



Opinia Rady Przejrzystości
nr 137/2023 z dnia 14 sierpnia 2023 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
gemcytabinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną gemcytabinum we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- C66 nowotwór złośliwy moczowodu,
- C68 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych,
- C68.0 cewka moczowa,
- C68.1 gruczoły cewki moczowej,
- C.68.8 zmiana przekraczająca granice układu moczowego,
- C68.9 układ moczowy, nieokreślony,

w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Uzasadnienie

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) jest nowotworem rozwijającym się zarówno w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) i górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Ok. 95% przypadków raka urotelialnego stanowi rak pęcherza moczowego (RPM), ICD-10 C67. Pozostałe 5% to nowotwory miedniczki nerkowej (ICD-10 C65), moczowodu (ICD-10 C66) oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych (ICD 10 C68). Nowotwory moczowodów stanowią 5-10% wszystkich guzów układu moczowego. Rak cewki moczowej u mężczyzn występuje bardzo rzadko, natomiast u kobiet występuje on czterokrotnie częściej i stanowi 1% wszystkich nowotworów układu moczowo-płciowego u kobiet. Przżycie całkowite jednoroczne i pięcioletnie wynosi odpowiednio 71% i 54%.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 1 sierpnia 2023 r. Poszukiwano najnowszych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych opublikowanych w ciągu ostatnich 5-ciu lat (od 2018 roku). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów: EAU (A) 2023, EAU (B) 2023, ESMO 2021, NCCN 2023, PTOK 2022 i SITC 2021.

Wytyczne EAU 2023 wspólnie ujmują nowotwory górnych dróg moczowych (UTUC) – nie wprowadzono podziału na raka moczowodu i miedniczki nerkowej. Stosowanie gemcytabiny w schematach skojarzonych z cisplatyną albo karboplatyną jest zalecane w leczeniu systemowym pierwszej linii przerzutowego UTUC. Wskazano również, iż pacjentom PD-L1 pozytywnym należy oferować pembrolizumab albo atezolizumab. Brak jest rekomendacji dla stosowania gemcytabiny w dalszych liniach leczenia. ESMO 2021 również wspólnie ujmuje leczenie raka moczowodu i miedniczki nerkowej, a leczenie systemowe zaawansowanego UTUC powinno być takie same jak raka pęcherza moczowego. Schematy te są oparte na terapii związkami platyny skojarzonej z gemcytabiną, zaznaczając, że awelumab może być używany w tych przypadkach jako terapia podtrzymująca. Wytyczne NCCN 2023 rozróżniają schematy leczenia w raku cewki moczowej oraz moczowodu, dzieląc go na części górną, środkową i dystalną. Gemcytabina jest rekomendowana jako jedna z części dostępnych schematów w prawie wszystkich liniach leczenia nowotworów moczowodu i cewki moczowej oprócz dopęcherzowej terapii UTUC oraz przy wcześniejszym stosowaniu terapii neoadjuwantowej opartej o związki platyny. Najczęściej stosuje się ją w skojarzeniu z cisplatyną albo karboplatyną. Jako podstawową opcje terapeutyczną oprócz schematu GEM + CIS stosowaną w terapii neoadjuwantowej i I linii leczenia systemowego wskazuje się również schemat ddMVAC (schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna; z intensyfikacją dawki). Polskie wytyczne PTOK 2022 w większości przypadków nie różnicują leczenia chemioterapią raka pęcherza moczowego i raka górnych dróg moczowych, lecz opisują zbiorczo jako zalecenia dotyczące leczenia raka urotelialnego. W zakresie systemowej chemioterapii I linii zalecane są schematy gemcytabina z cisplatyną oraz ddMVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna w skojarzeniu z czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów (G-CSF)). U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną zalecane jest zastosowanie gemcytabiny z karboplatyną.

Jako komparator dla ocenianej technologii przyjęto schemat ddMVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna z intensyfikacją dawki), gdzie winblastyna nie podlega obecnie refundacji, ale może być pominięta albo zastąpiona winkrystyną. Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania gemcytabiny w omawianych wskazaniach włączono 3 przeglądy systematyczne obejmujące leczenie systemowe I linii zaawansowanego lub przerzutowego nowotworu urotelialnego (Bloudek 2023 oraz Freshwater 2019) oraz leczenie cewki moczowej (Janisch 2019), 1 przegląd systematyczny (Leow 2020) i 1 badanie RCT (Brittle 2023) obejmujące okołooperacyjne (adjuwantowe/ neoadjuwantowe) leczenie pacjentów z urotelialnym rakiem górnego odcinka układu moczowego. W leczeniu systemowym nowotworów urotelialnych ogółem G-Plat vs ddMVAC wyniki przeglądu Bloudek 2023

wskazują, że zastosowanie schematu gemcytabina + pochodna platyny (G Plat) vs ddMVAC (metotreksat + winblastyna + doksorubicyna + cisplatyna z intensyfikacją dawki) jest związane z istotnie krótszym czasem ogólnego przeżycia i czasem do progresji. Dla porównania gemcytabina + karboplatyna (GK) vs ddMVAC nie wykazano istotnych różnic. W leczeniu okołooperacyjnym nowotworów górnego odcinka układu moczowego wyniki przeglądu Leow 2020 wykazały, że zastosowanie terapii neoadjuwantowej (w tym schematu GK oraz gemcytabina + cisplatyna (GC)) w porównaniu z brakiem terapii neoadjuwantowej wiązało się z istotną redukcją ryzyka zgonu o 56%. Zgodnie z wynikami przeglądu Leow 2020, zastosowanie terapii adjuwantowej (w tym m.in. GC i GK) w porównaniu z jej brakiem wiązało się z istotną redukcją ryzyka zgonu o 23%. Zastosowanie gemcytabiny ze związkami platyny jako chemioterapii uzupełniającej wiązało się z istotną redukcją względnego ryzyka nawrotu choroby o 55%.

Rozszerzenie zapisów załącznika C.28 o zastosowanie gemcytabiny (GEM) we wskazaniach pozarejestacyjnych określonych kodami ICD-10: C66 oraz C68 wraz rozszerzeniami, przy założeniu (zgodnie z wytycznymi), że GEM we wnioskowanej populacji będzie stosowana głównie w schematach dwulekowych: GEM + CIS oraz GEM + KAR, oszacowano że liczba chorych z rozpoznanymi ICD-10 C66 i C68 nie przekroczy 5% w dotychczasowej populacji leczonej z udziałem chemioterapii zawierającej pochodną platyny i gemcytabiny w ramach załącznika C.28 (426 pacjentów), co spowoduje wzrost wydatków płatnika oszacowanych na 837 840 zł.

Główne argumenty

- Stosowanie gemcytabiny we wskazaniach odmiennych niż określone w ChPL tj. „nowotwór złośliwy moczowodu, nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych, cewka moczowa, gruczoły cewki moczowej, zmiana przekraczająca granice układu moczowego, układ moczowy, nieokreślony” jest zalecane przez wszystkie dostępne wytyczne leczenia towarzystw naukowych polskich i światowych.
- Obecnie w programie lekowym B.141 obejmującym rozpoznania C61, C65, C66, C67 i C68 jest refundowane leczenie podtrzymujące (awelumabem) po chemioterapii związkiem platyny z gemcytabiną, jednocześnie w załączniku C.28 do katalogu chemioterapii pominięto gemcytabinę w dwóch grupach rozpoznań C66 i C68.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.36.2023 „Gemcytabina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: nowotwór złośliwy moczowodu, nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych”; data ukończenia: 10 sierpnia 2023 r.