



Rekomendacja nr 196/2014

z dnia 18 sierpnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie gemcytabiny we wskazaniu identyfikowanym kodem ICD-10: C13.2 Nowotwór złośliwy (tylna ściana części krtaniowej gardła), realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: C13.2 Nowotwór złośliwy (tylna ściana części krtaniowej gardła), realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: C13.2 Nowotwór złośliwy (tylna ściana części krtaniowej gardła), realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.

Dowody oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo gemcytabiny we wnioskowanym wskazaniu są nieliczne i niskiej jakości.

Rekomendacje europejskich i amerykańskich towarzystw naukowych nie odnoszą się do stosowania gemcytabiny w rozpatrywanym wskazaniu.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania gemcytabiny we wskazaniu nowotwór złośliwy tylna ściana części krtaniowej gardła.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania gemcytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C13.2 (nowotwór złośliwy tylnej ściany części krtaniowej gardła), z art. 31 e ust. 1 ustawy o 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

W krtaniowej części gardła najczęściej występuje rak płaskonabłonkowy, który zwykle ma średni (G II) lub wysoki (G I) stopień zróżnicowania. Inne raki oraz nowotwory nienabłonkowe występują w tej lokalizacji bardzo rzadko. Najczęstszą lokalizacją raka krtaniowej części gardła jest zachyłek gruszkowaty, rzadziej okolica zapierściana i tylna ściana gardła. Cechuje go miejscowy wzrost z wczesnym naciekaniem sąsiednich struktur (przede wszystkim krtani) i przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Przerzuty odległe występują względnie rzadko. Rak krtaniowej części gardła jest najgorzej rokującym nowotworem nabłonkowym narządów głowy i szyi.

Opis wnioskowanego świadczenia

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami oraz w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitaksem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania (ChPL Gemzar).

Alternatywna technologia medyczna

Za najbardziej odpowiedni komparator dla gemcytabiny uznano cisplatynę oraz cetuksymab. Cetuksymab jest finansowany w ramach programu lekowego obejmującego leczenie wskazania opisanego kodem ICD-10: C13.2, które jest tożsame z wnioskowanym wskazaniem. Ponadto cetuksymab jest wymieniany, jako metoda leczenia w polskich rekomendacjach leczenia nowotworów głowy i szyi przygotowanych przez Polską Unię Onkologii. Cisplatyna z kolei jest wymieniana, jako zalecane leczenie w wytycznych NCCN (National Comprehensive Cancer Network) z 2013 roku oraz przez eksperta klinicznego.

Skuteczność kliniczna

W ramach przeglądu baz danych odnaleziono 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej (Specenier 2009 i Specenier 2007). Publikacja Specenier 2007 stanowi opis jednoramiennego, jednoośrodkowego badania II fazy oceniającego skuteczność jednoczesnej chemioterapii gemcytabiną oraz radioterapii u chemonaiwnych pacjentów z nowotworem głowy lub szyi. Pacjenci z zaawansowanym nowotworem o lokalizacji w krtaniowej części gardła stanowili 17/26 badanej populacji. Gemcytabina podawana była w dawce 100 mg/m² na dwie godziny przed zastosowaniem radioterapii. Mediana czasu trwania terapii wyniosła 50 dni (zakres 37–56 dni). Jeden z pacjentów odmówił przyjmowania gemcytabiny po dwóch cyklach leczenia, u pacjenta kontynuowano wyłącznie radioterapię.

U wszystkich pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie (u 50% częściową odpowiedź, a u kolejnych 50% odpowiedź całkowitą). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 46 miesięcy. W 3 roku obserwacji przeżycie całkowite wyniosło 27%. Mediana czasu hospitalizacji wyniosła 5 dni a średnia 13,6 dni (zakres: 0–76 dni) (Specenier 2007).

W trakcie analizy pełnych tekstów publikacji stwierdzono, iż pacjenci ramienia chemioradioterapii publikacji Specenier 2009 i pacjenci opisani w publikacji Specenier 2007 stanowią tę samą grupę pacjentów. W związku z tym odstąpiono od ponownego przedstawiania wyników badania.

Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem gemcytabiny 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 płuca), uczuleniowa wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw między podaniem kolejnych dawek. Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki, to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną gemcytabiny w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej. Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania gemcytabiny w populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem. Celem analizy było oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o gemcytabinę u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: C13.2 (nowotwór złośliwy części krtaniowej gardła (hypopharynx) – tylna ściana części krtaniowej gardła). Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz wnioskowaniem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej za najbardziej odpowiednie komparatory dla gemcytabiny uznano następujące terapie: cisplatyna, cisplatyna + 5-fluorouracyl, cetuksymab. W związku z tym, że nie jest znane dokładne dawkowanie, ani długość czasu trwania poszczególnych terapii, zdecydowano o podsumowaniu kosztów przypadających na 1 dzień trwania leczenia. Zastosowanie gemcytabiny wiąże się z kosztami rzędu 16 zł (7–19); cisplatyny rzędu 154 zł (65–209), cisplatyny w połączeniu z 5-fluorouracylem 49 zł (25–119) a cetuksymabu 4121 zł (4121–6594).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie danymi NFZ w latach 2011-2013 nie składano wniosków na refundację gemcytabiny we wskazaniu C13.2. W związku z powyższym nie wydano żadnych zgód na refundację leku w przedmiotowym wskazaniu.

Oszacowania dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z opublikowanymi badaniami klinicznymi, ceny substancji na podstawie danych przesłanych przez NFZ, średniego czasu trwania terapii z badania Specenier 2007 oraz populacji oszacowanej na podstawie danych dostarczonych przez KRN. Mediana otrzymanych cykli chemioterapii wyniosła 7, zakres (2–8).

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowanie gemcytabiny będzie się wiązało z nakładami rocznymi rzędu 117 PLN (14–46 564) z perspektywy płatnika publicznego.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących terapii nowotworów gardła. Cztery rekomendacje (PUO 2013 Polska Unia Onkologii, ESMO 2010 European Society for Medical Oncology, NCCN 2013 National Comprehensive Cancer Network, NCI 2014 National Cancer Institute) nie wymieniają gemcytabiny, jako opcji leczenia pacjentów. Jedna z rekomendacji (azjatycka z 2013 roku) zaleca stosowanie gemcytabiny u pacjentów z nawrotami choroby lub przerzutami, u których nie jest możliwe stosowanie chemioterapii dwulekowej w oparciu o pochodne platyny i cetuksymab.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania gemcytabiny we wnioskowanym wskazaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7.07. 2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń refundowanych świadczenia realizowanego w ramach chemii niestandardowej podanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C13.2 Nowotwór złośliwy części krtaniowej gardła (hypopharynx), tylna ściana części krtaniowej gardła, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 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 246/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C13.2 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 246/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C13.2 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Gemcytabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: 13.2 Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej Raport Nr: AOTM-RK-431-26/2014