



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 100/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1 (Nowotwór złośliwy brodawki Vatera (brodawki większej dwunastnicy)) 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**

*Rak brodawki Vatera jest rzadko występującym nowotworem i nie ma badań gemcytabiny w tak ograniczonej populacji. Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia gemcytabiną nowotworów dróg żółciowych oraz 1 rekomendację refundacyjną dla gemcytabiny u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem dróg żółciowych, w tym brodawki Vatera, zalecającą finansowanie gemcytabiny w ocenianym wskazaniu.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Gemcytabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1 - Nowotwór złośliwy brodawki Vatera (brodawki większej dwunastnicy).

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.).

**Problem zdrowotny**

Nowotwory złośliwe dróg żółciowych (ang. cholangiocarcinoma, CCC) dotyczą najczęściej komórek nabłonkowych, wywodzącymi się z cholangiocytołów – komórek tworzących ścianę przewodów żółciowych. Inne rodzaje złośliwych nowotworów dróg żółciowych należą do rzadkości. Są to np.



mięsaki (sarcoma) lub chłoniaki (lymphoma) najczęściej występujące u osób z AIDS, albo mięsaki prążkowanokomórkowe (rhabdomyosarcoma) spotykane u dzieci. Rak dróg żółciowych może powstawać w wewnątrzwątrobowych odcinkach dróg żółciowych, czyli w kanalikach i przewodnikach żółciowych, oraz w prawym i lewym przewodzie wątrobowym. Może również występować w każdym odcinku zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych – od połączenia we wnęce wątroby prawego i lewego przewodu wątrobowego w przewod wątrobowy wspólny, aż do brodawki Vatera, czyli ujścia dróg żółciowych w dwunastnicy. Nowotwory złośliwe brodawki większej dwunastnicy (Vatera) są heterogenną grupą, rozrastająca się w miejscu połączenia dróg żółciowych z dwunastnicą i obejmują okolicę okołobrodawkową.

### **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 ekspertów klinicznych jedyną interwencją, która ma potwierdzenie w badaniach naukowych, jest schemat leczenia cisplatyną i gemcytabiną.

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

Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej można zauważyć, iż autorzy publikacji pozytywnie oceniają terapię gemcytabiną w przypadku leczenia raka brodawki Vatera. Należy natomiast mieć na uwadze fakt, iż wyniki oceniające skuteczność gemcytabiny przedstawione w obu badaniach randomizowanych (Neoptolemos 2012, Valle 2010) są nieistotne statystycznie. Autorzy badań sugerują również przeprowadzenie dalszych badań dotyczących skuteczności.

W kwestii bezpieczeństwa stosowanie gemcytabiny związane jest z występowaniem działań niepożądanych, wśród których bardzo częste ( $\geq 10\%$ ) są: leukocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, duszność – zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia, wymioty, nudności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej, wysypka uczuleniowa często z towarzyszącym świądem, łysienie, krwimocz, łagodny białkomocz, objawy grypopodobne, obrzęki i (lub) obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy (obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia). Często obserwowano ( $< 10\%$  i  $\geq 1\%$ ) bóle pleców i mięśni, świąd, potliwość, zwiększenie stężenia bilirubiny, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, gorączkę neutropeniczną, brak łaknienia, bóle głowy, bezsenność, biegunkę, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcia, senność, gorączkę, osłabienie i dreszcze. Bardzo rzadko ( $< 5\%$ ) podczas stosowania gemcytabiny występują: trombocytoza, reakcja rzekomoanafilaktyczna, zawał mięśnia sercowego, niedociśnienie tętnicze krwi, śródmiąższowe zapalenie płuc, skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia pozajelitowego, zwiększenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotransferazy (GGT), owrzodzenie, tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń, złuszczenie naskórka, ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa reakcje w miejscu wstrzyknięcia - przeważnie łagodne.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Z uwagi na ograniczone możliwości przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji. W badaniu Neoptolemos 2012 dostępnym wskaźnikiem było przeżycie ogółem (OS). W badaniu Valle 2010 dostępnym wskaźnikiem był hazard względny (HR). W obu badaniach wyniki były nieistotne statystycznie. Skuteczność gemcytabiny w leczeniu nowotworu brodawki Vatera w badaniu Neoptolemos 2012 na podstawie wskaźnika OS wyniosła 70,7 (45,3;  $\infty$ ). W przypadku badania Valle

2010 skuteczność gemcytabiny w leczeniu nowotworu brodawki Vatera na podstawie wskaźnika HR wyniosła 0,62 (0,21; 1,82).

W 2012 r. NFZ wydał 2 zgody na finansowanie gemcytabiny we wnioskowanym wskazaniu na kwotę 2 340 PLN. W 2013 r. wydano 6 zgód na łączną kwotę 6 397,03 PLN.

Z uwagi na fakt, iż gemcytabina jest już dostępna na wykazach refundacyjnych, wydaje się, że jej cena w chemioterapii niestandardowej nie powinna być wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (zgodnie z pismem Prezesa AOTM z dnia 7.03.2014 r., znak: AOTM-P-079-1(1)/WM/2014).

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

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie populacji odstąpiono od wykonania analizy.

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

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów dróg żółciowych w tym nowotworów złośliwych brodawki większej dwunastnicy Vatera. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz British Society of Gastroenterology rekomendują zastosowanie gemcytabiny i gemcytabiny + cisplatyny jako opcji uzupełniającego oraz paliatywnego leczenia nowotworów złośliwych brodawki większej dwunastnicy Vatera.

W publikacjach NCCN oraz ESMO autorzy odnoszą się do schematu leczenia nowotworów dróg żółciowych, w przypadku których rekomendowana jest kombinacja gemcytabiny i cisplatyny.

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną dla gemcytabiny u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem dróg żółciowych, w tym brodawki Vatera, zalecającą finansowanie gemcytabiny w ocenianym wskazaniu.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

### **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 rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: kody ICD-10:C24.1, AOTM-DS-431-4/2014, 20.03. 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.