krtań, nie określona, C54.8 - zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej, C69.9 - oko, nie określone, C69 - nowotwór złośliwy oka, C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa) w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

### **Problem zdrowotny**

Rak krtani (Carcinoma laryngis) należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych w obrębie głowy i szyi. Po raku płuca są to najliczniejsze nowotwory dróg oddechowych. Najczęstszym typem nowotworu złośliwego krtani jest rak płaskonabłonkowy (90%).

Rak nerki jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nerkowych i stanowi około 3% wszystkich nowotworów złośliwych u ludzi. Stwierdza się go 2-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Zachorowalność wzrasta z wiekiem i osiąga szczyt w szóstej dekadzie życia. W Polsce rejestruje się około 2500 nowych przypadków rocznie.

Rak trzonu macicy (ang. endometrial carcinoma) stanowi heterogenną grupę nowotworów pochodzenia nabłonkowego różniących się morfologią, drogą karcinogenezy i przebiegiem klinicznym. Do rozwoju raka trzonu macicy dochodzi, gdy jego zdrowe komórki zmieniają się i rozwijają w sposób niekontrolowany, tworząc masę zwaną guzem. Nowotwór złośliwy trzonu macicy charakteryzuje się powolnym wzrostem, dającym wcześniej pierwsze objawy. Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia – CLL) jest najczęściej rozpoznawanym typem białaczki u dorosłych. CLL jest chorobą nowotworową limfocytów B, w przebiegu której dochodzi do zahamowania apoptozy limfocytów, a w efekcie do ich akumulacji z naciekaniem szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz rzadziej innych narządów.

Nowotwory gałki ocznej i układu ochronnego oka stanowią niewielki procent nowotworów obserwowanych u ludzi, jednak ze względu na znaczenie okolic, w których się rozwijają, są poważnym problemem diagnostycznym, klinicznym i terapeutycznym. Oko wraz z jego aparatem ochronnym może wg klasyfikacji histologicznej Lorenza i Zimmermana stanowić punkt wyjścia dla 300 różnych nowotworów oka i jego przydatków.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy nukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie opinii Konsultanta Krajowego ds. ginekologii klinicznej alternatywnym schematem leczenia mogą być obecnie stosowane leczenie operacyjne, chemioterapia z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu oraz doksorubicyny i cisplatyny, radioterapia lub hormonoterapia.

Na podstawie opinii Konsultanta Wojewódzkiego ds. hematologii alternatywnym schematem leczenia mogą być obecnie stosowane - chemioimmunoterapia (60%); chemioterapia (20%); obserwacja (20%).

Na podstawie opinii Konsultanta Krajowego ds. onkologii klinicznej alternatywnym schematem leczenia mogą być obecnie stosowane w ramach leczenia chorych z C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy - doksorubicyna, ifosfamid i gemcytabina; C64 - Nowotwór złośliwy nerki za

wyjątkiem miedniczki nerkowej - doksorubicyna oraz docetaksel i gemcytabina; C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej - doksorubicyna oraz docetaksel i gemcytabina.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna**

Do analizy włączono 4 badania kliniczne dotyczące zastosowania gemcytabiny w leczeniu nowotworów głowy i szyi (HNC), w tym nowotworów krtani, a także 1 badanie kliniczne dotyczące skuteczności wnioskowanej substancji w leczeniu nowotworów macicy. W badaniu Fountzilias (1999) wykazano, że kombinacja paklitakselu i gemcytabiny jest aktywna i dobrze tolerowana u pacjentów z nawracającym i/lub przerzutowym HNC. W badaniu Benasso (2008) chemioterapia składała się z gemcytabiny, cisplatyny i 5-fluorouracylu wraz z radioterapią. Wyniki wskazały na korzystne rezultaty dołączenia małych dawek gemcytabiny do schematu leczenia. W badaniu opublikowanym w 2007, Labourey przedstawił, iż docetaksel w kombinacji z gemcytabiną jest aktywny w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka głowy i szyi, związany jest jednak z wysoką toksycznością hematologiczną. Xydakis (2006) wykazał, iż połączenie metotreksatu i gemcytabiny jest skuteczną i dobrze tolerowaną terapią drugiego rzutu u pacjentów z HNC. Natomiast Numico (2006) w swojej pracy zaprezentował wyniki, świadczące o tym, iż podawanie gemcytabiny i cisplatyny w schemacie przemianym i radioterapią jest aktywne, ale nie powoduje zmniejszenia miejscowej toksyczności.

Celem badania Miller (2010) była ocena aktywności przeciwnowotworowej i toksyczności docetakselu i gemcytabiny w leczeniu nowotworu macicy. Wykazano, że przedstawiony schemat nie jest aktywny u pacjentów z nawracającym mięsakiem macicy jako druga linia chemioterapii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i alkalicznej fosfatazy zgłaszane u około 60% pacjentów, białkomocz i krwimocz zgłaszane u około 50% pacjentów, duszność zgłaszana u 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc), uczuleniowa wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów. Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw między podaniem kolejnych dawek. Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wg danych przekazanych przez NFZ w latach 2012-2013 nie prowadzono finansowania programów chemioterapii niestandardowej z wykorzystaniem gemcytabiny.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych odnoszących się do postępowania terapeutycznego we wnioskowanych wskazaniach. 5 rekomendacji dotyczyło wskazań: leczenie nowotworu nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej oraz nowotworu miedniczki nerkowej. Jedna z rekomendacji była negatywna. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej w swoich wytycznych zwróciło uwagę na brak randomizowanych badań dotyczących zastosowania gemcytabiny w leczeniu nowotworu urotelialnego. Odnaleziono 4 rekomendacje zastosowania gemcytabiny dla wskazania: Nowotwór złośliwy trzonu macicy. Wszystkie rekomendacje były pozytywne. Autorzy wytycznych zalecali zastosowanie skojarzonej terapii gemcytabiny i docetakselu w nowotworach macicy. Odnaleziono jedną, pozytywną rekomendację dotyczącą zastosowania gemcytabiny w leczeniu raka oka. Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanej substancji we wskazaniach: nowotwór złośliwy krtani i białaczka limfocytowa.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla wnioskowanej substancji czynnej we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia MZ

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy 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.), z uwzględnieniem raportu Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - gemcytabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: kody ICD-10: C32.9, C64, C65, C69, C69.9, C54.8, C91.1, AOTM-DS-431-31/2013, styczeń 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.