



Rekomendacja nr 136/2014

z dnia 26 maja 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie gemcytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C22.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C22.0 (rak komórek wątroby), jako świadczenia realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie gemcytabiny we wnioskowanym wskazaniu nie jest zasadne.

W toku przeprowadzonych prac nie odnaleziono dowodów naukowych, które by wskazywały na efektywność kliniczną wnioskowanej terapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Dostępne badania II fazy, w których podawano gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami nie umożliwiają wyciągnięcia jednoznacznych wniosków co do skuteczności i bezpieczeństwa przedmiotowej terapii w ocenianym wskazaniu.

Spośród odnalezionych rekomendacji klinicznych jedynie nieliczne wymieniają gemcytabinę jako opcję terapeutyczną w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, nie zawierając jednoznacznych wytycznych co do miejsca substancji w standardach postępowania.

Według eksperta klinicznego gemcytabina nie jest stosowana w postępowaniu terapeutycznym w omawianym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C22.0 (rak komórek wątroby), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.



Problem zdrowotny

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) stanowi 80–90% pierwotnych nowotworów wątroby. Szacuje się, że w Polsce nowotwór występuje rocznie u 2–3 tysięcy chorych (wskaźnik zachorowalności – około 5/100 tysięcy z przewagą mężczyzn). Do najważniejszych czynników ryzyka zachorowania należą: marskość pozapalna (zwłaszcza na podłożu zapalenia wirusami hepatotropowymi HBV i HCV), spożycie alkoholu, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, aflatoksyny, gruczolaki na podłożu leków hormonalnych (antykoncepcja, anaboliki) i choroby metaboliczne wątroby – szczególnie hemochromatoza (300-krotny wzrost ryzyka).

Objawy zależne od nowotworu (ból w nadbrzuszu, utrata masy ciała, brak łaknienia i osłabienie) pojawiają się zwykle w znacznie zaawansowanym okresie choroby. Bardzo rzadko pierwsze objawy HCC wynikają z krwawienia do jamy otrzewnej z brzeźnie położonego guza lub wiążą się z przerzutami do innych narządów.

Za jedyną metodę leczenia pozwalającą na całkowity powrót do zdrowia uważa się resekcję guza, natomiast u chorych na zaawansowanego HCC, którzy nie kwalifikują się lub mają progresję po leczeniu miejscowym stosuje się leczenie systemowe, które ma niewielką wartość, jedynie zastosowanie sorafenibu – drobnocząsteczkowego inhibitora angiogenezy – może przedłużyć czas przeżycia u wybranych chorych. Niewydolność wątroby wyklucza aktywne leczenie systemowe. W takim przypadku jedyną opcją terapeutyczną jest staranne postępowanie objawowe.

Rokowanie w pierwotnym raku wątroby jest złe, ponieważ choroba jest najczęściej rozpoznawana w stadium zaawansowanym. Odsetek 5-letnich przeżyć w HCC nie przekracza 10%, a średni czas przeżycia chorych z HCC niekwalifikujących się do leczenia miejscowego wynosi kilka miesięcy. Roczna umieralność z powodu tego typu nowotworu jest zbliżona do współczynnika zachorowalności.

Opis wnioskowanego świadczenia

Gemcytabina podawana jest dożylnie, dostępna jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Cytotoksyczne działanie gemcytabiny zależy od zahamowania syntezy DNA przez dwa mechanizmy działania: dFdCDP i dFdCTP. Pierwszy z nich – dFdCDP - hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza ogólne stężenie deoksynukleozydów, w szczególności stężenie dCTP. Drugi z nich – dFdCTP – konkuruje z dCTP o wbudowywanie w nić DNA (zjawisko samowzmocnienia).

Alternatywna technologia medyczna

Zdefiniowanie właściwego komparatora dla gemcytabiny w leczeniu pacjentów będących w zaawansowanym stadium HCC jest niemożliwe. Przegląd literatury fachowej, analiza badań zidentyfikowanych podczas przeglądu medycznych baz danych oraz stanowisko eksperckie w przedmiotowej sprawie Konsultanta Krajowego do spraw Onkologii Klinicznej sugerują, że w polskiej praktyce klinicznej gemcytabina nie jest stosowana w postępowaniu terapeutycznym raka komórek wątroby. Brak jest dowodów naukowych (w postaci badań III lub II fazy) dostarczających bezpośredniego porównania gemcytabiny z aktywnym komparatorem. Wyjątkiem jest jedno badanie II fazy, włączone do niniejszej analizy, porównujące gemcytabinę z aktywnym komparatorem – floksurydyną. Substancja ta nie znajduje się jednak na liście leków refundowanych, nie jest również obecna na liście leków dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polski. W związku z powyższym floksurydyny nie można uznać za technologię alternatywną dla gemcytabiny.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano łącznie 11 prób klinicznych II fazy, z których dwie badały gemcytabinę w monoterapii (Yang 2000, Guan 2003), sześć gemcytabinę w skojarzeniu z jedną substancją (Naqi 2014, Lombardi 2011, Yang 2002, Chia 2008, Louafi 2006, Taieb 2003), dwie kolejne dotyczyły gemcytabiny w skojarzeniu z dwoma substancjami (Zhu 2006, Asnacios 2008), a ostatnia z prób jako jedyna została zaprojektowana jako badanie porównawcze gemcytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną z aktywnym komparatorem w postaci floksurydyny w skojarzeniu z oksaliplatyną (Zhi 2009).

Wyniki powyższych badań świadczą o zróżnicowanej aktywności gemcytabiny w zależności od zastosowanego schematu leczenia. Gemcytabina podawana w monoterapii, będąca przedmiotem głównego zainteresowania prowadzonej oceny, poddawana była badaniu w dwóch próbach: jednoramiennej Yang 2002 oraz dwuramiennej Guan 2003. Wyniki są niejednoznaczne, gdyż w pierwszym z badań uzyskano częściową odpowiedź na leczenie na poziomie 17,8% (5 pacjentów), którą uznano za uzasadnienie dla podjęcia dalszych badań, podczas gdy w próbie Guan 2003 odsetek ten był na poziomie 6,6% (1 pacjent). W próbie tej przedwcześnie zakończono włączanie chorych do leczenia ze względu na zbyt niski wskaźnik odpowiedzi na leczenie uzyskany w analizie częściowej. Autorzy tego badania stwierdzają znikomą aktywność gemcytabiny w leczeniu pacjentów z zaawansowanym HCC. Nieco bardziej korzystne wnioski z badań wyciągnęli autorzy kolejnych prób, gdzie gemcytabina podawana była w skojarzeniu z innymi cząsteczkami leczniczymi. Badaniami, których wyniki wskazują na potencjalne korzyści z zastosowanego leczenia są próby, w których gemcytabina stosowana była w podwójnym skojarzeniu z oksaliplatyną oraz bewacyzumabem lub cetuksymabem – w obydwu badaniach 20% pacjentów uzyskało częściową odpowiedź na leczenie. Jedynym badaniem, w którym osiągnięto punkt końcowy w postaci odpowiedzi całkowitej na leczenie była próba Lombardi 2011 (3 pacjentów – 7,3%), w której gemcytabinę podawano w skojarzeniu z doksorubicyną liposomalną pegylowaną.

Podsumowując, na podstawie informacji zawartych we włączonych do analizy badaniach nie jest możliwe jednoznaczne wyciągnięcie wniosków. Długość odpowiedzi i jej rodzaj są prawdopodobnie uzależnione od typu zastosowanego schematu leczenia oraz stanu pacjentów włączonych do badania. Wszystkie próby charakteryzowały się małą liczebnością uczestniczących pacjentów, ponadto kryteria włączenia różniły się względem typu wcześniejszego leczenia, co dodatkowo utrudnia wnioskowanie.

Bezpieczeństwo stosowania

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Gemzar, 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.

Badania Yang 2000 oraz dwuramienne Guan 2003 (porównujące różne szybkości podawania gemcytabiny), jako jedyne przedstawiają zdarzenia niepożądane wywołane podaniem gemcytabiny w monoterapii. Z opublikowanych danych wynika, że częste zdarzenia niepożądane ($\geq 10\%$) występowały w obydwu badaniach w postaci leukopenii, neutropenii, anemii, trombocytopenii. Ponadto, w badaniu Yang 2000 odnotowano częste występowanie hepatotoksyczności, natomiast w próbie Guan 2003 stwierdzono częste zmęczenie oraz podwyższone stężenie ASP/ALT i gamma-glutamylotransferazy. Z próby wynika, że występowanie zdarzeń niepożądanych nie jest zależne od

szybkości infuzji – jedyna różnica w częstości zdarzeń niepożądanych występowała względem zmęczenia, które występowało bardzo często w grupie otrzymującej lek w ciągu 30 minut (standardowo) (12%), a w grupie w której szybkość infuzji uzależniona była od powierzchni ciała zmęczenie występowało często (8,7%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak badań porównujących gemcytabinę z refundowanym komparatorem oraz brak danych pozwalających oszacować koszt stosowania ocenianej substancji nie było możliwe wykonanie analizy ekonomicznej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie wielkości populacji odstąpiono od wykonania analizy. Gemcytabina nie jest rutynowo stosowana u chorych z rozpoznaniem ICD-10: C22.0, co wyklucza możliwość przeprowadzenia rzetelnej analizy opartej o dane epidemiologiczne dla rozpoznania rak komórek wątroby (brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych dawek w rozpatrywanym wskazaniu, brak danych na temat rozpowszechnienia gemcytabiny w leczeniu raka komórek wątroby w Polsce).

Dodatkowo z powodu braku danych Narodowego Funduszu Zdrowia niemożliwe jest przedstawienie aktualnych wydatków związanych z finansowaniem leków zawierających gemcytabinę w rozpoznaniu ICD-10: C22.0.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wytycznych praktyki klinicznej w rozpoznaniu rak komórek wątroby odnaleziono 9 dokumentów, w tym 2 polskie, odnoszących się do postępowania terapeutycznego w przedmiotowym wskazaniu. Siedem spośród zidentyfikowanych rekomendacji nie uwzględnia stosowania gemcytabiny w analizowanym wskazaniu. Pozostałe dwa dokumenty, wytyczne European Association for the Study of the Liver – European Organisation for Research and Treatment of Cancer 2011 oraz European Society for Medical Oncology- European Society of Digestive Oncology 2012, wymieniają gemcytabinę jako opcję terapeutyczną w leczeniu HCC, odpowiednio w terapii skojarzonej z bewacyzumabem lub w monoterapii bądź też w ramach schematu GEMOX (gemcytabina + oksaliplatyna). Wytyczne nie zawierają jednoznacznej rekomendacji względem wymienionych opcji terapeutycznych.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania gemcytabiny (produkt leczniczy: Gemzar) w rozpoznaniu C22.0.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.04.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-104/DJ/14), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej podanie gemcytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C22.0, na podstawie art. 31e 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 155/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C22.0, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 155/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C22.0, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Gemcytabina we wskazaniu: rak komórek wątroby (C22.0). Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-12/2014