



Rekomendacja nr 26/2014

z dnia 27 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C23 i C24, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C23 (nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego) i C24 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną kapecytabiny w ocenianych wskazaniach. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych i międzynarodowymi rekomendacjami, standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej także nie wymienia kapecytabiny jako opcji terapeutycznej w tych rozpoznaniach.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C23 (nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego) i C24 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych), na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Rak dróg żółciowych jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z ich nabłonka. Może się rozwinąć w obrębie dróg wewnątrzwątrobowych lub zewnątrzwątrobowych. Zapadalność na raka dróg żółciowych wynosi ok. 1/100 000/rok, najczęściej chorują na niego mężczyźni w wieku > 65 lat. Śmiertelność w ciągu 12 miesięcy od ustalenia rozpoznania jest bliska 100%.

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy kodu ICD-10 C24 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych. Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym oznacza obecność



rozpoznanych cytologicznie lub histologicznie przerzutów z ogniska, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie metod standardowej diagnostyki (wywiad i badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne i obrazowe, badania patomorfologiczne). Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a pod względem obrazu klinicznego są bardzo zróżnicowaną grupą chorób. Leczenie większości chorych na nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym ma założenie wyłącznie paliatywne i prowadzenie szczegółowej diagnostyki jest uzasadnione jedynie w grupie charakteryzującej się korzystnym rokowaniem (ok. 20% wszystkich przypadków), a zasadnicze znaczenie ma określenie czynników prognostycznych.

Rak pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego) to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka błony śluzowej pęcherzyka żółciowego. Wśród raków pęcherzyka żółciowego pod względem lokalizacji wyróżnia się raka dna (60%), trzonu (30%) i szyi (10%). Rak pęcherzyka żółciowego stanowi 80-95% raków dróg żółciowych.

Leczenie raka pęcherzyka żółciowego opiera się na leczeniu chirurgicznym (metoda z wyboru), którego intencją jest wyleczenie oraz leczeniu paliatywnym poprzez drenaż dróg żółciowych metodą endoskopową z założeniem protezy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecny w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel. Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyrydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xeloda, kapecytabina jest wskazana w leczeniu:

- uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa),
- chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami,
- pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny,
- (w skojarzeniu z docetakselem) pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny.
- (w monoterapii) pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

Alternatywna technologia medyczna

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 Narodowy Fundusz Zdrowia wynika, iż w latach 2010-2013 w rozpoznaniach C23 i C24 najczęściej stosowano gemcytabinę i cisplatynę.

Skuteczność kliniczna

We wskazaniu C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego do analizy skuteczności klinicznej kapecytabiny włączono 1 badanie o najwyższej wiarygodności, tj. dwuramienne RCT II fazy – Kornek 2004. Do badania włączani byli pacjenci z nieoperacyjnym gruczolakorakiem dróg żółciowych z przerzutami (pęcherzyk żółciowy n=14, przewody żółciowe n=37). W badaniu stosowano schematy leczenia: mitomycyna C + gemcytabina oraz mitomycyna C + kapecytabina.

Wyniki badania wskazują, że 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.

W toku wyszukiwania dla wskazania C24 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia.

Skuteczność praktyczna

Nie wyszukiwano dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Kornek 2004 w ramieniu z kapecytabiną najczęściej występowały leukocytopenia 3. stopnia i trombocytopenia 3. stopnia.

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

Na stronie FDA odnaleziono komunikaty odnośnie bezpieczeństwa stosowania leku Xeloda (kapecytabina) dotyczące:

- klinicznie istotnych interakcji leku z warfaryną, które obserwowano w badaniach klinicznych (2013 r.) i zmian dokonanych w zaleceniach w etykiecie dla leku,
- występowania odpowiedzi popromiennej po podaniu kapecytabiny,
- wysokiego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych i krótszego czasu terapii w populacji pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, w związku z czym stosowanie leku jest u nich przeciwwskazane (2000 r.),
- depresji szpiku kostnego (1998 r.).

Na stronie EMA i URPL odnaleziono informacje o bezpieczeństwie stosowania leku Xeloda (kapecytabina) dotyczące:

- aktualizacji ChPL o 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.),
- zgłaszania bardzo rzadkich przypadków ciężkich reakcji skórnych podczas leczenia (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 Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r., kapecytabina jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego: leczenie raka piersi

(ICD-10 C50). Dodatkowo substancja jest w Polsce finansowana ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii.

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia za lata 2010-2013 wskazują, że w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej kapecytabiną:

- we wskazaniu C23: leczono 14 pacjentów, koszt refundacji wyniósł 72 646,50 PLN,
- we wskazaniu C24: leczono 3 pacjentów, koszt refundacji wyniósł 15 764,85 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do nowotworów nieokreślonych dróg żółciowych. Odnaleziono wytyczne amerykańskie National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013) zalecają kapecytabinę w leczeniu raków dróg żółciowych (rak pęcherzyka żółciowego, rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych i zewnątrzwątrobowych). Wytyczne europejskie wydane przez European Society of Medical Oncology (ESMO 2011) nie wymieniają kapecytabiny w leczeniu raków dróg żółciowych, zaś polskie wydane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013) nie odnoszą się do zastosowania kapecytabiny w analizowanych wskazaniach.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych odnoszących się do przedmiotowych technologii.

Nie odnaleziono także informacji o statusie i warunkach finansowania ocenianych technologii w innych krajach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 02.10.2013 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie kapecytabiny we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C23; C25.9 i C80, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, oraz zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15.10.2013 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13) w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie kapecytabiny we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C24, rozumianego jako wchodzącego 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 31/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C23, C24 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C23, C24 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport nr: AOTM-OT-431-40/2013. 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.