



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 fluorouracylem. 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.