



**Stanowisko Rady Przejrzystości**  
**nr 257/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.**  
**w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych**  
**świadczenia „Epoetyna Beta we wskazaniu zakwalifikowanym**  
**do kodu ICD-10 D41”**

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia: „Epoetyna beta w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D41” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.*

**Uzasadnienie**

*Epoetyna beta u chorych na złośliwe nowotwory układu moczowo – płciowego zwiększa stężenie hemoglobiny, zmniejsza liczbę przetaczanych jednostek krwi, jednak wiąże się z nią poważny odsetek powikłań oraz zwiększona śmiertelność.*

**Przedmiot wniosku**

Pismem z dnia 15.10.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Epoetyna beta w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D41.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

**Problem zdrowotny**

*Rak nerki*

Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal cel carcinoma*) stanowi 2–3% nowotworów złośliwych. Rak nerkowokomórkowy to najczęstszy typ litego guza stanowiący około 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki. Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5:1), a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2008 roku w Polsce zanotowano 4164 nowe zachorowania (2469 u mężczyzn i 1695 u kobiet) i 2563 zgony (odpowiednio, 1574 i 989) spowodowane RCC. Przeważająca większość RCC to raki sporadyczne. Wiele guzów nerek nie powoduje objawów i ich wykrycie w badaniu palpacyjnym jest możliwe dopiero w późnym stadium choroby. Obecnie ponad połowę nowotworów nerki rozpoznaje się przypadkowo podczas badań obrazowych (USG jamy brzusznej lub KT) wykonywanych z innych przyczyn. Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę terapii RCC. Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji.

*Rak miedniczki nerkowej i moczowodów*



Rak miedniczki nerkowej oraz moczowodu stanowią około 5% guzów nerek oraz mniej niż 1 % nowotworów układu moczowo-płciowego. Najczęściej występują nowotwory przejściowonabłonkowe (TCC – ang. *transotional cell carcinoma*). TCC górnych dróg moczowych często jest procesem wielo-ogniskowym.

Do najczęstszych objawów należy krwiomocz, występuje u około 70-95% pacjentów. Ból w miejscu łączenia połączenia miedniczki nerkowej i moczowodu częściej skojarzony jest z zatorami, rzadziej z wystąpieniem guza (występuje u około 8-40% pacjentów). Objawy podrażnienia pęcherza moczowego występują u około 5-10% pacjentów. Badanie fizykalne zazwyczaj nie wykrywa nowotworu, jedynie w przypadku u około 10-20% pacjentów gdzie zaraportowano wodonercze. Podstawową metodą leczenia nowotworu miedniczki nerkowej jest nefroureterektomia (operacja usunięcia nerki wraz z moczowodem i rozetą pęcherza moczowego). Zalecane jest usunięcie całego moczowodu. Ryzyko nawrotu jest dużo większe u pacjentów, u których zastosowano leczenie oszczędzające nerkę. Większość nowotworów reagują na leczenie pochodnymi platyny. Lepsze wyniki daje terapia w skojarzeniu z innymi lekami (metotreksat, vinblastyna, doksorubicyna, cisplatyna) niż monoterapia.

#### *Rak pęcherza moczowego*

Częstość występowania raka pęcherza (BCa, *bladder cancer*) znacząco wzrasta. Obecnie w Europie rak pęcherza moczowego jest 4. pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn i 8. wśród kobiet — w 2000 roku zarejestrowano 101 000 zachorowań i 37 000 zgonów — w Europie stanowi 5–10% wszystkich nowotworów złośliwych. Ryzyko rozwoju raka pęcherza poniżej 75. roku życia wynosi 2–4% u mężczyzn i 0,5–1% u kobiet. W Polsce w 2008 roku zarejestrowano 1282 zachorowania na raka pęcherza moczowego u kobiet oraz 4539 u mężczyzn (standaryzowany współczynnik zachorowalności, odpowiednio, 3,3 oraz 16,5/100 tys./rok). W tym samym czasie zanotowano 653 zgony u kobiet i 2 354 zgony wśród mężczyzn (standaryzowany współczynnik umieralności, odpowiednio, 1,4 oraz 8,2/100 tys./rok). Wiek, w którym najczęściej rozpoznaje się BCa u obu płci, zawiera się w przedziale 65–70 lat. Najczęstszym typem histologicznym raka pęcherza jest rak wywodzący się z nabłonka przejściowego (stwierdzany u > 90% chorych) — kolejnymi są rak płaskonabłonkowy i rak gruczolowy. Najczęstszym objawem raka pęcherza jest krwiomocz. Nie ma zależności pomiędzy nasileniem krwiomoczu a wielkością guza oraz stopniem zaawansowania nowotworu. U chorego zgłaszającego się z powodu krwiomoczu należy wykonać podstawowe badania laboratoryjne krwi, badanie ogólne moczu, RTG klatki piersiowej oraz USG przezpłokową (TAUS, *transabdominal ultrasound*) jamy brzusznej i narządów moczowych. Prawidłowy wynik TAUS nie zwalnia od wykonania urografii. U około 75–85% chorych rak w chwili rozpoznania ma charakter powierzchniowy i jest ograniczony do błony śluzowej (Ta–Tis) lub podśluzowej (T1) (*non-muscle invasive bladder cancer*). U pozostałych 15–25% chorych stwierdza się naciekanie błony mięśniowej lub przerzuty do węzłów chłonnych (T2–T4, N+).

#### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość. Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek. Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z polycytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza <sup>59</sup>Fe. *In vitro*, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania 3H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej). W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka. Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

## **Alternatywne technologie medyczne**

Według opinii eksperta ze względu na fakt, że stosowanie epoetyny beta nie jest wskazane w leczeniu nowotworów o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych nie da się wskazać komparatorów. W wykazie leków refundowanych, na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych znajdują się dwie substancje które podobnie jak epoetyna beta są czynnikami stymulującymi erytropoezę. Są nimi: darbepoetyna alfa oraz epoetyna alfa.

## **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą Cochrane Tonia 2012. Na jego podstawie można wnioskować, że stosowanie ESA znacząco zmniejsza potrzebę transfuzji czerwonych krwinek i zwiększa odpowiedź hematologiczną u pacjentów z rakiem. Wyniki metaanalizy wskazują, że stosowanie ESA wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością podczas badania oraz zmniejszeniem przeżycia całkowitego (OS). Dane były niewystarczające aby ocenić wpływ ESA na odpowiedź guza. Efekt ESA, na jakość życia (QoL) i specyficzne symptomy powiązane z anemią i zmęczeniem (FACT-An) osiągnął istotność statystyczną i kliniczną. Symptomy powiązane ze zmęczeniem stały się mniej uciążliwe po włączeniu do leczenia ESA w porównaniu do grupy kontrolnej (MD=2,08; 95% CI: 1,43; 2,72). Wynik ten nie osiągnął granicy istotności klinicznej.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Od stycznia 2012 r do końca czerwca 2013 Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) wydał jedną zgodę na jeden wniosek na terapię epoetyną beta we wskazaniu dla kodu ICD-10 D41 w ramach chemioterapii niestandardowej, na łączną kwotę 21 870,00 zł.

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

National Institute of Health and Care Excellence (NICE) nie zaleca stosowania w leczeniu anemii wywołanej terapią raka, poza przypadkami wymienionymi poniżej:

- Stosowanie ESA w skojarzeniu z podawanym dożylnie żelazem jest rekomendowane, jako jedna z opcji w leczeniu anemii wywołanej terapią raka u kobiet przyjmujących platynopochodną CTH w raku jajnika, a ich poziom Hb jest równy lub niższy 8 g/100 ml. Zastosowanie ESA nie wyklucza użycia innych metod leczenia anemii, włączając transfuzję krwi w razie konieczności.
- Zastosowanie ESA wraz z dożylnie podanym żelazem jest możliwe u osób, których nie można poddać transfuzji krwi, a anemia wywołana leczeniem raka może mieć duży wpływ na przeżycie pacjenta.
- Stosowanie u pacjentów, którym aktualnie podaje się ESA w celu zmniejszenia anemii wywołanej leczeniem raka, ale niespełniających kryteriów 1 i 2.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) stwierdziło, że stosowanie ESA u pacjentów z rakiem prowadziło do klinicznej poprawy QoL oraz zmniejszało potrzebę transfuzji czerwonych krwinek. Użycie ESA wiązało się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności oraz wystąpieniem poważnych działań niepożądanych, a wskaźniki koszty-użyteczność przekroczyły powszechnie akceptowalne standardy. Nie odnaleziono dowodów, które stanowiłyby o różnicach w ryzyku albo korzyściach terapii z użyciem ESA wśród pacjentów stosujących bądź niewskazaną technologię w raku. CADTH doradza ponowną ocenę istniejących wytycznych.

## **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 AOTM-BP-431-10/2013, Stosowanie epoetyny beta w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 D41, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.