



Rekomendacja nr 43/2014

z dnia 10 lutego 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD – 10: C80 (nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C.80.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z finansowania ze środków publicznych terapii obejmującej podanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C.80.

Rozpatrywane rozpoznanie obejmuje różne, rozsiane nowotwory złośliwe o nieokreślonym pochodzeniu. Dla tej grupy chorób brak dowodów naukowych wskazujących na skuteczność kapecytabiny. W związku z tym finansowanie ze środków publicznych kapecytabiny stosowanej w ramach chemioterapii niestandardowej w powyższym rozpoznaniu nie jest uzasadnione.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C80, rozumianego, jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

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 wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu oznaczają obecność rozpoznanych mikroskopowo komórek i tkanek przerzutów nowotworu z ogniska pierwotnego, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie dostępnych, standardowych metod diagnostycznych. Nowotwory wtórne,



o nieokreślonym dokładnie umiejscowieniu stanowią około 3-5% wszystkich rozpoznanych nowotworów złośliwych.

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a pod względem obrazu klinicznego są bardzo zróżnicowaną grupą chorób. Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Najczęściej są rozpoznawane w 6. dekadzie życia. W około 50% przypadków w chwili rozpoznania stwierdza się liczne przerzuty (w kolejności występowania najczęściej: w węzłach chłonnych, płucach, kościach, wątrobie, opłucnej i mózgu).

Opis wnioskowanego świadczenia

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, prekursorem cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU (fosforylaza tymidynowa) jest obecny w tkankach guza, a także w mniejszym stężeniu w prawidłowych tkankach. Działanie kapecytabiny prowadzi do blokady metylacji kwasu dezoksyurydylowego do kwasu tymidylowego, co powoduje upośledzenie syntezy DNA. Lek hamuje też syntezę RNA i białek, ostatecznie prowadząc do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki nowotworowej. Po podaniu doustnym kapecytabina wchłania się szybko (i w dużym stopniu), następnie jest przekształcana do metabolitów. Jednoczesne przyjęcie pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania kapecytabiny, co jednak tylko nieznacznie wpływa na wielkość AUC metabolitów. Kapecytabina i jej metabolity wydalone są głównie z moczem - 95,5% podanej dawki leku wykrywa się w moczu, a około 3% podanej dawki wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej.

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52): wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014, kapecytabina jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego (załącznik programu B.9.): Leczenie raka piersi (ICD-10 C50).

Kapecytabina w rozpoznaniu: C80 jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie źródeł naukowych oraz opinii ekspertów można stwierdzić, że substancjami alternatywnymi, najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu są: 5-fluorouracyl łącznie z leukoworyną (LV), cisplatyna oraz oksaliplatyna. Należy jednak mieć na uwadze, że wymienione substancje występują w różnych schematach terapeutycznych i mogą także występować w połączeniu z innymi lekami.

Inną substancją stosowaną dotychczas w programie chemioterapii niestandardowej jest DOTATATE znakowana Lutetem 177 we wskazaniu C80, która została poddana ocenie AOTM.

Skuteczność kliniczna

Odnaleziono badania wtórne oceniające skuteczność leczenia nowotworów o nieokreślonej lokalizacji pierwotnej, wśród nich wymieniono 4 badania pierwotne, które oceniały skuteczność schematów terapeutycznych zawierających kapecytabinę. Autorzy podkreślają, że nadal nie ma jednoznacznej odpowiedzi dotyczącej skutecznego i efektywnego leczenia tego typu nowotworów. Lee i wsp. (2013) wnioskuje, że po skorygowaniu wyników analizy o istotne czynniki prognostyczne, różnica pomiędzy schematami opartymi o związki platyny i schematami opartymi o inne leki, nie jest statystycznie istotna. W początkowej analizie jednak różnica przemawia na korzyść leczenia związkami platyny lub taksanami. Zaobserwowano statystycznie istotne, jednak z niewielkim efektem klinicznym, wydłużenie przeżycia średnio o 1,52 miesiąca ($p=0,03$) oraz wzrost odsetka 1-rocznego przeżycia o 6,25% ($p=0,05$).

Amela i wsp. (2012) wnioskuje, że nie ma jednoznacznych dowodów określających przewagę zastosowania chemioterapii nad leczeniem objawowym podtrzymującym życie, nawet w przypadku pacjentów o słabym rokowaniu. Brak także jednoznacznych dowodów na skuteczność chemioterapii zawierającej związku platyny w porównaniu do schematów bez tych związków; dyskusyjnym jest wybór pomiędzy oksaliplatyną, cisplatyną czy karboplatiną. Nie ma jednoznacznych dowodów na skuteczność schematów dwu- czy trzylekowych w porównaniu do monoterapii. Nie ma także określonej substancji towarzyszącej związkowi platyny, taksany czy gemcytabina. Wśród pacjentów o słabym rokowaniu jakość życia oraz tolerancja chemioterapii jest kluczowym warunkiem leczenia. Profil bezpieczeństwa winien być brany pod uwagę w pierwszej kolejności ze względu na brak jednej skutecznej terapii dla nowotworów o nieokreślonej lokalizacji. Brakuje badań klinicznych skupiających się na nowotworach o zawężonej diagnozie histopatologicznej. Nie ma badań dowodzących na klinicznie efektywne leczenie II linii.

Autorzy opracowań wtórnych nie wyróżniają kapecytabiny ze względu na jej efektywność terapeutyczną w przedmiotowym wskazaniu.

W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej stosowanie kapecytabiny u chorych na złośliwe nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (ICD-10 – C80) nie jest uzasadnione. Kolejny ekspert stwierdza, że kapecytabina jest lekiem skutecznym tylko w pewnej grupie nowotworów złośliwych bez określenia ich umiejscowień – są to nowotwory wywodzące się najpewniej z przewodu pokarmowego. Takie przypadki stanowią tylko około 25-30% wszystkich nowotworów, gdzie punkt wyjścia nie został określony. Nie posiadamy badań III fazy oceniających skuteczność tego preparatu w omawianej grupie pacjentów w porównaniu z komparatorem (5-Fu). Kapecytabina jest podawana doustnie, co być może wpływa na jakość życia chorych (we wskazaniu C80 nie oceniono tego parametru w ramach badań klinicznych).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa kapecytabiny został określony w charakterystyce produktu leczniczego zarówno w monoterapii, jak i w terapiach wielolekowych. Niektóre choroby i inne okoliczności mogą stanowić przeciwwskazanie do stosowania lub wskazanie do zmiany dawkowania preparatu. W pewnych sytuacjach może okazać się konieczne przeprowadzenie określonych badań kontrolnych. Leczenie może być prowadzone wyłącznie pod nadzorem lekarza onkologa, posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu jest odwracalna i nie wymaga bezwzględnego zaprzestania stosowania preparatu; niekiedy konieczne jest dostosowanie dawek lub tymczasowe zaprzestanie leczenia. Należy zachować ostrożność u osób z ciężką chorobą serca, zaburzeniami rytmu serca lub chorobą niedokrwienną serca (także w przeszłości). Preparat może mieć działanie kardiotoksyczne i zwiększać ryzyko wystąpienia zawału serca, dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, wstrząsu kardiogenego i nagłego zgonu. Ryzyko kardiotoksycznego działania preparatu jest zwiększone u osób z chorobą niedokrwienną serca. U osób z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby zalecane jest monitorowanie parametrów określających czynność wątroby. Osoby z zaburzeniami czynności nerek (łagodnymi do umiarkowanych) są bardziej narażone na wystąpienie działań niepożądanych. Stosowanie preparatu u osób z ciężką niewydolnością nerek jest przeciwwskazane. Należy zachować ostrożność u osób z chorobami ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, chorych na cukrzycę, z zaburzeniami elektrolitowymi, przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, z zaburzeniami stężenia wapnia. Osoby leczone preparatem (zarówno mężczyźni jak i kobiety) powinny bezwzględnie skonsultować się z lekarzem w sprawie stosowania skutecznej antykoncepcji aby zapobiec ciąży w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu.

Na podstawie 4 badań klinicznych (Hainsworth, 2010; Moller, 2010; Schuette, 2009; Schneider, 2007) opisujących skuteczność schematów chemioterapeutycznych zawierających kapecytabinę

w przedmiotowym wskazaniu, oceniono toksyczność głównie w zakresie 3-4 stopnia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty, osłabienie, anemia, trombocytopenia, biegunki.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w 2012 roku otrzymano 1 wniosek i w 2013 otrzymano 1 wniosek o refundację, na oba wnioski wydano zgody na kwotę: 6700,84 PLN w 2012 roku oraz 2912,00 PLN w 2013 roku.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono dwie rekomendacje (NCCN 2014 - The National Comprehensive Cancer Network, ESMO 2010 - European Society For Medical Oncology), gdzie podanie kapecytabiny znajduje się w schematach chemioterapeutycznych. NCCN, między innymi, wskazuje podanie kapecytabiny, jako jednego ze składników terapii wielolekowej, w leczeniu gruczolakoraków o nieokreślonej lokalizacji pierwotnej, ESMO wskazuje możliwość podania kapecytabiny w leczeniu paliatywnym nowotworów bez określenia umiejscowienia, także jako składnika schematu wielolekowego.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianej substancji we wnioskowanym wskazaniu

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.10.2013r. Ministra Zdrowia (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C.80, 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 47/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport nr: AOTM-OT-431-44/2013 Kapecytabina we wskazaniu: nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80) Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej, luty 2014 r.