



## **Rekomendacja nr 88/2014**

**z dnia 24 marca 2014 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie 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”.

Rak brodawki Vatera jest rzadko występującym nowotworem i nie zidentyfikowano publikacji bezpośrednio dotyczących skuteczności 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.

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, jeśli są stosowane.

#### **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1 (nowotwór złośliwy brodawki Vatera (brodawki większej dwunastnicy)), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.



## **Problem zdrowotny**

Nowotwory złośliwe dróg żółciowych (ang. cholangiocarcinoma, CCC) dotyczą najczęściej komórek nabłonkowych, wywodzących się z cholangiocytozów – 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: 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, rozrastającą się w miejscu połączenia dróg żółciowych z dwunastnicą i obejmującą okolicę okołobrodawkową.

## **Opis wnioskowanego świadczenia**

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).

## **Alternatywna technologia medyczna**

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych jedyną interwencją, która ma potwierdzenie w badaniach naukowych, jest schemat leczenia cisplatyną i gemcytabiną.

## **Skuteczność kliniczna**

Badania włączone do analizy klinicznej wskazują, iż autorzy publikacji pozytywnie oceniają terapię gemcytabiną w przypadku leczenia raka brodawki Vatera. Należy natomiast mieć na uwadze fakt, iż wyniki oceniające skuteczność gemcytabiny vs. placebo (badanie Neoptolemos 2012) oraz wyniki oceniające skuteczność gemcytabiny vs. gemcytabiny podawanej w skojarzeniu z cisplatyną (Valle 2010) są nieistotne statystycznie. Autorzy badań sugerują również przeprowadzenie dalszych badań dotyczących skuteczności.

## **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

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, tęsknienie, 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 miesiąca (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).

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

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

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 chemoterapii niestandardowej nie powinna być wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów dróg żółciowych, w tym nowotworów złośliwych brodawki większej dwunastnicy Vatera. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (2013) oraz British Society of Gastroenterology (2005) rekomendują zastosowanie gemcytabiny i gemcytabiny z cisplatyną, jako opcji uzupełniającego oraz paliatywnego leczenia nowotworów złośliwych brodawki większej dwunastnicy.

W publikacjach National Comprehensive Cancer Network (2013) oraz European Society for Medical Oncology (2011) autorzy odnoszą się do schematu leczenia nowotworów dróg żółciowych, w przypadku których rekomendowana jest kombinacja gemcytabiny i cisplatyny.

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną (PTAC 2010 – PHARMAC Pharmaceutical Management Agency, Nowa Zelandia) dla gemcytabiny u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem dróg żółciowych, w tym brodawki Vatera, zalecającą finansowanie gemcytabiny w ocenianym wskazaniu.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10.01.2014r. (znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:C24.1 - nowotwór złośliwy brodawki Vatera (brodawki większej dwunastnicy), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, 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 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”.

## **Piśmiennictwo**

1. 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”.
2. Raport Nr: AOTM-DS-431-4/2014. Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - gemcytabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: kody ICD-10:C24.1 Raport ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej 20.03. 2014 r.