



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 32/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”*

**Uzasadnienie**

*Finansowanie oksaliplatyny stosowanej w ramach chemioterapii w wymienionych rozpoznaniach nie jest uzasadnione, ponieważ jej skuteczność kliniczna nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań. Standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny, a w przypadku przeciwwskazań do stawiania cisplatyny można rozważyć leczenie z udziałem gemcytabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z fluorouracyłem. Lek nie jest również rekomendowane przez PTOK w tych rozpoznaniach.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktu leczniczego oksaliplatyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C24.1 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych - brodawka większa dwunastnicy Vatera; C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego; C22.1 – rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych; C24.9 – nowotwór złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

**Problem zdrowotny**

Rak dróg żółciowych jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z ich nabłonka. Może się rozwinąć w obrębie dróg wewnątrzwątrobowych lub zewnątrzwątrobowych. Rak pęcherzyka żółciowego to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka błony śluzowej pęcherzyka żółciowego. Raki okolicy głowy trzustki (tzw. rak brodawki Vatera) to niejednorodna grupa nowotworów, rozrastających się w miejscu połączenia dróg żółciowych z dwunastnicą, które obejmują okolice okołobrodawkową.

Raki dróg żółciowych dzieli się ze względu na lokalizację na:

- raki wewnątrzwątrobowe dróg żółciowych (10-15%),



- raki zewnątrzwątrobowe dróg żółciowych: górne – zlokalizowany powyżej miejsca podziału przewodu wątrobowego wspólnego na prawy i lewy przewód wątrobowy (60-70%) i dolne – znajdujący się w dalszej części przewodu żółciowego wspólnego (20-30%).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy leków, pochodnych platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem oraz grupa szczawianowa. Jest pojedynczym enancjomerem. Nazwa chemiczna: cis -[szczawiano (trans-l-1,2-diaminocykloheksan) platyna].

Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego w warunkach in vitro oraz działa przeciwnowotworowo w warunkach in vivo w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytnicy u człowieka. Wykazuje również aktywność w warunkach zarówno in vitro, jak i in vivo w różnych modelach opornych na cisplatynę Oksaliplatyna, zarówno w warunkach in vitro, jak i in vivo wykazuje synergistyczne działanie cytotoksyczne w skojarzeniu z 5-fluorouracylem. Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny oddziałują z DNA. W wyniku tego powstają wewnątrz- i międzyłańcuchowe połączenia krzyżowe, które powodują przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie opinii eksperckich i wytycznych klinicznych można stwierdzić, iż alternatywną opcją w ocenianym wskazaniu jest chemioterapia przy użyciu schematu gemcytabina+cisplatyna. Również z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż w latach 2010-2013 w rozpoznaniach C22.1, C23, C24, C24.1, C24.9 najczęściej stosowano gemcytabinę i cisplatynę.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Do analizy klinicznej skuteczności kapecytabiny włączono jedno pierwotne badanie o najwyższej wiarygodności, tj. RCT – Kornek 2004. Zarówno obiektywny wskaźnik odpowiedzi, mediana PFS jak i mediana OS były wyższe w grupie leczonej schematem mitomycyna C+kapecytabina w porównaniu do grupy leczonej schematem mitomycyna C+gemcytabina.

Do analizy klinicznej skuteczności oksaliplatyny włączono również jedno pierwotne badanie RCT – Lee 2012. Mediana PFS wyniosła 4,2 mies. w grupie leczonej gemcytabina i oksaliplatyną (GEM+OX) i 5,8 mies. w grupie leczonej gemcytabina, oksaliplatyną i erlotinibem (GEM+OX+ERL), jednak różnica nie była istotna statystycznie ( $p=0,087$ ). Istotnie statystycznie częściej występowała odpowiedź obiektywna w grupie GEM+OX+ERL w porównaniu do grupy GEM+OX (30% vs 16%), ale mediana OS była jednakowa w obu grupach (9,5 mies.)

W toku wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych odnoszących się do nowotworów innych i nieokreślonych części dróg żółciowych, spełniających kryteria włączenia.

Do najczęściej zgłaszanych i/lub istotnych klinicznie działań niepożądanych leku Xeloda (kapecytabina) związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodystezji dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoksyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania leku Oxaliplatinum Accord (oksaliplatyna) w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia układu nerwowego (ostra i nasilająca się podczas podawania kolejnych dawek produktu leczniczego obwodowa neuropatia czuciowa). Ogólnie te działania niepożądane występowały częściej i z większym nasileniem podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-FU/FA niż podczas stosowania 5-FU/FA w monoterapii.

W badaniu Lee 2012, najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym st 3-4 była gorączka neutropeniczna. Nie stwierdzono zgonu związanego z podaniem leków. W badaniu Kornek 2004 w ramieniu z kapecytabiną najczęściej występowały leukocytopenia 3 st. i trombocytopenia st. 3.

Na stronie FDA podano następujące informacje o bezpieczeństwie stosowania oksaliplatin i kapecytabina:

- zmiana ulotki dla leku Oxalipatin (oksaliplatyna) w zakresie ostrzeżeń o występowaniu: reakcji alergicznych oraz toksyczności neurologicznej (2012 r.)
- aktualizacja ulotki dla leku Eloxatin (oksaliplatyna) w ramach czego dodano do działań niepożądanych: skurcze krtani, a do ostrzeżeń reakcje alergiczne oraz zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (2012 r.)
- ostrzeżenie i wzmocnienie zalecenia w etykiecie dla leku Xeloda (kapecytabina) dotyczące klinicznie istotnych interakcji leku z warfaryną, które obserwowano w badaniach klinicznych (2013 r.)
- informacja o występowaniu odpowiedzi popromiennej po podaniu kapecytabiny
- pacjenci z ciężką niewydolnością nerek przyjmujący produkt leczniczy Xeloda (kapecytabina) mają wysokie ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych i krótszego czasu terapii, w związku z czym stosowanie niniejszego leku w tej populacji chorych jest przeciwwskazane (2000 r.)
- depresja szpiku kostnego jest powszechnym działaniem niepożądanym produktu leczniczego Xeloda (kapecytabina) (1998 r.)
  
- Na stronie EMA i URPL odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny:
  - aktualizacja ChPL Xeloda (kapecytabina) występowanie: tocznia rumieniowatego skóry i okulistycznych komplikacji oraz ciężkich reakcji skórnych (2013 r.) oraz zwiększenie toksyczności u pacjentów z niedoborami dihydropyrimidyno-dehydrogenazy. W sekcji działania niepożądane dodano odpowiedź popromienną (2012 r.)
  - informacja, że podczas leczenia produktem leczniczym Xeloda (kapecytabina) zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych (2013 r.)

Dodatkowo EMA podała do wiadomości, że produkty lecznicze: Capecitabine Accord, Capecitabine Krka, Capecitabine Teva, Xeloda znajdują się pod co miesięcznym nadzorem bezpieczeństwa.

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

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ, kapecytabina w rozpoznaniach C23 i C24 oraz oksaliplatin w rozpoznaniach C22.1, C23, C24.1 i C24.9 są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Nie odnaleziono informacji o statusie i warunkach finansowania ocenianych technologii w innych krajach.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Wytyczne amerykańskie NCCN z 2013 roku zalecają zarówno kapecytabinę jak i oksaliplatinę w leczeniu raków dróg żółciowych. Wytyczne europejskie ESMO z 2011 zalecają jedynie oksaliplatinę w leczeniu raków dróg żółciowych, natomiast polskie wytyczne PTOK z 2013 nie odnoszą się do zastosowania kapecytabiny i oksaliplatin w analizowanych wskazaniach. Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do raka brodawki większej dwunastnicy Vatera oraz nowotworów nieokreślonych.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych odnoszących się do przedmiotowych technologii.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Kapecytabina we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (C24) Oksaliplatyna we wskazaniu: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1), nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-40/2013, 23 stycznia r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.