



Rekomendacja nr 15/2014

z dnia 20 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie irynotekanu we wskazaniach: nowotwór złośliwy jądra (ICD-10: C62) i wtórny nowotwór złośliwy wątroby (ICD-10: C78.7), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie irynotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C62 i C78.7.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie irynotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C62 oraz C78.7 jest niezasadne. Nie odnaleziono żadnych wytycznych dotyczących zasadności stosowania irynotekanu we wskazaniu C62, a finansowanie tej technologii nie znajduje uzasadnienia w opiniach ekspertów. Nie przedstawiono dotychczas wyników badań potwierdzających wartość wymienionej technologii w odpowiednio dobranej grupie chorych z odniesieniem do grupy kontrolnej.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C62 i C78.7 (nowotwór złośliwy jądra i wtórny nowotwór złośliwy wątroby), rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

C62.0: nowotwór złośliwy jądra

Nowotwór złośliwy jądra występuje rzadko i stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn. Potoczne określenie "rak jądra" obejmuje całą grupę nowotworów: nasieniaki, rak zarodkowy, nabłoniak, potworniak. Przeważającą większość guzów jądra (90-99%) stanowią nowotwory zarodkowe. Raka jądra rozpoznaje się pomiędzy 25. a 40. rokiem życia, a u mężczyzn w wieku 15–35 lat jest to najczęstszy nowotwór złośliwy. Nasieniaki dotyczą zwykle mężczyzn między 25. a 45. rokiem życia, a nienasieniaki występują najczęściej w wieku 15–30 lat.



Przebieg jest gwałtowny – szybko powstają przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych towarzyszących naczyniom powrozka nasiennego, potem żyły głównej dolnej, a dalej przerzuty odległe do śródpiersia i węzłów chłonnych nadobojczykowych, do płuc i innych narządów.

Leczenie uzależnione jest od stopnia zaawansowania i rokowania. Pierwszym etapem leczenia jest orchidektomia, czyli amputacja zajętego jądra z dostępu przez pachwinę. Postępowanie pooperacyjne zależy od zaawansowania choroby, które powinno być określone przed operacją lub bezpośrednio po niej. Istotną rolę odgrywa zakwalifikowanie pacjenta do jednej z grup rokowniczych i obecność czynników ryzyka. Pierwsza linia leczenia obejmuje zastosowanie: bleomycyny, etopozydu, cisplatyny, ifosfamidu. Kolejne linie leczenia – substancje wymienione wyżej, oraz winblastyna, paklitaksel, gemcytabina i oksaliplatyna.

C78.7 – wtórny nowotwór złośliwy wątroby

Częstość występowania przerzutów w wątrobie wynosi ok. 40% przebadanych zgonów z powodu nowotworu. Około połowę stanowią przerzuty krwiopochodne, ze względu na przepływ krwi w układzie wrotnym. Nowotworem dającym najczęściej przerzuty do wątroby jest rak okrężnicy i odbytnicy, który stanowi ok. 25-30% zaobserwowanych przypadków. U około 50% leczonych radykalnie na nowotwór jelita grubego dochodzi do nawrotu w wątrobie. Obraz kliniczny przerzutów do wątroby często jest połączeniem objawów powodowanych przez guz pierwotny i ognisko przerzutowe.

Rozpoznanie choroby w stanie rozsiewu może oznaczać brak możliwości terapii radykalnej. Leczenie obejmuje interwencje chirurgiczne oraz leczenie systemowe okołoperacyjne.

Możliwość wykonania resekcji w przypadku przerzutów z jelita grubego wynosi ok 20-30%. Głównym czynnikiem ograniczającym jest występowanie nacieków w obydwu płatach wątroby, wielkość, lokalizacja, szczególnie względem naczyń wątrobowych.

Do czynników wpływających na rokowanie są: doszczętność resekcji, leczenie systemowe, dobra odpowiedź patologiczna na terapię neoadjuwantową, niskie stężenie antygenu rakowo-płodowego (CEA), rozpoznanie przerzutów metachronicznych, mniejsza liczba zajętych węzłów chłonnych lub cecha NO po leczeniu pierwotnym, młodszy wiek, mniej chorób towarzyszących oraz terapia w wyspecjalizowanym ośrodku.

W przypadku stwierdzenia pierwotnego raka jelita grubego w stadium rozsiewu, konieczne jest zastosowanie leczenia paliatywnego, jeśli występują zaburzenia drożności przewodu pokarmowego lub istotne kliniczne krwawienia. U pozostałych pacjentów resekcja pierwotnej zmiany nowotworowej zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań miejscowych.

Alternatywnym postępowaniem jest zastosowanie leczenia systemowego. Strategia leczenia zależna jest od możliwości dalszej resekcji wątroby.

Opis wnioskowanego świadczenia

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest środkiem przeciwnowotworowym, działającym jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. Metabolizowany jest w większości tkanek do SN-38, związku o większej niż irynotekan aktywności w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I i wykazującego silniejsze działanie cytotoksyczne wobec licznych linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoizomerazy I przez irynotekan lub SN-38 powoduje powstawanie jednoniciowych odcinków DNA, blokujących replikację DNA i stanowi o właściwym efekcie cytotoksycznym leku. Działanie cytotoksyczne irynotekanu i SN-38 jest zależne od czasu i specyficzne dla fazy S. Poza działaniem przeciwnowotworowym lek wykazuje działanie hamujące acetylocholinoesterazę. Parametry farmakokinetyczne irynotekanu i SN-38 są niezależne od liczby uprzednio podanych kursów chemioterapii oraz od schematu dawkowania. Irynotekan i SN-38 wiążą się z białkami osocza odpowiednio w 65% i 95%. Średni okres półtrwania we krwi w I fazie modelu trójfazowego wynosi 12 min, w II fazie - 2,5 h, a w fazie opóźnionej - 14,2 h. Scharakteryzowano dwa szlaki metaboliczne, z których każdy dotyczy co najmniej 12% podanej dawki leku: hydroliza przy udziale karboksyoesterazy do aktywnego metabolitu SN-38; oksydacyjne przemiany końcowego

pierścienia piperdydny z udziałem enzymów cytochromu P450 3A. Ponad 50% dawki leku jest wydalane w postaci niezmienionej, 33% poprzez żółć z kałem, 22% jest wydalane z moczem.

Wskazany jest do stosowania w leczeniu zaawansowanego stadium raka okrężnicy i odbytnicy: w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii; w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem. W skojarzeniu z cetuksymabem u pacjentów chorych na przerzutowego raka okrężnicy lub odbytnicy z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) po niepowodzeniu terapii zawierającej irynotekan. W skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutami raka okrężnicy lub odbytnicy. W ramach badań klinicznych w chemioterapii raka żołądka, raka trzustki.

Alternatywna technologia medyczna

W nowotworze złośliwym jądra w I linii leczenia zastosowanie mają: bleomycyna, etopozyd, cisplatyna, ifosfamid. W kolejnych liniach leczenia – substancje wymienione wyżej, oraz winblastyna, paklitaksel, gemcytabina i oksaliplatyna. Zgodnie z opiniami eksperckimi stosowanie irynotekanu w C62 jest nieuzasadnione.

W przypadku wtórnego nowotworu złośliwego wątroby alternatywne leczenie obejmuje szereg schematów chemioterapeutycznych zawierających fluorouracyl i leukoworynę, oksaliplatynę lub inne substancje biologiczne. Zgodnie z opinią ekspertów w każdym wskazaniu irynotekanu może być składnikiem leczenia i możliwe jest stosowanie różnych schematów leczenia o porównywalnej wartości, co uniemożliwia wskazanie technologii mogących ulec zastąpieniu.

Skuteczność kliniczna

Do analizy włączono przeglądy systematyczne, meta-analizy, rekomendacje, a w przypadku ich braku badania kliniczne o najwyższym stopniu wiarygodności. W przypadku wskazania C78.7 analiza kliniczna oparta jest głównie o badania wtórne, które podobnie jak w przypadku rekomendacji, dokumentujące wyniki leczenia zmian pierwotnych przerzutowych do wątroby. Główne wnioski dotyczą stosowania irynotekanu w schematach w terapii neoadjuwantowej pozwalającej na przeprowadzenie resekcji po uprzednim zmniejszeniu rozmiarów zmiany przerzutowej.

Schematy chemioterapeutyczne zawierające irynotekan charakteryzują się innym profilem toksyczności niż schematy oparte o oksaliplatynę. Terapia neoadjuwantowa jest związana z uszkodzeniem wątroby, jednak uszkodzenie to jest specyficzne dla wybranego schematu chemioterapii. W konsekwencji uszkodzenie wątroby może mieć wpływ na śmiertelność okołoperacyjną. Terapia w oparciu o schemat zawierający irynotekan może doprowadzić do tłuszczowego zapalenia wątroby, terapia z zastosowaniem oksaliplatyny do niedrożności zatok wątrobowych.

We wskazaniu nowotwór złośliwy jądra odnaleziono jedno badanie, w którym irynotekan podawany był samodzielnie u pacjentów, u których wystąpił nowotwór zarodkowy z główną lokalizacją w jądrze. W dwóch pozostałych badano terapie skojarzone, a jedną ze stosowanych substancji był irynotekan. Irynotekan w badaniach stosowany był u pacjentów z bardzo złym rokowaniem z obecnością nowotworu zarodkowego z lokalizacją w jądrze, oraz przerzutami do innych części organizmu, u których nie było odpowiedzi na leczenie I linii, II linii, oraz u których wystąpiły nawroty choroby. Zgodnie z odnalezionymi informacjami i opiniami ekspertów stosowanie irynotekanu w C62 nie ma uzasadnienia. Dotychczas nie przedstawiono wyników prospektywnych badań z losowym doбором chorych lub grupą kontrolną, które potwierdziłyby wartość stosowania irynotekanu u chorych na raka jądra. Dane dotyczące skuteczności stosowania irynotekanu pochodzą z kilku badań II fazy obejmujących grupy kilkunastu pacjentów, bez losowego doboru chorych i bez porównania z grupą kontrolną.

Badania kliniczne wskazują na skuteczność zastosowania schematów terapeutycznych zawierających irynotekan (FOLFIRI, FOLFOXIRI) w celu zmniejszeniu nieresekcyjnej zmiany przerzutowej do wątroby w przebiegu raka jelita grubego (odsetek odpowiedzi na leczenie 33-68%) (Lam 2012, Subharwal

2007). Nie odnaleziono jednoznacznych dowodów na skuteczność terapii w przypadku występowania zmian resekcyjnych (Lehmann 2012). Istnieje silna korelacja pomiędzy współczynnikiem odpowiedzi na leczenie a możliwością resekcji zmian przerzutowych w wątrobie (Van Eynde 2010).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: wczesna i opóźniona biegunka, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, łysienie i gorączka bez zakażenia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są wczesna i opóźniona biegunka, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, łysienie i gorączka bez zakażenia. Działania toksyczne wymagające zmniejszenia dawkowania i ciężkie działania niepożądane wymagające natychmiastowej pomocy lekarskiej obejmują uporczywą wczesną i opóźnioną biegunkę o dużym nasileniu, neutropenię, nudności i (lub) wymioty, a także zaburzenia oddychania.

Badania Robinson i wsp. (2012) wskazują na fakt, że terapia neoadjuwantowa jest związana z uszkodzeniem wątroby, jednak jest to uszkodzenie specyficzne dla wybranego schematu chemioterapii. Terapia w oparciu o schemat zawierający irynotekan może doprowadzić do tłuszczowego zapalenia wątroby, a oksaliplatynę niedrożności zatok wątrobowych. W przypadku zastosowania irynotekanu oszacowane ryzyko występowania stłuszczenia wątroby u ponad 30% pacjentów nie nosiło znamion istotności statystycznej RR 2,51; 95%CI 0,79-7,90, p=0,12. W przypadku występowania tłuszczowego zapalenia wątroby ryzyko relatywne było znacznie wyższe oraz statystycznie istotne [RR 3,45, 95%CI 1,12-10,62], z wartością NNH (number needed to harm) wynoszącą 12 pacjentów — jeden na 12 pacjentów leczonych schematem zawierającym irynotekan rozwinie tłuszczowe zapalenie wątroby. W przypadku niedrożności zatok wątroby wartość ryzyka relatywnego dla terapii zawierającej irynotekan wynosi 1,11; 95 % CI 0,65–1,90; p = 0,70.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (lata 2012 i 2013) irynotekan w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu C62 był finansowany u jednej osoby na kwotę 5200 PLN (na dwa złożone wnioski) w roku 2012 i jednej osoby w roku 2013 na kwotę 3600 PLN; we wskazaniu C78.7 zastosowano go tylko w roku 2013, także u jednej osoby (na jeden złożony wniosek), na kwotę 4114,8 PLN.

W obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wszystkie leki będące na liście leków refundowanych i zawierające irynotekan są objęte 100% refundacją (lek dostępny bezpłatnie), a urzędowa cena zbytu waha się pomiędzy 20 zł, a 1965,96 zł (średnio 78,03 zł).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji poświęconych wyłącznie leczeniu wtórnych nowotworów złośliwych wątroby, odnaleziono rekomendacje dotyczą zmian pierwotnych, które często w zaawansowanym stadium choroby dają przerzuty do wątroby. Odnaleziono rekomendacje dot. zmian przerzutowych do wątroby w publikacjach poświęconych leczeniu raka jelita grubego, raka żołądka oraz raka trzustki – łącznie 11 rekomendacji klinicznych. Żadna z odnalezionych rekomendacji dotycząca opieki nad pacjentem z rakiem jądra (PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013, ESMO - European Society for Medical Oncology 2013, NCCN - National Comprehensive Cancer Network 2014, NCI - National Cancer Institute 2012, AMA American Medical Association 2008, polskie „Zalecenia

postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r”) nie zaleca stosowaniu irynotekanu w złośliwym nowotworze jądra.

W przypadku leczenia zaawansowanych form nowotworu jelita grubego często rekomendowanym schematem jest fluorouracyl (w połączeniu z kwasem folinowym) oksaliplatyna i irynotekan. W schematach zawierających irynotekan podkreślano zastosowanie w chemioterapii neoadjuwantowej, która umożliwia w większej liczbie przypadków przeprowadzenie interwencji chirurgicznej zmian przerzutowych pierwotnie nieresekcyjnych. Irynotekan obecny jest w wielu schematach chemioterapeutycznych leczenia początkowego, I oraz II linii leczenia (FOLFIRI).

W przypadku leczenia zmian przerzutowych nowotworu złośliwego trzustki (NCCN - National Comprehensive Cancer Network 2012) akceptowalnymi schematami leczenia, u pacjentów z dobrymi wynikami leczenia, pierwszym wskazanym schematem (sklasyfikowanym do pierwszej kategorii dowodów naukowych) jest FOLFIRINOX, zawierający m.in. irynotekan. W terapii zaawansowanego raka żołądka irynotekan został poddany ocenie klinicznej w terapiach drugiej linii. Terapia w schemacie FOLFIRI była skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów cierpiących na zaawansowaną i przerzutową formę raka żołądka nieleczonych wcześniej fluoropirymidynami. W przypadku irynotekanu (poddanego ocenie wraz z innymi cytostatykami w badaniach RCT II i III fazy) nie odnaleziono dowodów pierwszej kategorii na to, że stosowana terapia irynotekaniem przedłuża przeżycie, dlatego też zalecany jest on w leczeniu w drugiej bądź trzeciej linii zaawansowanego nowotworu bądź dającego przerzuty.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania irynotekanu we wskazaniu raka jądra oraz wtórnego raka wątroby.

Produkty lecznicze zawierające irynotekan są refundowane w Australii i Nowej Zelandii, koszt ponoszony przez pacjenta nie przekracza odpowiednio kwoty ok. 100 PLN i 60 PLN we wskazaniach ujętych w charakterystyce produktu leczniczego.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 2.10.2013r. Ministra Zdrowia (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.62, C78.7, rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 21/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie irynotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C62 i C78.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie irynotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C62 i C78.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport nr: AOTM-OT-431-48/2013. Irynotekan - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniach: nowotwór złośliwy jądra (ICD-10: C62) i wtórny nowotwór złośliwy wątroby (ICD-10: C78.7) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, styczeń 2014 r.