



Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Raport Nr: AOTM-OT-431-40/2013

Warszawa, 23 stycznia 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców, m.in.: Apotex Eurpoe BV, Sanofi-Aventis France, Aventis Pharma Le Trait, Egis Pharmaceuticals PLC, medac GmbH, Hospira UK Limited, Fresenius Kabi Oncology PLC, Mylan S.A.S., Stada Arzneimittel AG, Strides Arcolab International Ltd, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Ebewe Pharma GmbH, Accord Healthcare Ltd, Actavis Group PTC EHF, Lek Pharmaceuticals, Inpharm Sp. z o.o., Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A., Sandoz GmbH, SUN Pharmaceuticals Industries Europe B.V., Eli Lilly Nederland BV, Alfred E. Tiefenbacher, CSC Pharmaceuticals Handels, Celon Pharma SA, Sigillata Ltd, Fair-Med. Healthcare GmbH, Aventis Pharma SA, Teva Pharma B.V., Egis Pharmaceuticals PLC Lacta Factory, Medana Pharma SA, Pharmaki Generics Ltd, Pfizer Europe MA EEIG, Krka D.D. Novo Mesto, Inpharm Sp. z o.o., Delfarma Sp. z o.o., Caduceus Pharma Ltd, Roche Registration Ltd, Cancernova GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem przedsiębiorców innych niż wnioskodawca/ podmiotu odpowiedzialnego dla ocenianej technologii o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności: m.in.: Apotex Eurpoe BV, Sanofi-Aventis France, Aventis Pharma Le Trait, Egis Pharmaceuticals PLC, medac GmbH, Hospira UK Limited, Fresenius Kabi Oncology PLC, Mylan S.A.S., Stada Arzneimittel AG, Strides Arcolab International Ltd, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Ebewe Pharma GmbH, Accord Healthcare Ltd, Actavis Group PTC EHF, Lek Pharmaceuticals, Inpharm Sp. z o.o., Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A., Sandoz GmbH, SUN Pharmaceuticals Industries Europe B.V., Eli Lilly Nederland BV, Alfred E. Tiefenbacher, CSC Pharmaceuticals Handels, Celon Pharma SA, Sigillata Ltd, Fair-Med. Healthcare GmbH, Aventis Pharma SA, Teva Pharma B.V., Egis Pharmaceuticals PLC Lacta Factory, Medana Pharma SA, Pharmaki Generics Ltd, Pfizer Europe MA EEIG, Krka D.D. Novo Mesto, Inpharm Sp. z o.o., Delfarma Sp. z o.o., Caduceus Pharma Ltd, Roche Registration Ltd, Cancernova GmbH.

Zastosowane skróty:

AE – ang. *adverse event* - zdarzenia niepożądane

AHRQ – Agency For Healthcare Research And Quality

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ATC - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej

b/d – brak danych

BSC – ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CR – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź

DDD – ang. *defined daily dose* – dobowy dawka leku

EMA – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków

ESMO – European Society For Medical Oncology

FDA - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

HAS – Haute Autorité De Santé

i.v. – ang. *intravenous* – dożylnie

MZ – Ministerstwo Zdrowia

n/d – nie dotyczy

NCCN – The National Comprehensive Cancer Network

NCI – National Cancer Institute

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NNH – ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

NZGG – New Zealand Guidelines Group

OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans

ORR – ang. *objective response rate* - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie

OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite

PFS – ang. *progression-free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby

PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź

PUO – Polska Unia Onkologii

QoL – ang. *quality of life* - jakość życia

RCT – ang. *randomized controlled trial* – badanie randomizowane

RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyka

RP – Rada Przejrzystości

RR – ang. *relative risk, risk ratio* – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

TTP – ang. *time to progression* - czas do progresji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

WHO – ang. *World Health Organization*

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	9
2.1.	Problem zdrowotny	9
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	13
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	13
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	14
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	15
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	18
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory	18
2.3.1.	Interwencje	18
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	18
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	19
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena	20
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	20
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	20
2.3.2.	Komparatory	21
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	21
3.	Opinie ekspertów	22
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	24
4.1.	Rekomendacje kliniczne	24
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	27
4.3.	Podsumowanie rekomendacji	27
5.	Finansowanie ze środków publicznych	28
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	28
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	32
5.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	37
6.	Wskazanie dowodów naukowych	38
6.1.	Analiza kliniczna	38
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	38
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	38
6.1.2.1.	Opracowania wtórne	38
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych	38
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo	40
6.1.2.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	45
7.	Podsumowanie	47
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	47
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	48
8.	Piśmiennictwo	52
9.	Załączniki	53

9.1. Strategie wyszukiwania w medycznych bazach bibliograficznych	53
9.2. Schematy selekcji badań	55

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 13-10-02, MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13
13-10-15, MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Kapecytabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodów ICD-10:

- C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego
- C24 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych

Oksaliplatyna w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodów ICD-10:

- C22.1 Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych
- C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego
- C24.1 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – brodawka większa dwunastnicy Vatera,
- C 24.9 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone.

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji

-
- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
 - środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Kapecytabina, Oksaliplatyna

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Kapecytabina: Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych

Oksaliplatyna: Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, Brodawka większa dwunastnicy Vatera, Drogi żółciowe, nieokreślone

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Oksaliplatyna: Sanofi-Aventis France (Eloxatin) Egis Pharmaceuticals PLC (Gessedil), Bioton SA (Goxyral), medac GmbH (Oksaliplatyna medac 5), Hospira UK Limited (Oxaliplatin Hospira, Platox 5), Fresenius Kabi Oncology PLC (Oxaliplatin Kabi), Mylan S.A.S. (Oxaliplatin Mylan), Stada Arzneimittel AG (Oxaliplatin Stada), Strides Arcolab International Ltd (Oxaliplatin Strides), Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. (Oxaliplatin Teva), Ebewe Pharma GmbH (Oxaliplatin Ebewe), Accord Healthcare Ltd (Oxaliplatin Accord)

Kapecytabina: Adamed Sp. z o.o. (Actabi), GlaxoSmithKline Export Ltd (Binoda), Accord Healthcare Ltd (Capecitabine Accord), Actavis Group PTC EHF (Capecitabine Actavis), Cipla UK Ltd (Capecitabine Cipla), Fresenius Kabi Oncology PLC (Capecitabine Fresenius Kabi), Glenmark Pharmaceuticals S.R.O. (Capecitabine Glenmark, Capecitalox), Intas Pharmaceuticals Ltd (Capecitabine Intas), medac GmbH (Capecitabine medac), Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. (Capecitabine Polpharma), Sandoz GmbH (Capecitabine Sandoz), SUN Pharmaceuticals Industries Europe B.V. (Capecitabine SUN), Teva Pharma B.V. (Capecitabine Teva), Zentiva K.S. (Capecitabine Zentiva), Egis Pharmaceuticals S.R.O. (Colaxet), Krka D.D. Novo Mesto (Ecansya), Pharos Generics Ltd (Lorpeda), Symphar Sp. z o.o. (Symloda), Pharmaswiss Czeska Republika S.R.O (Vopecidex), Alvogen IP CO S.A.R.L. (Xalvobin), Roche Registration Ltd (Xeloda).

<http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> data dostępu: 15.01.2014 r.

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenia dotyczą przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej:

- 1) oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanym do kodu ICD-10:
 - a) C24.1 – nowotwór złośliwy brodawki większej dwunastnicy Vatera,
 - b) C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego,
 - c) C22.1 – rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych,
 - d) C24.9 – nowotwór złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone,
- 2) kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanym do kodu ICD-10:
 - a) C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego,
 - b) C24 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych,

Tryb zleceń: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje:

Pismo zlecające przeprowadzenie oceny dla oksaliplatyny w rozpoznaniach C24.1, C23, C22.1 i kapecytabiny w rozpoznaniu: C23 wg ICD-10 z dnia 02.10.2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień 15 listopada 2013 r. W toku prowadzonej korespondencji Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 21.11.2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-57/DJ/13 przesunęło termin realizacji zlecenia na dzień 31 stycznia 2014 r.

Natomiast pismo zlecające przeprowadzenie oceny dla oksaliplatyny w rozpoznaniu: C24.9 i kapecytabiny w rozpoznaniu: C24 wg ICD-10 z dnia 15.10.2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień 31 stycznia 2014 r.

Ze względu na ograniczenia kadrowe Agencji oraz ograniczenia czasowe na realizację zlecenia, zgodnie z akceptacją Ministerstwa Zdrowia wyrażoną w piśmie MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 z dnia 06.11.2013 r., w ramach realizacji przedmiotowego zlecenia wykonany został raport skrócony ograniczony do: oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o ewentualne opinie ekspertów klinicznych.

Źródło: korespondencja MZ

2.1. Problem zdrowotny

- ICD-10:** C22.1 – rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych,
C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego,
C24 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych,
C24.1 – nowotwór złośliwy brodawki większej dwunastnicy Vatera,
C24.9 – nowotwór złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone,

Definicja

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 okolicę okołobrodawkową.

Źródło: Szczeklik 2013

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).

Źródło: PTOK 2013b

Klasyfikacja

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%).

Wśród raków pęcherzyka żółciowego pod względem lokalizacji wyróżnia się:

- dna (60%),
- trzonu (30%),
- szyi (10%).

Do raków okolicy głowy trzustki należą: gruczolakoraki dwunastnicy rozwijające się w okolicy brodawki Vatera, gruczolakoraki z nabłonka dróg żółciowych końcowego odcinka przewodu żółciowego wspólnego, gruczolakoraki przewodowe trzustki końcowego odcinka przewodu Wirsunga, nowotwory neuroendokrynne ściany dwunastnicy (typowo gastrinoma). Większość guzów brodawki Vatera stanowią raki. Nierzadko spotkać można także gruczolakoraki oraz inne nowotwory niezłośliwe i złośliwe.

Źródło: Szczeklik 2013

Epidemiologia

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%.

Rak pęcherzyka żółciowego stanowi 80-95% raków dróg żółciowych. Chorują na niego najczęściej > 60 roku życia, kobiety 3-4 x częściej niż mężczyźni. W Polsce zachorowalność wynosi ok. 2/100 000/rok.

Nowotwory okolicy głowy trzustki stanowią <2% wszystkich raków przewodu pokarmowego. Chorują na niego zwykle osoby w wieku > 60 lat, częściej mężczyźni niż kobiety.

Źródło: Szczeklik 2013

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a pod względem obrazu klinicznego są bardzo zróżnicowaną grupą chorób.

Źródło: PTOK 2013b

Tabela 1. Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C22: Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, C23: Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, C24: Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych <http://epid.coi.waw.pl/kryn/> data dostępu 17.01.2014 r.

ICD-10	Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2011 r.		2010 r.		2009 r.	
			Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
C22	Zachorowania	Liczba	791	590	829	587	718	598
		Współczynnik k*	2,8	1,4	2,9	1,4	2,7	1,5
	Zgony	Liczba	1005	936	1058	957	1044	952
		Współczynnik k*	3,4	2,0	3,7	2,1	3,8	2,1
C23	Zachorowania	Liczba	196	811	180	795	201	791
		Współczynnik k*	0,7	1,9	0,6	1,9	0,7	1,9
	Zgony	Liczba	211	852	217	958	234	949
		Współczynnik k*	0,7	1,9	0,7	2,1	0,8	2,2
C24	Zachorowania	Liczba	269	358	270	328	251	302

		Współczynnik k*	0,9	0,8	0,9	0,8	0,9	0,7
	Zgony	Liczba	292	402	301	426	265	375
		Współczynnik k*	1,0	0,8	1,0	0,8	1,0	0,8

*na 100 000 mieszkańców.

Tabela 2. Dane epidemiologiczne wg ekspertów klinicznych dla stosowania oksaliplatyny w rozpoznaniach: C24.1, C23, C22.1, C24.9 i karboplatyny w rozpoznaniach: C23, C24.

Ekspert kliniczny	Prof. M. Krzakowski
Zapadalność	[Nie podano informacji – przypis analityka AOTM]
Chorobowość	[Nie podano informacji – przypis analityka AOTM]
Liczba pacjentów, u których można zastosować oksaliplatynę w ciągu roku w poszczególnych rozpoznaniach	„Nie dotyczy – stosowanie nie jest uzasadnione”.
Liczba pacjentów, u których można zastosować kapecytabinę w ciągu roku w poszczególnych rozpoznaniach	„Nie dotyczy – stosowanie nie jest uzasadnione”.

Etiologia i patogeneza

Czynnikami ryzyka raka dróg żółciowych są: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, torbiele dróg żółciowych, kamica dróg żółciowych (zwłaszcza wewnątrzwątrobowa, wtórna do przewlekłego zapalenia dróg żółciowych), intestacja przywrami.

W patogenezie bierze się pod uwagę działanie karcynogenów środowiskowych, tj.: dioksyny, nitrozaminy, toluen, pochodne benzenu, a także zakażenie wirusami HBV, HCV, HIV.

Przerzuty powstają głównie drogą naczyń chłonnych i jako wszczepy w jamie otrzewnej. Przerzuty odległe drogą krwi występują późno.

Czynnikami ryzyka raka pęcherzyka żółciowego są: wieloletnia kamica pęcherzyka żółciowego, pęcherzyk porcelanowy (wysycony solami wapnia), torbiele dróg żółciowych, przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego. Może się on rozwinąć w przebiegu niektórych zespołów rodzinnej polipowatości: zespół Gardnera, zespół Peutza i Jeghersa. Cienka ściana pęcherzyka żółciowego bez wyraźnej warstwy mięśniowej umożliwia rakowi szybkie szerzenie się przez naciekanie sąsiednich tkanek i narządów (wątroby, dróg żółciowych, okrężnicy, dwunastnicy) oraz przerzuty drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Rak pęcherzyka szerzy się znacznie szybciej niż raki zlokalizowane w innych odcinkach przewodu pokarmowego.

Czynnikiem zwiększającym 100-200-krotnie ryzyko wystąpienia gruczolakoraka brodawki Vatera jest uwarunkowany genetycznie zespół polipowatości rodzinnej. Rak może się rozrastać do światła przewodu pokarmowego lub wzdłuż przewodów żółciowych.

Źródło: Szczeklik 2013

Obraz kliniczny

Do objawów raka dróg żółciowych należy: żółtaczką cholestatyczną (90%), świąd skóry (66%), dyskomfort i ból brzucha (30-50%), zmniejszenie masy ciała (30-50%), powiększenie wątroby (25-40%), gorączka (20%), wyczuwalny przez powłoki guz w prawej okolicy podżebrzowej (10%), powiększony twardy, niebolesny pęcherzyk żółciowy (objaw Courvoisiera). Dominującym objawem raka dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych jest ból brzucha.

Objawy raka pęcherzyka żółciowego są niecharakterystyczne. Należą do nich: ból w okolicy podżebrzowej prawej (tępy, promieniujący w prawą stronę do kręgosłupa i okolicy międzyłopatkowej), żółtaczką i świąd (30-60%), nudności i wymioty, utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała, guz wyczuwalny w prawym górnym kwadracie brzucha.

Objawy raka okolicy głowy trzustki są podobne do tych występujących w raku dróg żółciowych. Jednak pojawiają się one wcześniej (żółtaczką) i nie mają tak złego znaczenia rokowniczego.

Źródło: Szczeklik 2013

Diagnostyka

Rozpoznanie raka dróg żółciowych ustala się w oparciu o badania: laboratoryjne (zwiększone stężenie bilirubiny, antygenów rakowych CA19-9, CA125 i zwiększona aktywność ALP, GGTP, ALT i AST), obrazowe (USG, TK, MR, endosonografia, ECPW, PET) i mikroskopowe (w 95% przypadków nowotwór ma cechy raka gruczolowego).

Raka pęcherzyka żółciowego diagnozuje się na podstawie wyników badań laboratoryjnych (zwiększone stężenie bilirubiny, antygenów rakowych CEA, CA19-9 i zwiększona aktywność ALP, GGTP, ALT i AST) i obrazowych (USG, endosonografia, TK, MRCP i ECPW). Badanie cytologiczne umożliwia odróżnienie zmiany nowotworowej i polipów cholesterolowych, a histologiczne – raka od gruczolaka.

W rozpoznaniu raka okolicy głowy trzustki pomocne jest badanie endoskopowe wykonane aparatem z optyką boczną (zwykle ECPW), co umożliwia nie tylko pobranie wycinków do badania histologicznego, ale także wymazu szczątkowego.

Źródło: Szczekliak 2013

Praktyką przyjętą w postępowaniu patomorfologicznym w przypadku nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym jest kilkietapowość diagnostyki. Pierwszy etap stanowi potwierdzenie obecności nowotworu złośliwego i zakwalifikowanie do jednej z podstawowych grup (rak, chłoniak, mięsak, czerniak) oraz określenie typu lub podtypu histologicznego (np. rak płaskonabłonkowy, gruczolowy lub lity, rak neuroendokryny, rak zarodkowy), co jest zwykle możliwe przy użyciu mikroskopu świetlnego lub metod histochemicznych. Jeśli nie jest to możliwe, w drugim etapie stosuje się podstawowy panel przeciwciał (tzw. przeciwciał pierwszego rzutu): cytokeratyny o szerokim spektrum (Pan CK) dla raków, LCA dla chłoniaków, melan oraz HMB45 i MITF dla czerniaków, wimentyna dla mięsaków. W trzecim etapie precyzuje się tak zwany profil immunopatologiczny nowotworu (przede wszystkim — raki), w którym są używane.

W przypadku podejrzenia nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym zakres badań wstępnych powinien obejmować: pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe; badanie morfologii krwi z oceną wzoru odsetkowego; badanie stężenia elektrolitów oraz wskaźników czynności wątroby i nerek w surowicy; badanie aktywności LDH; badanie moczu; badanie stolca na obecność krwi utajonej; badanie komputerowej tomografii (KT) klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy; badanie endoskopowe w przypadku obecności swoistych narządowo objawów podmiotowych i przedmiotowych.

Ocena pełnego zakresu powszechnie stosowanych surowiczych markerów nowotworowych nie powinna być stosowana u chorych na nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym z powodu ograniczonej swoistości. W praktyce klinicznej użyteczne jest oznaczenie stężenia: podjednostki β ludzkiego hormonu gonadotropinowego (β -HCG) i α -fetoproteiny (AFP) u mężczyzn z nieodróżnionymi nowotworami w węzłach chłonnych śródpiersia lub śródbrzusza; PSA u mężczyzn z przerzutami gruczolakoraka w kościach; AFP u chorych z przerzutami w wątrobie; CA-125 u kobiet z gruczolakorakiem jamy otrzewnej; CA-15.3 u kobiet z gruczolakorakiem w pachowych węzłach chłonnych.

Źródło: PTOK 2013b

Leczenie i cele leczenia

Leczenie raka dróg żółciowych opiera się na:

- leczeniu chirurgicznym (metoda z wyboru), która daje szansę na długi czas przeżycia. W przypadku raka wewnątrzwątrobowego resekcja obejmuje wątrobę z dużym marginesem zdrowej tkanki (hemihepatektomia).
- radioterapii i chemioterapii, mimo, że nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia chorych w wyniku zastosowania terapii uzupełniającej, niektóre ośrodki stosują radioterapię i chemioterapię: fuorouracylem w skojarzeniu z metotreksatem, folianem wapnia, cisplatyną, mitomycyną C i interferonem α . Według ostatnich doniesień najlepsze efekty daje leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną lub oksaliplatyną.
- leczeniu paliatywnym, które poprawia jakość życia chorego i łagodzi objawy, np. poprzez drenaż dróg żółciowych z wprowadzeniem protezy metodą endoskopową (ECPW), drenaż przez skórny lub drenaż operacyjny, leki przeciwbólowe.

Leczenie raka pęcherzyka żółciowego opiera się na:

- leczeniu chirurgicznym (metoda z wyboru), którego intencją jest wyleczenie. Zabieg radykalny jest możliwy tylko we wczesnej fazie choroby. W przypadku ograniczonego nacieku wątroby możliwe jest wykonanie częściowej resekcji wątroby i węzłów chłonnych. Naciekanie otaczających tkanek i węzłów chłonnych, jeżeli jest to możliwe, wymaga pankreatoduodenektomii lub resekcji wielonarządowej.
- leczeniu paliatywnym poprzez drenaż dróg żółciowych metodą endoskopową z założeniem protezy.

Leczenie raka okolicy głowy trzustki w przypadku niewielkich zmian może polegać na terapii endoskopowej (polipektomia, ampulektomia) albo wycięciu miejscowym przez duodenotomię. W pozostałych przypadkach leczenia opiera się na pankreatoduodenektomii. W sytuacjach nieresekcyjnego nowotworu prowadzi się leczenie paliatywne: endoskopowa papilomia i drenaż dróg żółciowych z zastosowaniem protezy albo drenażu przeszłonowego.

Źródła: Szczekliki 2013

Szczegółowa diagnostyka pozwala zlokalizować nowotwór pierwotny u około 30–50% chorych ze wstępnie nieznanym umiejscowieniem ogniska pierwotnego (najczęściej w płucu i trzustce). W przypadku chorych, u których ustalenie pierwotnego umiejscowienia nowotworu nie jest możliwe, wybór metody leczenia zależy od typu histologicznego, liczby zajętych okolic i liczby przerzutów oraz ich topografii anatomicznej. 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.

Źródło: PTOK 2013b

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Według eksperta klinicznego skutkami następstw nowotworów złośliwych rozpoznawanych wg ICD-10: C24.1, C23, C22.1, C24, C24.9 są:

- przedwczesny zgon,
- niezdolność do samodzielnej egzystencji,
- niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa),
- przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba,
- obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej.

Źródło: opinia ekspercka

Rak dróg żółciowych ma zwykle przebieg podstępny. Większość chorych w chwili rozpoznania raka dróg żółciowych nie kwalifikuje się do wycięcia. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 5-10% i jest wyższy w rakach zlokalizowanych pozawątrobowo (20-30%). Po operacyjnym usunięciu nowotworu odsetek 5-letnich przeżyć wynosi zwykle 15-30%. Śmiertelność w ciągu 12 miesięcy od ustalenia rozpoznania jest bliska 100%.

Rak pęcherzyka żółciowego należy do szybko postępujących nowotworów o dużym stopniu złośliwości, który cechuje się dużą śmiertelnością. Średni czas przeżycia chorych po ustaleniu rozpoznania w USA wynosi ok. 6 miesięcy. Odsetek 5-letniego przeżycia po zabiegu operacyjnym waha się od 90% w I stopniu zaawansowania klinicznego do 15% w stopniu IV.

Dość wczesne w porównaniu z innymi nowotworami dróg żółciowych pojawienie się objawów umożliwia szybkie rozpoznanie niezaawansowanej choroby. Średni czas przeżycia po operacji raka okolicy głowy trzustki wynosi 30-50% miesięcy, a odsetek 5-letnich przeżyć 30-50%.

Źródło: Szczekliki 2013

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Tabela 3. Informacje o kapecytabinie na podstawie ChPL Xeloda

Substancja czynna	Kapecytabina
Kod ATC i grupa farmakoterapeutyczna	L01BC06: cytostatyk (antymetabolit)
Dostępne dawki	150 mg, 500 mg
Droga podania	Doustna (tabletki powlekane)
Dawkowanie	<p><u>Monoterapia</u> (rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy, rak piersi): dawka początkowa wynosi 1250 mg/m² pc. 2x dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinno być prowadzone przez okres 6 miesięcy.</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u> (rak okrężnicy i rak żołądka): dawka początkowa wynosi 800-1000 mg/m² pc, przy podawaniu 2x dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą lub 625 mg/m² pc. 2 x dobę przy podawaniu bez przerwy. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i cisplatiną przed podaniem cisplatiną należy zastosować wstępnie leczenie utrzymujące właściwe nawodnienie oraz przeciwwymiotne. U pacjentów, którzy otrzymują kapecytabinę w skojarzeniu z oksaliplatyną, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji. Czas trwania leczenia uzupełniającego u chorych na raka okrężnicy w stadium III powinien wynosić 6 miesięcy.</p> <p>(rak piersi): w przypadku kojarzenia z docetakselem, zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m² pc. 2x na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w 1 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i docetakselem przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie</p>

	doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon. Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Wywiad obciążony ciężkimi i nietypowymi odczynami na leczenie fluoropirymidynami, • Nadwrażliwość na kapecytabinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą, • Wiadomy niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD), • Okres ciąży i laktacji, • Ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia, • Ciężką niewydolność wątroby, • Ciężką niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), • Leczenie sorywudyną lub jej analogami np. brywudyną, • Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów leczniczych wykorzystywanych w kombinacji z kapecytabiną, wówczas takiego produktu leczniczego nie należy stosować.

Źródło: ChPL Xeloda

Tabela 4. Informacje o oksaliplatynie na podstawie ChPL Oxaliplatinum Accord

Substancja czynna	Oksaliplatyna
Kod ATC i grupa farmakoterapeutyczna	L01XA 03: pozostałe leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny,
Dostępne dawki	5 mg/ml
Droga podania	Dożylna (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)
Dawkowanie	Do stosowania wyłącznie u dorosłych. Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy wynosi 85 mg/m ² pc., co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy). Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami wynosi 85 mg/m ² pc., co dwa tygodnie. Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. Oksaliplatynie należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidynowymi, np. 5-fluorouracylem (5 FU).
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z nadwrażliwością na oksaliplatynę lub substancje pomocniczą, • w okresie karmienia piersią, • u pacjentów, u których przed pierwszym cyklem leczenia wystąpiły objawy zahamowania czynności szp ku kostnego; liczba neutrofilów wynosi <2x10⁹/l i (lub) liczba płytek krwi wynosi <100x10⁹/l, • u pacjentów z obwodowa neuropatia czuciowa z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia, • u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Źródło: ChPL Oxaliplatinum Accord

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

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 deoksyrybonydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonydylowego (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.

Źródło: ChPL Xeloda

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-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 cisplatinę 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.

Źródło: ChPL Oxaliplatinum Accord

Według opinii 1 eksperta klinicznego oceniana technologia medyczna zapobiega przedwczesnemu zgonowi i poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość.

Źródło: opinia ekspercka

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Na podstawie opinii eksperckich i wytycznych klinicznych można stwierdzić, iż opcją alternatywną stosowaną w ocenianym wskazaniu jest chemioterapia przy użyciu schematu gemcytabina+cisplatyna.

Aktualnie na liście leków refundowanych w chemioterapii we wszystkich wskazaniach C 22.1, C23, C24, C24.1 i C24.9 znajdują się następujące substancje czynne: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Fluorouracilum, Gemcitabinum, Ifosfamidum, Mitomycinum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum. Irinotecani hydrochloridum trihydricum finansowany jest tylko w rozpoznaniu C22.1 natomiast Gemcitabinum w rozpoznaniach C22.1 oraz C23. (Tab. 28)

Dodatkowo odnaleziono informacje na temat finansowania substancji czynnej temozolomidum w rozpoznaniu C22.1 w ramach „leczenia nowotworów u dzieci we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego” (Tab. 29).

Według danych przekazanych przez NFZ w latach 2010-2013 w rozpoznaniach C22.1, C23, C24, C24.1, C24.9 najczęściej stosowano: gemcytabinę i cisplatynę (patrz Tab. 15), w związku z czym uznano je za najodpowiedniejsze komparatory dla ocenianej technologii medycznej.

Skrótowe opisy tych technologii znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 5. Charakterystyka komparatorów.

	Gemcit	Cisplatin Ebewe
Kod ATC	L01BC05	L01XA01
Grupa farmakoterapeut.	analogi pirymidyny	leki przeciwnowotworowe, związki platyny
Dawka DDD	Nie określono	Nie określono
Substancja chem.	gemcytabina	cisplatyina
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do infuzji/ koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Zarejestrowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> leczenie skojarzone z cisplatiną u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem pęcherza moczowego. leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem trzustki. leczenie skojarzone z cisplatiną jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP). Stosowanie gemcytabiny w monoterapii można rozważyć u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów w stanie sprawności stopnia 2. leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym nabłonkowym rakiem jajnika, w skojarzeniu z karboplatiną u pacjentek z nawrotem choroby, po okresie wolnym od nawrotu trwającym co najmniej 6 miesięcy, po leczeniu pierwszego rzutu opartym na związkach platyny. leczenie w połączeniu z paklitaksellem, gemcytabiną we wznowie miejscowej raka piersi lub przerzutowego raka piersi niekwalifikującego się do leczenia operacyjnego po niepowodzeniu chemioterapii uzupełniającej/przedoperacyjnej. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że były przeciwwskazania kliniczne do ich stosowania. 	<ul style="list-style-type: none"> w monoterapii lub jako składnik ustalonej chemioterapii w leczeniu nowotworów zaawansowanych lub z przerzutami: rak jądra i rak jajnika (III i IV stopień zaawansowania) oraz rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (leczenie paliatywne). <p>Ponadto odnotowano skuteczność leku w raku płuc, nowotworach pęcherza moczowego, nowotworach szyjki macicy. □</p>
Dawkowanie	<p>Rak pęcherza moczowego: 1000 mg/m² pc, podawana w postaci 30-minutowej infuzji. Dawkę należy podawać w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia skojarzonego z cisplatiną. Cisplatinę podaje się w zalecanej dawce wynoszącej 70 mg/m² pc. w dniu 1. po podaniu gemcytabiny lub w dniu 2. każdego 28-dniowego cyklu. Ten 4-tygodniowy cykl jest następnie powtarzany.</p> <p>Rak trzustki: 1000 mg/m² pc., podawana w postaci 30-minutowej infuzji dożyłnej. Leczenie należy powtarzać raz na tydzień przez okres do 7 tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Kolejne cykle leczenia składają się z infuzji podawanych raz na tydzień przez 3 z 4 kolejnych tygodni.</p> <p>Niedrobnokomórkowy rak płuca Monoterapia: 1000 mg/m² pc., podawana w postaci 30-minutowej infuzji dożyłnej. Leczenie należy powtarzać raz na tydzień przez okres 3 tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Ten 4-tygodniowy cykl leczenia następnie powtarza się. Leczenie skojarzone: 1250 mg/m² pc., podawana w postaci 30-minutowej infuzji dożyłnej w 1. i 8. dniu cyklu leczenia (21 dni). Cisplatinę stosuje się w dawkach między 75-100 mg/m² pc. raz na 3 tygodnie.</p> <p>Rak piersi: leczenie skojarzone: paklitaksel (175 mg/m² pc.) w 1. dniu w infuzji dożyłnej trwającej około 3-godziny, a następnie gemcytabina (1250 mg/m² pc.) w postaci 30-minutowej infuzji dożyłnej w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitaksellem bezwzględna liczba granulocytów u pacjentki powinna wynosić co najmniej 1500 (x 10⁶/l) komórek.</p> <p>Rak jajnika: leczenie skojarzone: gemcytabina w dawce 1000 mg/m² pc. w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia w postaci 30-minutowej infuzji dożyłnej. Po podaniu gemcytabiny w dniu 1. podaje się karboplatinę, aż do uzyskania wartości pola pod</p>	<p>Dawki cisplatiny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyina zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii wielolekowej.</p> <p>W monoterapii zalecane są następujące dwa schematy dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pojedyncza dawka wynosząca od 50 do 100 mg/m² pc., podawana co 3 do 4 tygodni, - od 15 do 20 mg/m² pc./dobę przez 5 dni, co 3 do 4 tygodni. <p>Jeśli cisplatyina stosowana jest w chemioterapii wielolekowej, jej dawkę należy zmniejszyć. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi co najmniej 20 mg/m² pc., co 3 do 4 tygodni.</p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaną czynnością szpiku kostnego dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.</p> <p>Roztwór cisplatiny należy podawać w infuzji dożyłnej przez 6 do 8 godzin.</p> <p>Konieczne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia pacjenta w okresie od 2 do 12 godzin przed podaniem i przez co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatiny.</p>

	Gemcit	Cisplatin Ebewe
	krzywą (AUC) równej 4,0 mg/ml x min. W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjentek, przed każdym cyklem lub w trakcie cyklu można dokonać zmniejszenia dawki. □	
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce	19.01.2011 r.	11.08.1994 r.
Informacje dotyczące mechanizmu działania	<p>Gemcytabina (dFdC), która jest antymetabolitem pirymidyny, jest metabolizowana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do czynnego nukleozydu difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Działanie cytotoksyczne gemcytabiny zależy od zahamowania syntezy DNA przez dwa mechanizmy działania: dFdCDP i dFdCTP. Pierwszy z nich – dFdCDP – hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza ogólne stężenie deoksynukleozydów, w szczególności stężenie dCTP. Drugi z nich – dFdCTP – konkuruje z dCTP o wbudowywanie w nić DNA (zjawisko samowzmocnienia).</p> <p>Ponadto, niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. W rezultacie, zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd. Po przyłączeniu następuje znaczące i całkowite zahamowanie dalszej syntezy DNA (maskowane zakończenie łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA, gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki znany jako apoptoza.</p>	<p>Cisplatin [cis-diaminodichloroplatyna(II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA.</p> <p>Mimo że podstawowym działaniem cisplatiny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmożenie immunogenności nowotworu. Działanie onkologiczne cisplatiny może być porównane z działaniem czynników aklujących. Posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne.</p> <p>Wydaje się, że działanie cisplatiny nie zależy od cyklu komórkowego. Jej cytotoksyczne działanie wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenyzy.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną; Karmienie piersią. 	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na cisplatinę, inne produkty lecznicze zawierające platynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Zaburzenia czynności nerek; Zaburzenia słuchu; Odwodnienie; Zahamowanie czynności szpiku kostnego; Neuropatia wywołana przez cis platynę; Ciąża i karmienie piersi; Jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze; Jednoczesne leczenie fenytoiną.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczba PESELI dla wszystkich rodzajów świadczeń udzielanych w ocenianych ICD-10 wg danych NFZ

ICD-10 (wskazanie)	2013 r.	2012 r.	2011 r.	2010 r.
C22.1 (rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych)	384	458	392	400
C23 (nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego)	2838	3667	3773	3799
C24 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych)	1288	1673	1625	1651
C24.1 (nowotwór złośliwy brodawki większej dwunastnicy Vatera)	578	711	633	602
C24.9 (nowotwór złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone)	401	471	463	422

Z pośród ww. świadczeń w ramach chemioterapii niestandardowej w ocenianych rozpoznaniach oksaliplatyna była podawana 6 pacjentom w 2013 r., 16 chorym w 2012 r., 2 osobom w 2011 r. i 2 pacjentom w 2010 r. Natomiast karboplatinę otrzymało 6 chorych w 2013 r., 4 osoby w 2012 r., 9 pacjentów w 2011 r. i 4 chorych w 2010 r.

Źródło: korespondencja z NFZ

Ekspert kliniczny nie określił liczby pacjentów, którzy mogą stosować kapecytabinę czy oksaliplatynę w przedmiotach wskazaniach, ponieważ uważa, że ich stosowanie nie jest uzasadnione.

Źródło: opinie eksperckie

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Poniżej podano informacje dla produktów leczniczych zawierających kapecytabinę lub oksaliplatynę, które znajdują się na aktualnej liście leków refundowanych.

W dniu 02.02.2001 r. wydano pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Xeloda do obrotu na terenie Unii Europejskiej.

Produkty lecznicze zawierające oksaliplatynę zostały dopuszczone do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej w dniu: 17.01.2007 r. – Oxaliplatin-Ebewe, 20.07.2010 r. – Oxaliplatinum Accord, 20.12.2007 r. – Oxaliplatin Teva, 16.11.2010 r. – Oxaliplatin Kabi

Tabela 7. Dawki produktu leczniczego Xeloda dopuszczone do obrotu na terenie UE oraz produktów leczniczych: Oxaliplatin Hospira, Oxaliplatin Kabi, Oxaliplatin Teva, Oxaliplatin-Ebewe, Oxaliplatinum Accord dopuszczone do obrotu na terenie Polski, znajdujących się na liście leków refundowanych.

Produkt leczniczy (substancja czynna)	Numer pozwolenia EU	Moc	Wielkość opakowania	Opakowanie bezpośrednie
Xeloda (kapecytabina)	EU/1/00/163/001	150 mg	60 tabletek	Blistry (PVC/PVDC)
	EU/1/00/163/002	500 mg	120 tabletek	
Oxaliplatin Hospira (oksalipiatyna)	14491	5 mg/ml	1 fiolka a 10 ml	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
		5 mg/ml	1 fiolka a 20 ml	
		5 mg/ml	1 fiolka a 40 ml	
Oxaliplatin Kabi (oksalipiatyna)	17086	5 mg/ml	1 fiolka a 10 ml	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
		5 mg/ml	1 fiolka a 20 ml	
		5 mg/ml	1 fiolka a 40 ml	
Oxaliplatin Teva (oksalipiatyna)	14292	5 mg/ml	1 fiolka a 10 ml	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
		5 mg/ml	1 fiolka a 20 ml	
		5 mg/ml	1 fiolka a 40 ml	
Oxaliplatin-Ebewe (oksalipiatyna)	12614	50 mg	1 fio ka a 10 ml (50 mg)	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
		100 mg	1 fiolka a 20 ml (100 mg)	
		150 mg	1 fiolka a 30 ml (150 mg)	
Oxaliplatinum Accord (oksalipiatyna)	17070	5 mg/ml	1 fiolka a 10 ml	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
		5 mg/ml	1 fiolka a 20 ml	
		5 mg/ml	1 fiolka a 40 ml	

Źródło: ChPL Xeloda, http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf data dostępu 20.01.2014 r., ChPL Oxaliplatin Kabi, ChPL Oxaliplatin Teva, ChPL Oxaliplatin-Ebewe, ChPL Oxaliplatinum Accord, http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_lir_23122013.pdf data dostępu 20.01.2014 r.

Tabela 8. Daty rejestracji produktów leczniczych zawierających kapecytabinę i oksaliplatynę i w USA.

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dawka	Firma	Data zatwierdzenia przez FDA
kapecytabina	Capecitabine	150 mg tabletki, 500 mg tabletki	Teva Pharms USA	16.09.2013 r.
	Xeloda	150 mg tabletki, 500 mg tabletki	Hoffmann La Roche	30.04.1998 r.
oksaliplatyna	Eloxatin	50 mg/10 ml (5 mg/ml), 100 mg/20 ml (5 mg/ml), 200 mg/40 ml (5 mg/ml)*	Sanofi Aventis US	31.01.2005 r.
	Oxaliplatin	50 mg iv., 100 mg iv.	Actavis Totowa	08.08.2012 r.
	Oxaliplatin	50 mg/10 ml (5 mg/ml), 100 mg/20 ml (5 mg/ml)	Ebewe Pharma	07.08.2009 r.
	Oxaliplatin	50 mg iv., 100 mg iv.	Fresenius Kabi Oncol	07.08.2009 r.
	Oxaliplatin	50 mg/10 ml (5 mg/ml), 100 mg/20 ml (5 mg/ml)	Fresenius Kabi Oncol	10.06.2010 r.
	Oxaliplatin	50 mg iv., 100 mg iv.	Fresenius Kabi USA	02.01.2010 r.
	Oxaliplatin	50 mg iv., 100 mg iv.	Hospira INC	30.09.2009 r.
	Oxaliplatin	50 mg/10 ml (5 mg/ml), 100 mg/20 ml (5 mg/ml)	Hospira Worldwide	07.08.2009 r.
	Oxaliplatin	50 mg/10 ml (5 mg/ml), 100 mg/20 ml (5 mg/ml), 200 mg/40 ml	Onco Therapies Ltd	07.08.2012 r.
	Oxaliplatin	50 mg iv., 100 mg iv.	Onco Therapies Ltd	08.08.2012 r.
	Oxaliplatin	50 mg/10 ml (5 mg/ml), 100 mg/20 ml (5 mg/ml)	Sandoz	24.01.2011 r.
	Oxaliplatin	50 mg iv., 100 mg iv.	Sandoz	28.04.2011 r.
	Oxaliplatin	50 mg iv., 100 mg iv.	Sun Pharma Global	07.08.2009 r.
	Oxaliplatin	50 mg/10 ml (5mg/ml), 100 mg/20 ml (5mg/ml)	Teva Pharms	07.08.2009 r.

*dawki 50 mg i 100 mg i.v. wycofano z obrotu z powodu bezpieczeństwa lub skuteczności.

Źródło: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search_Drug_Name 20.01.2014 r.

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Według Charakterystyki 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 rozsianym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

Źródło: ChPL Xeloda

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Oxaliplatinum Accord oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana w:

- leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy stopnia III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego,
- leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami.

Źródło: ChPL Oxaliplatinum Accord

W USA kapecytabina jest wskazana w leczeniu adjuwantowym raka okrężnicy oraz w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami (I linia jako monoterapia kiedy sama terapia fluoropirymidyną jest preferowana) i raka piersi z przerzutami (w skojarzeniu z docetakselem po niepowodzeniu terapii zawierającej antracykliny oraz w monoterapii u osób opornych na paklitaksel i schematy oparte na antracyklinach).

Źródło: http://www.gene.com/download/pdf/xeloda_prescribing.pdf data dostępu 21.01.2014 r.

W USA oksaliplatyna jest wskazana do stosowania w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/leukoworyną, jako terapia adjuwantowa u pacjentów z rakiem okrężnicy w III stadium, których podano całkowitej resekcji guza pierwotnego oraz w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego.

Źródło: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022160s004lbl.pdf data dostępu 21.01.2014 r.

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Oksaliplatyna została zlecona do oceny w następujących wskazaniach:

- nowotwór złośliwy brodawki większej dwunastnicy Vatera (C24.1),
- nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23),
- rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1),
- nowotwór złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9),

Kapecytabina została zlecona do oceny w następujących wskazaniach:

- nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23),
- nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (C24),

Źródło: korespondencja MZ, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C15-C26>

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Patrz pkt. 2.3.1.2.

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Agencja nie oceniała wcześniej kapecytabiny ani oksaliplatyny w przedmiotowych wskazaniach.

Natomiast produkt leczniczy Xeloda (kapecytabina) był oceniony w następujących wskazaniach:

- leczenie zaawansowanego raka żołądka (w październiku 2008 r.). Rada Konsultacyjna rekomendowała jej finansowanie w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii [Uchwała 57/16/2008].
- leczenie uzupełniające po całkowitej resekcji pierwotnego raka okrężnicy w stadium III (Stadium C wg Dukes'a) (w kwietniu 2008 r.). Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie niniejszej technologii medycznej ze środków publicznych.

Źródło: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_57_16_2008_kapecytabina_Xeloda.pdf
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_15_04_2008_kapecytabina_Xeloda.pdf

2.3.2. Komparatory

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych w rozpoznaniu C24.1: nowotwór złośliwy brodawki większej dwunastnicy Vatera, C23: nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, C22.1: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, C24.9: nowotwór złośliwy nieokreślonych dróg żółciowych wg eksperta klinicznego.

Ekspert	ICD-10	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. M. Krzakowski	C24.1	„Cisplatyna i gemcytabina”	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”	„Chemioterapia (cisplatyna i gemcytabina)”.	„Chemioterapia (cisplatyna i gemcytabina)”.
	C23	„Cisplatyna i gemcytabina”	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”	„Chemioterapia (cisplatyna i gemcytabina)”.	„Chemioterapia (cisplatyna i gemcytabina)”.
	C22.1	„Cisplatyna i gemcytabina”	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”	„Chemioterapia (cisplatyna i gemcytabina)”.	„Chemioterapia (cisplatyna i gemcytabina)”.
	C24.9	„Cisplatyna i gemcytabina”	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”	„Chemioterapia (cisplatyna i gemcytabina)”.	„Chemioterapia (cisplatyna i gemcytabina)”.

Źródło: stanowisko eksperckie

2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Agencja nie oceniała wcześniej żadnej substancji czynnej w ocenianych wskazaniach.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/index.php> data dostępu 20.01.2014 r.

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 6 ekspertów. 5 z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi, odmowa, wskazanie innego eksperta).

Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania oksaliplatiną i karboplatiną w ocenianych wskazaniach.

Ekspert	Interwencja	ICD-10	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. M. Krzakowski	oksalipiatyna	C24.1 (nowotwór złośliwy – brodawka większa dwunastnicy Vatera)	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”.	„Finansowanie oksaliplatiną stosowanej w ramach chemioterapii raka brodawki Vatera nie jest uzasadnione, ponieważ wartość wymienionego leku nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań (standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatiną)”.	„Finansowanie nie jest uzasadnione”.
		C23 (nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego)	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”.	„Finansowanie oksaliplatiną stosowanej w ramach chemioterapii raka pęcherzyka żółciowego i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych nie jest uzasadnione, ponieważ wartość wymienionego leku nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań (standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatiną)”.	„Finansowanie nie jest uzasadnione”.
		C22.1 (raka przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych)	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”.	„Finansowanie oksaliplatiną stosowanej w ramach chemioterapii wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych nie jest uzasadnione, ponieważ wartość wymienionego leku nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań (standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatiną)”.	„Finansowanie nie jest uzasadnione”.
		C24.9 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – nieokreślone drogi żółciowe)	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”.	„Finansowanie oksaliplatiną stosowanej w ramach chemioterapii nowotworów dróg żółciowych innych niż rak pęcherzyka żółciowego i zewnątrzwątrobowych lub wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych oraz nowotworów nieokreślonych nie jest uzasadnione, ponieważ wartość wymienionego leku nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań (standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatiną)”.	„Finansowanie nie jest uzasadnione”.
	kapecytabina	C23 (nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego)	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”.	„Finansowanie kapecytabiny stosowanej w ramach chemioterapii raka pęcherzyka żółciowego nie jest uzasadnione, ponieważ wartość wymienionego leku nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań. Standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatiną, a w przypadku przeciwwskazań do stawiania cisplatiną można rozważyć leczenie z udziałem gemcytabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z fluorouracylem. W przypadku konieczności stosowania fluorouracylu nie ma uzasadnienia zastępowania wymienionego leku kapecytabiną (fluoropirymidyna w postaci doustnej), ponieważ drugi lek w schemacie (gemcytabina) wymaga stosowania dożylnego.”	„Finansowanie nie jest uzasadnione”.

		C24 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych)	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”.	„Finansowanie kapecytabiny stosowanej w ramach chemioterapii nowotworów dróg żółciowych innych niż rak pęcherzyka żółciowego i zewnątrzwątrobowych lub wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych oraz nowotworów nieokreślonych nie jest uzasadnione, ponieważ wartość wymienionego leku nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań. Standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny, a w przypadku przeciwwskazań do stawania cisplatyny można rozważyć leczenie z udziałem gemcytabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z fluorouracylem. W przypadku konieczności stosowania fluorouracylu nie ma uzasadnienia zastępowania wymienionego leku kapecytabiną (fluoropirymidyna w postaci doustnej), ponieważ drugi lek w schemacie (gemcytabina) wymaga stosowania dożylnego.”	„Finansowanie nie jest uzasadnione”.
--	--	--	--	--	--------------------------------------

Źródło: stanowisko eksperckie

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 17.01.2014 r. przeszukano strony towarzystw, organizacji i agencji HTA w celu odnalezienia wytycznych postępowania klinicznego:

- National Guideline Clearinghouse: www.guideline.gov
- Guidelines and Audit Implementation Network (GAIN): <http://gain-ni.org/Publications/Guidelines/index.asp>
- GuidelineCentral: <http://guidelinecentral.com/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- National Health and Medical Research Council (NHMRC): <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE): <http://kce.fgov.be>
- New Zealand Guidelines Group: <http://www.nzgg.org.nz/search>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- Agency for Healthcare Research & Quality (AHRQ): <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>
- Royal Australian College of General Practitioner (RACGP): <http://www.racgp.org.au/guidelines>
- HealthInsite (Australian Government initiative):
http://www.healthinsite.gov.au/search/search_advanced_new.cfm?access=standard
- Institute for Rational Pharmacotherapy: <http://www.irf.dk/>
- Registered Nurses' Association of Ontario:
http://www.rnao.org/Page.asp?PageID=1212&SiteNodeID=155&BL_ExpandID=
- Swedish National Board of Health and Welfare: <http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI):
http://www.icsi.org/guidelines_and_more/index.aspx?catID=12
- Italian National Institute of Health: <http://www.snlg-iss.it/>
- Termedia: www.termedia.pl

Przejrano także strony organizacji onkologicznych:

- European Society for Medical Oncology (ESMO): <http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN):
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
- ASCO: <http://www.asco.org/quality-guidelines/guidelines>

Dodatkowo przeszukano: Prescrire International: www.english.prescrire.org i książkę PTOK 2013 „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.”

W wyszukiwaniu wykorzystano słowa kluczowe: biliary, bile, gallbladder, cholangiocarcinoma, vater.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11.Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia raka dróg żółciowych

Kraj / region	Organizacja , rok	Rekomendowane interwencje	KAP	OX
Europa	ESMO 2011	<p>Rak dróg żółciowych (leczenie nieoperacyjnych nowotworów)</p> <ul style="list-style-type: none"> • schemat GEM+CIS [I, AJ]. W przypadku niemożności zastosowania cisplatyny, opcją może być oksaliplatyna w skojarzeniu z gemcytabiną. W przypadku, gdy nie można zastosować schematu GEM+CIS/OX, można rozważyć zastosowanie monoterapię 5-FU lub gemcytabiną. • Dodatkowa opcja - chemoradiacja 	NIE	TAK
USA	NCCN 2013	<p>Rak pęcherzyka żółciowego nieoperacyjny lub z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schemat GEM+CIS (kat. 1) • Schemat oparty na fluoropirymidynie lub inny schemat oparty na gemcytabinie* • Chemoradiacja przy użyciu fluoropirymidyny • Badanie kliniczne • Leczenie podtrzymujące • Drenaż dróg żółciowych (przy przerzutach) <p>*schematy: GEM+OX, GEM+KAP, KAP+CIS, KAP+OX, 5-FU+OX, 5-FU+CIS i monoterapia: GEM, KAP i 5-FU</p> <p>Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (nieoperacyjny lub z przerzutami)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schemat GEM+CIS (kat. 1) • Badanie kliniczne • Schemat oparty na fluoropirymidynie lub inny schemat oparty na gemcytabinie** • Terapia podtrzymująca <p>**schematy: GEM+OX, GEM+KAP, KAP+CIS, KP+OX, 5-FU+OX, 5-FU+CIS i monoterapia GEM, KAP i 5-FU</p> <p><i>Po resekcji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obserwacja • Badanie kliniczne • Chemoradiacja przy użyciu fluoropirymidyny • Chemoterapia oparta na fluoropirymidynie lub gemcytabinie*** <p>***schematy: GEM+CIS, GEM+OX, GEM+KAP, KAP+CIS, KAP+OX, 5-FU+OX, 5-FU+CIS i monoterapia GEM, KAP i 5-FU</p> <p>Rak przewodów żółciowych zewnątrzwątrobowych (nieoperacyjny lub z przerzutami)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schemat GEM+CIS (kat. 1) • Badanie kliniczne • Schemat oparty na fluoropirymidynie lub inny schemat oparty na gemcytabinie**** • Chemoradiacja przy użyciu fluoropirymidyny • Terapia podtrzymująca <p>****schematy: GEM+OX, GEM+KAP, KAP+CIS, KAP+OX, 5-FU+OX, 5-FU+CIS i monoterapia GEM, KAP i 5-FU</p> <p><i>Po resekcji</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemoradiacja przy użyciu fluoropirymidyny, następnie chemioterapia fluoropirymidyną lub gemcytabiną • Chemoterapia oparta na fluoropirymidynie lub gemcytabinie (regionalne węzły chłonne [+])***** <p>***** schematy: GEM+CIS, GEM+OX, GEM+KAP, KAP+CIS, KAP+OX, 5-FU+OX, 5-FU+CIS i monoterapia GEM, KAP i 5-FU</p>	TAK	TAK

Kraj / region	Organizacja , rok	Rekomendowane interwencje	KAP	OX
Polska	PTOK 2011	<p>Brodawka Vatera</p> <p>Leczenie uzupełniające: w badaniu klinicznym III fazy wykazano przewagę uzupełniającej CTH gemcytabiną lub fluorouracylem wobec obserwacji. U chorych z czynnikami złego rokowania podejmowano także próby zastosowania RTH lub uzupełniającej CRTH. Napromienianie łoża guza w skojarzeniu z CTH FU wydaje się poprawiać kontrolę miejscową, chociaż wpływ na przeżycia odległe jest niepewny.</p> <p>Leczenie paliatywne: u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej należy rozważyć zastosowanie skojarzenia gemcytabiny z cisplatyną, ponieważ w badaniu III fazy, obejmującym również chorych z tym nowotworem, wykazano wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z monoterapią gemcytabiną.</p>	NIE	NIE
		<p>Rak pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych</p> <p>CTH zawierającą gemcytabinę i cisplatynę powinno się uznać za standard postępowania u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej. U osób z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny można rozważyć stosowanie monoterapii gemcytabiny lub skojarzenia gemcytabiny z fluorouracylem. Rola innych cytostatyków, w tym oksaliplatyny, nie została dostatecznie zdefiniowana.</p> <p>Nie określono wartości systemowego leczenia uzupełniającego u chorych po resekcjach radykalnych. Ze względu na wyniki analiz retrospektywnych, wskazujące na korzyści w odniesieniu do wskaźników przeżycia po zastosowaniu CRTH (zwykle monoterapia FU), u chorych po zabiegach mikroskopowo nieradykalnych można rozważyć wdrożenie takiego postępowania.</p>	NIE	NIE

Skróty: GEM – gemcytabina, CIS – cisplatyna, OX – oksaliplatyna, 5-FU – 5-fluorouracyl, CTH – chemioterapia, CRTH - chemioradioterapia

Rekomendacja ESMO: I (typ dowodu) dowód z meta-analizy wielu, dobrze zaprojektowanych badań kontrolnych, A (siła rekomendacji) dowód typu I lub spójne wyniki z wielu badań typu II, III I IV
<http://jco.ascopubs.org/content/17/9/2971/T3.expansion>

Kategorie rekomendacji NCCN (ww rekomendacje są kategorii 2A, o ile nie określono inaczej):

Kategoria 1: rekomendacja na podstawie dowodów naukowych wysokiego poziomu, uzyskano jednolity konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

Kategoria 2A: rekomendacja na podstawie dowodów naukowych niższego poziomu, uzyskano jednolity konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

Kategoria 2B: rekomendacja na podstawie dowodów naukowych niższego poziomu, uzyskano konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

Kategoria 3: rekomendacja na podstawie jakichkolwiek dowodów naukowych, uzyskano znaczną różnicę zdań członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 21.01.2014 r. przeszukano strony następujących organizacji HTA w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii medycznej:

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC):
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
- Haute Autorite de Sante (HAS): http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil
- Ministry of Health and Long-Term Care:
http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced_rec_table.html
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADATH):
<http://www.cadth.ca/en/products/cdr#A>
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC):
<http://www.pharmac.health.nz/about/committees/ptac/ptac-minutes>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <http://guidance.nice.org.uk/Type>
- Scottish Medicines Consortium (SMC):
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice_Directory/SMC_Advice_Directory

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji odnośnie finansowania lub niefinansowania ze środków publicznych kapecytabiny oraz oksaliplatyny w przedmiotowych wskazaniach.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 12. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Interwencja	Rekomendacja			Uwagi
				Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Europa	ESMO 2011	kapecytabina	-	-	-	Brak odniesienia do kapecytabiny w tekście rekomendacji
			oksaliplatyna	x	-	-	W przypadku niemożliwości zastosowania schematu cisplatyna + gemcytabina
	USA	NCCN 2013	kapecytabina	x	-	-	Na podstawie badań II fazy
			oksaliplatyna	x	-	-	
	Polska	PTOK 2013	kapecytabina	-	-	-	Brak odniesienia do kapecytabiny w tekście rekomendacji
			oksaliplatyna	-	-	-	Rola oksaliplatyny nie została dostatecznie zdefiniowana.

Wytyczne amerykańskie NCCN z 2013 roku zalecają zarówno kapecytabinę jak i oksaliplatynę w leczeniu raków dróg żółciowych (rak pęcherzyka żółciowego, rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych i zewnątrzwątrobowych). Wytyczne europejskie ESMO z 2011 zalecają jedynie oksaliplatynę w leczeniu raków dróg żółciowych, natomiast polskie wytyczne PTOK z 2013 nie formułują rekomendacji odnośnie zastosowania kapecytabiny i oksaliplatyny w analizowanych wskazaniach. Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do raka brodawkowej większej dwunastnicy Vatera oraz nowotworów nieokreślonych.

Rekomendacji finansowych nie odnaleziono.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ 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) oraz w ramach katalogu chemioterapii. Natomiast oksaliplatyna jest finansowana wyłącznie w katalogu chemioterapii. Wszystkie leki dostępne są bezpłatnie.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających substancje czynne kapecytabina lub oksaliplatyna, finansowanych ze środków publicznych w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii.

Tabela 13. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancje czynne kapecytabina lub oksaliplatyna wg Obwieszczenia MZ z dnia 23 grudnia 2013 r. (Dz.U.13.52)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	UCZ	CHB	WLF	Zakres refundacji	PO	WDS
Capecitabinum, grupa limitowa: 1006.0, Capecitabinum								
Xeloda, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909990893416	267,79	281,18	281,18	Program lekowy: Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)		
Xeloda, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909990893515	1776,33	1865,15	1865,15			
Xeloda, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909990893416	267,79	281,18	281,18	*Zakres refundowanych wskazań wg ICD-10: C16 NOWOTWÓR ŻŁOŚLIWY ŻOŁĄDKA, C16.0 WPUST, C16.1 DNO ŻOŁĄDKA, C16.2 TRZON ŻOŁĄDKA, C16.3 UJŚCIE ODŹWIERNIKA, C16.4 ODŹWIERNIK, C16.5 KRZYWIZNA MNIEJSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA, C16.6 KRZYWIZNA WIĘKSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA, C16.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ŻOŁĄDKA, C16.9 ŻOŁĄDEK, NIEOKREŚLONY, C18 NOWOTWÓR ŻŁOŚLIWY JELITA GRUBEGO, C18.0 JELITO ŚLEPE, C18.1 WYROSTEK ROBACZKOWY, C18.2 OKRĘŻNICA WSTĘPUJĄCA, C18.3 ZGIĘCIE WĄTROBOWE, C18.4 OKRĘŻNICA POPRZECZNA, C18.5 ZGIĘCIE ŚLEDZIONOWE, C18.6 OKRĘŻNICA ZSTĘPUJĄCA, C18.7 ESICA, C18.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE OKRĘŻNICY, C18.9 OKRĘŻNICA, NIEOKREŚLONA, C19 NOWOTWÓR ŻŁOŚLIWY ZGIĘCIA ESICZO-ODBYTNICZEGO, C20 NOWOTWÓR ŻŁOŚLIWY ODBYTNICY, C50 NOWOTWÓR ŻŁOŚLIWY SUTKA, C50.0 BRODAWKA I OTOCZKA BRODAWKI SUTKOWEJ, C50.1 CENTRALNA CZĘŚĆ SUTKA, C50.2 ČWIARTKA GÓRNA WEWNĘTRZNA SUTKA, C50.3 ČWIARTKA DOLNA WEWNĘTRZNA SUTKA, C50.4 ČWIARTKA GÓRNA ZEWNĘTRZNA SUTKA, C50.5 ČWIARTKA DOLNA ZEWNĘTRZNA SUTKA, C50.6 CZĘŚĆ PACHOWA SUTKA, C50.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE SUTKA, C50.9 SUTEK, NIEOKREŚLONY	bezpłatne	0
Xeloda, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909990893515	1776,33	1865,15	1865,15			
Oxaliplatinum, grupa limitowa: 1031.0, Oxaliplatinum								
Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990641437	43,2	45,36	42,53	*Zakres refundowanych wskazań wg ICD-10: C16 NOWOTWÓR ŻŁOŚLIWY ŻOŁĄDKA, C16.0 WPUST, C16.1 DNO ŻOŁĄDKA, C16.2 TRZON ŻOŁĄDKA, C16.3 UJŚCIE ODŹWIERNIKA, C16.4 ODŹWIERNIK, C16.5 KRZYWIZNA MNIEJSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA, C16.6 KRZYWIZNA WIĘKSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA, C16.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ŻOŁĄDKA, C16.9 ŻOŁĄDEK, NIEOKREŚLONY C17 NOWOTWÓR ŻŁOŚLIWY JELITA CIENKIEGO, C17.0 DWUNASTNICA, C17.1 JELITO CZCZE, C17.2 JELITO KRĘTE, C17.3 UCHYLEK MECKELA, C17.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JELITA CIENKIEGO, C17.9 JELITO CIENKIE, NIEOKREŚLONE C18 NOWOTWÓR ŻŁOŚLIWY JELITA GRUBEGO, C18.0 JELITO ŚLEPE, C18.1 WYROSTEK ROBACZKOWY, C18.2 OKRĘŻNICA WSTĘPUJĄCA, C18.3 ZGIĘCIE WĄTROBOWE, C18.4 OKRĘŻNICA POPRZECZNA, C18.5 ZGIĘCIE ŚLEDZIONOWE, C18.6 OKRĘŻNICA ZSTĘPUJĄCA, C18.7 ESICA, C18.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE OKRĘŻNICY, C18.9 OKRĘŻNICA,	bezpłatne	0
Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990641444	86,4	90,72	85,05			
Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990686179	162	170,1	170,1			
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990798247	43,2	45,36	42,53			
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990798254	81	85,05	85,05			

Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	590999082738 1	151,2	158,76	158,76	NIEOKREŚLONA, C19 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZGIECIA ESICZO-ODBYTNICZEGO, C20 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTNICY, C21 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTU I KANAŁU ODBYTU, C21.0 ODBYT, NIEOKREŚLONY, C21.1 KANAŁ ODBYTU, C21.2 STREFA KLOAKOGENNA, C21.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ODBYTU I KANAŁU ODBYTU, C25 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TRZUSTKI, C25.0 GŁOWA TRZUSTKI, C25.1 TRZON TRZUSTKI, C25.2 OGON TRZUSTKI, C25.3 PRZEWÓD TRZUSTKOWY C25.4 CZĘŚĆ WEWNĄTRZWDZIELNICZA TRZUSTKI, C25.7 INNA CZĘŚĆ TRZUSTKI, C25.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TRZUSTKI, C25.9 TRZUSTKA, NIEOKREŚLONA, C62 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JĄDRA, C62.0 JĄDRO NIEZSTĄPIONE, C62.1 JĄDRO ZSTĄPIONE, C62.9 JĄDRO, NIEOKREŚLONE
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	590999008485 2	37,8	39,69	39,69	
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	590999008486 9	70,2	73,71	73,71	
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	590999068329 1	140,4	147,42	147,42	
Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 10 ml (50 mg)	590999001834 5	194,4	204,12	42,53	
Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 20 ml (100 mg)	590999001835 2	378	396,9	85,05	
Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 30 ml (150 mg)	590999008142 4	540	567	127,58	
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	590999079615 1	43,74	45,93	42,53	
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	590999079616 8	81	85,05	85,05	
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	590999082720 6	154,44	162,16	162,16	

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA *kapecytabina* w rozpoznaniu: C23 i C24 oraz *oksaliplatyna* w rozpoznaniu: C22.1, C23, C24.1 i C24.9 są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ pismem z dnia 09.01.2014 r., znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0008/W/00619/TC oraz w korespondencji elektronicznej wskazują, że w latach 2010 - 2013 w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej leczono:

- we wskazaniu C22.1: 4 pacjentów kapecytabiną i 8 oksaliplatyną,
- we wskazaniu C23: 14 pacjentów kapecytabiną i 11 oksaliplatyną,
- we wskazaniu C24: 3 pacjentów kapecytabiną
- we wskazaniu C24.1: 1 pacjenta kapecytabiną i 5 pacjentów oksaliplatyną
- we wskazaniu C24.9: 1 pacjenta kapecytabiną i 2 pacjentów oksaliplatyną

Tabela 14. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C22.1, C23, C24, C24.1, C24.9 leczonych kapecytabiną, docetakselem, erlotinibem, gemcytabiną i oksaliplatyną oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ

ICD-10	Rok	CAPECITABINUM		DOCETAXELUM		ERLOTINIB		GEMCITABINUM		OXALIPLATIN		Suma końcowa	
		Liczba pacjentów	Kwota refundacji	Liczba pacjentów	Kwota refundacji	Liczba pacjentów	Kwota refundacji	Liczba pacjentów	Kwota refundacji	Liczba pacjentów	Kwota refundacji	Liczba pacjentów	Kwota refundacji
C22.1	2010	1	4 950,40	0	0	0	0	0	0	1	762,45	2	5 712,85
	2011	2	17 515,24	0	0	0	0	0	0	0	0	2	17 515,24
	2012	1	5 040,00	0	0	1	21 000,00	0	0	5	3 394,00	7	29 434,00
	2013	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1 513,74	2	1 513,74
	Suma	4	27 505,64	0	0	1	21 000,00	0	0	8	5 670,19	13	54 175,83
C23	2010	2	10 376,24	0	0	0	0	0	0	1	99,09	3	10 475,33
	2011	6	36 883,07	0	0	0	0	0	0	2	591,30	8	37 474,37
	2012	2	6 816,41	0	0	0	0	0	0	7	3 993,19	9	10 809,60
	2013	4	18 570,78	0	0	0	0	0	0	1	773,70	5	19 344,48
	Suma	14	72 646,50	0	0	0	0	0	0	11	5 457,28	25	78 103,78
C24	2010	1	7 512,96	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7 512,96
	2011	1	3 756,48	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3 756,48
	2013	1	4 495,41	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4 495,41
	Suma	3	15 764,85	0	0	0	0	0	0	0	0	3	15 764,85
C24.1	2012	1	3 767,40	0	0	0	0	1	2 340,00	4	2 661,24	6	8 768,64
	2013	0	0	0	0	0	0	3	6 397,03	1	783,00	4	7 180,03
	Suma	1	3 767,40	0	0	0	0	4	8 737,03	5	3 444,24	10	15 948,67
C24.9	2012	0	0	1	2 102,20	0	0	0	0	0	0	1	2 102,20
	2013	1	3 210,69	0	0	0	0	0	0	2	1 647,72	3	4 858,41
	Suma	1	3 210,69	1	2 102,20	0	0	0	0	2	1 647,72	4	6 960,61
Suma końcowa		23	122 895,08	1	2 102,20	1	21 000,00	4	8 737,03	26	16 219,43	55	170 953,74

5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Gemcytabina jest refundowana w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach: C22.1 RAK PRZEWODÓW ŻÓŁCIOWYCH WEWNĄTRZWAŁTROBOWYCH oraz C23 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PĘCHERZYKA ŻÓŁCIOWEGO.

Cisplatyna jest refundowana w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach: C22.1 RAK PRZEWODÓW ŻÓŁCIOWYCH WEWNĄTRZWAŁTROBOWYCH, C23 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PĘCHERZYKA ŻÓŁCIOWEGO, C24 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH CZĘŚCI DRÓG ŻÓŁCIOWYCH, C24.1 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH CZĘŚCI DRÓG ŻÓŁCIOWYCH - BRODAWKA WIĘKSZA DWUNASTNICY VATERA oraz C24.9 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH CZĘŚCI DRÓG ŻÓŁCIOWYCH - DROGI ŻÓŁCIOWE, NIEOKREŚLONE.

Tabela 15. Liczba pacjentów i kwoty refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu chorych z rozpoznaniem C22.1, C23, C24, C24.1 i C24.9, PLN (chemioterapia standardowa, dane NFZ)

Etykiety wierszy	2010		2011		2012		2013		Suma z liczby pacjentów	Suma z kwoty refundacji
	Liczba pacjentów	Kwota refundacji	Liczba pacjentów	Kwota refundacji	Liczba pacjentów	Kwota refundacji	Liczba pacjentów	Kwota refundacji		
C22.1	184	488 469,38	96	267 346,06	105	164 158,39	76	38 151,08	461	958 124,91
ACIDUM LEVOFOLINICUM	1	325,52	1	610,26					2	935,78
CALCII FOLINAS	11	3 072,26			5	398,15	3	327,03	19	3 797,44
CAPECITABINUM							1	1 071,00	1	1 071,00
CARBOPLATINUM			1	153,90					1	153,90
CISPLATINUM	29	7 637,32	23	6 036,28	25	4 550,11	19	1 788,92	96	20 012,63
CYCLOPHOSPHAMIDUM	2	94,00							2	94,00
DARBEPOETINUM ALFA	2	18 750,00	1	7 500,00	2	14 670,30	2	18 030,15	7	58 950,45
DOXORUBICINUM	8	517,24	3	663,59			2	107,18	13	1 288,01
ETOPOSIDUM	1	382,50							1	382,50
FILGRASTIMUM	2	1 151,55	2	2 091,26					4	3 242,81
FLUOROURACILUM	17	1 984,18	4	746,08	5	546,84	3	389,40	29	3 666,50
GEMCITABINUM	57	448 476,97	37	248 851,57	38	141 398,95	21	9 897,77	153	848 625,27
IRINOTECANI HYDROCHLORIDUM										
TRIHYDRICUM	1	289,30					2	226,99	3	516,29
LENOGRASTIMUM	1	529,94							1	529,94
MITOMYCINUM	2	179,01							2	179,01
ONDANSETRONUM	49	1 279,60	24	693,12	29	352,37	21	125,20	123	2 450,29
OXALIPLATINUM							1	80,46	1	80,46
PEGFILGRASTIM	1	3 799,99							1	3 799,99
VINORELBINUM					1	2 241,67	1	6 106,98	2	8 348,65
C23	414	700 551,44	272	683 514,23	180	198 939,01	185	39 966,09	1051	1 622 970,77
ACIDUM LEVOFOLINICUM	4	51,16			2	745,88			6	797,04
CALCII FOLINAS	59	7 652,83	23	2 737,49	10	1 812,19	3	61,76	95	12 264,27
CAPECITABINUM							1	1 456,00	1	1 456,00
CARBOPLATINUM	4	1 981,20	2	2 323,89	2	526,36			8	4 831,45
CISPLATINUM	46	13 521,93	44	12 265,04	37	6 523,17	52	7 204,66	179	39 514,80
CYCLOPHOSPHAMIDUM	2	72,00	2	123,60					4	195,60
DARBEPOETINUM ALFA	5	37 500,00	4	15 000,00	2	7 500,00	1	3 606,05	12	63 606,05
DEXRAZOXANI HYDROCHLORIDUM			2	33,40					2	33,40

we wskazaniu wg ICD-10: C22.1, C23, C24, C24.1, C24.9

DOXORUBICINUM	4	724,88			2	555,00	4	165,77	10	1 445,65
EPOETINUM BETA							2	915,84	2	915,84
ERYTHROPOIETINUM			1	2 314,20					1	2 314,20
ETOPOSIDUM	2	566,10					1	258,57	3	824,67
FILGRASTIMUM			1	326,76	3	2 450,34			4	2 777,10
FLUOROURACILUM	81	8 290,75	29	2 992,53	15	1 760,62	4	143,93	129	13 187,83
FULVESTRANT	1	5 691,00	1	13 279,00					2	18 970,00
GEMCITABINUM	102	619 455,16	91	628 287,33	55	175 912,37	61	25 628,41	309	1 449 283,27
LENOGRASTIMUM	2	804,37	3	869,64	1	144,94			6	1 818,95
METHOTREXATUM			1	9,90					1	9,90
MITOMYCINUM	4	654,06			1	96,39	1	202,56	6	953,01
ONDANSETRONUM	95	2 179,12	66	1 704,08	50	911,75	55	322,54	266	5 117,49
<u>OXALIPLATINUM</u>	1	260,00							1	260,00
PACLITAXELUM			1	922,05					1	922,05
VINBLASTINUM	1	82,08							1	82,08
VINORELBINUM	1	1 064,80	1	325,32					2	1 390,12
C24	16	8 764,28	19	1 859,39	4	246,69	7	434,11	46	11 304,47
ACIDUM LEVOFOLINICUM	1	93,90							1	93,90
CALCII FOLINAS	4	419,36	7	901,98	1	108,01			12	1 429,35
CISPLATINUM	3	312,15	2	277,48	1	39,64	2	228,93	8	858,20
DARBEPOETINUM ALFA	1	7 500,00							1	7 500,00
DEXRAZOXANI HYDROCHLORIDUM			1	16,70					1	16,70
DOXORUBICINUM	1	49,45							1	49,45
FILGRASTIMUM							1	86,10	1	86,10
FLUOROURACILUM	5	386,38	7	644,99	1	96,00			13	1 127,37
GEMCITABINUM							1	99,64	1	99,64
ONDANSETRONUM	1	3,04	2	18,24	1	3,04	3	19,44	7	43,76
C24.1	29	10 211,57	19	3 489,88	17	4 050,23	17	2 185,54	82	19 937,22
ACIDUM LEVOFOLINICUM	1	202,80	1	595,90			2	469,64	4	1 268,34
CALCII FOLINAS	6	1 394,40	3	185,80	3	993,49			12	2 573,69
CISPLATINUM	2	436,04	1	79,28	5	901,40			8	1 416,72
DEXRAZOXANI HYDROCHLORIDUM			1	16,70					1	16,70
DOXORUBICINUM					1	196,94			1	196,94
FILGRASTIMUM	1	1 151,55							1	1 151,55
FLUOROURACILUM	12	1 641,82	6	512,92	3	587,74	4	494,82	25	3 237,30
GEMCITABINUM	3	5 357,60	2	2 027,20	2	1 347,04	4	1 179,19	11	9 911,03
ONDANSETRONUM	4	27,36	5	72,08	3	23,62	7	41,88	19	164,94
C24.9	21	11 441,46	13	5 842,58	27	20 477,07	17	1 777,01	78	39 538,12
ACIDUM LEVOFOLINICUM	1	75,12					2	116,02	3	191,14
CALCII FOLINAS	5	505,49	3	662,76	3	125,25			11	1 293,50
CISPLATINUM	4	920,61	1	138,74	6	980,54	5	461,12	16	2 501,01
DARBEPOETIN ALFA	1	3 750,00			1	3 640,10			2	7 390,10
FILGRASTIMUM					1	101,52			1	101,52
FLUOROURACILUM	7	602,56	4	681,48	3	151,15	2	183,26	16	1 618,45
GEMCITABINUM	1	5 560,32	2	4 054,40	5	14 960,11	4	962,19	12	25 537,02
ONDANSETRONUM	2	27,36	2	15,20	7	93,85	4	54,42	15	190,83
<u>OXALIPLATINUM</u>			1	290,00	1	424,55			2	714,55

Suma końcowa	664	1 219 438,13	419	962 052,14	333	387 871,39	302	82 513,83	1 718	2 651 875,50
---------------------	------------	---------------------	------------	-------------------	------------	-------------------	------------	------------------	--------------	---------------------

Tabela 16. Średnie ważone ceny produktów stosowanych w chemioterapii niestandardowej, PLN

Wskazanie					
C22.1					
C23					
C24					
C24.1					
C24.9					
Średnia końcowa					

Tabela 17. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych stanowiących komparatory zawierających w składzie substancje czynne cisplatynę lub gemcytabinę wg Obwieszczenia MZ z dnia 23 grudnia 2013 r. (Dz.U.13.52)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	UCZ	CHB	WLF	Zakres refundacji	PO	WD \$
Cisplatinum, grupa limitowa: 1008.0, Cisplatinum								
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	9,03	9,48	9,48	Katalog chemioterapii: Obejmuje 766 wskazań wg ICD-10, w tym: C22.1 RAK PRZEWODÓW ŻÓŁCIOWYCH WEWNĄTRZWIĄTROBOWYCH, C23 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PĘCHERZYKA ŻÓŁCIOWEGO, C24 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH CZĘŚCI DRÓG ŻÓŁCIOWYCH, C24.1 BRODAWKA WIĘKSZA DWUNASTNICY VATERA, C24.9 DROGI ŻÓŁCIOWE, NIEOKREŚLONE	bezpłatne	0
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820	21,6	22,68	22,68			
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837	37,8	39,69	39,69			
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600	8,64	9,07	9,07			
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631	34,56	36,29	36,29			
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648	67,5	70,88	70,88			
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	8,64	9,07	9,07			
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	34,56	36,29	36,29			
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	66,96	70,31	70,31			
Gemcitabinum, grupa limitowa: 1020.0, Gemcitabinum								
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml*	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	19,44	20,41	20,41	Katalog chemioterapii: C22.1 RAK PRZEWODÓW ŻÓŁCIOWYCH WEWNĄTRZWIĄTROBOWYCH, C23 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PĘCHERZYKA ŻÓŁCIOWEGO	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml*	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	72,36	75,98	75,98			
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml*	1 fiol. a 2 g	5909990818143	140,4	147,42	147,42			
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml*	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	170,5	179,03	104,33			
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml*	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	36,78	38,62	20,87			
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml*	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	372,6	391,23	208,66			
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	19,87	20,86	20,86			
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	99,36	104,33	104,33			
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	198,72	208,66	208,66			
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg*	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	37,8	39,69	20,87			
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg*	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	189	198,45	104,33			
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg*	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	37,8	39,69	20,87			

Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg*	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	189	198,45	104,33			
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg*	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	378	396,9	208,66			

* refundowane także w: C81 CHOROBA HODGKINA, C82 CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY), C83 CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE, C84 OBWODOWY I SKÓRNY CHŁONIAK Z KOMÓREK T, C85 INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH

5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Nie odnaleziono informacji, aby kapecytabina oraz oksaliplatyna w ocenianym wskazaniu były refundowane w poniższych krajach:

- Australia <http://www.pbs.gov.au/publication/schedule/2014/01/2014-01-01-general-schedule.pdf>
- Nowa Zelandia <http://www.pharmac.govt.nz/2013/12/18/SU.pdf>
- Słowacja http://www.sukl.sk/en/servis/search/searching-on-the-database-of-medicinal-products?page_id=410
- Belgia http://www.inami.fgov.be/inami_prd/ssp/cns2/pages/SpecialityCns.asp
- Anglia i Walia http://www.ppa.org.uk/edt/January_2014/mindex.htm
- Czechy <http://www.sukl.eu/sukl/list-of-reimbursed-medicinal-products-valid-as-of-1-1-2014>
- Francja http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu odnalezienia badań dotyczących stosowania kapecytabiny we wskazaniach: C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego i C24 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych oraz oksaliplatyny we wskazaniach: C22.1 Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, C24.1 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych - Brodawka większa dwunastnicy Vatera i C24.9 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych - Drogi żółciowe, nieokreślone, w dniu 14.01.2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznej: Pubmed, Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Strategie wyszukiwania zamieszczono w Zał. 9.1. Selekcję badań przeprowadzono zgodnie ze schematem PRISMA (Zał. 9.2)

Do analizy klinicznej włączano badania z najwyższego dostępnego poziomu: w pierwszej kolejności metaanalizy oraz przeglądy systematyczne, a w przypadku ich braku - badania pierwotne.

Tabela 18. Kryteria włączenia i wykluczenia

Elementy PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P)	<p>W przypadku kapecytabiny, zgodnie z kodami ICD-10:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego • C24 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych <p>W przypadku oksalipiatyny, zgodnie z kodami ICD-10:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C22.1 Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych • C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego • C24.1 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych - Brodawka większa dwunastnicy Vatera • C24.9 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych - Drogi żółciowe, nieokreślone 	Populacja inna niż wskazana w kryterium włączenia
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"> - kapecytabina (w monoterapii jak i w skojarzeniu) - oksaliplatyna (w monoterapii jak i w skojarzeniu) 	Inna niż kapecytabina i oksaliplatyna
Komparator (C)	Nie określano	Nie określano
Punkty końcowe (O)	OS, PFS, TTP, odpowiedź na leczenie	Inne niż wymienione w kryterium włączenia
Typ badań (S)*	<ul style="list-style-type: none"> - przeglądy systematyczne z/bez metaanalizy - badania z randomizacją z grupą kontrolną (RCT) 	<ul style="list-style-type: none"> - przeglądy niesystematyczne (beletrystyczne) - badania wtórne zawierające wyn ki badań pierwotnych włączonych do niniejszej analizy klinicznej - badania retrospektywne - badania kohortowe - publikacja tylko w formie abstraktu konferencyjnego - brak abstraktu w referencji
Inne	- pełne teksty badań	

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Opracowania wtórne

Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego, który spełniały kryteria włączenia dla niniejszej analizy klinicznej.

6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

Do analizy skuteczności klinicznej **kapecytabiny** włączono:

- We wskazaniu C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego - 1 badanie RCT Kornek 2004
- We wskazaniu C24 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych - nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia.

Natomiast do analizy skuteczności klinicznej **oksalipłaty** włączono:

- We wskazaniu C22.1 Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych – 1 badanie RCT Lee 2012
- We wskazaniu C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego – 1 badanie RCT Lee 2012
- We wskazaniu C24.1 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych - Brodawka większa dwunastnicy Vatera – 1 badanie RCT Lee 2012
- We wskazaniu C24.9 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone - nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia.

Charakterystykę włączonych badań pierwotnych zamieszczono w Tabeli 19.

Tabela 19. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
Kapecytabina				
Kornek 2004	RCT II faza Dwuramienne Czas leczenia: 6 mies. (o ile wcześniej nie doszło do progresji choroby)	Pacjenci z nieoperacyjnym gruczolakorakiem dróg żółciowych z przerzutami (pęcherzyk żółciowy n=14, przewody żółciowe n=37)	<ul style="list-style-type: none"> • Mitomycyna C 8 mg/m² 1-go dnia + gemcytabina 2000 mg/m² 1-go i 15-go dnia co 4 tyg. (n=25) • Mitomycyna C 8 mg/m² 1-go dnia + kapecytabina 2000 mg/m²/d w dniach 1–14, co 4 tyg. (n=26) 	<u>I-rzędowe:</u> Odpowiedź na leczenie wg kryteriów WHO <u>II-rzędowe:</u> Czas przeżycia wolny od progresji (PFS), Przeżycie całkowite (OS), Tolerancja leczenia.
Oksaliplatyna				
Lee 2012	RCT III faza Wieloośrodkowe otwarte	Pacjenci z rakiem dróg żółciowych z przerzutami (cholangiocarcinoma n=180, pęcherzyk żółciowy n=82, brodawka Vatera n=6)	<ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina 1000 mg/m² 1-go dnia + oksaliplatyna 100 mg/m² 2-go dnia (n=133) • gemcytabina 1000 mg/m² 1-go dnia + oksaliplatyna 100 mg/m² 2-go dnia + erlotinib 100 mg/d (n=135) 	<u>I-rzędowe:</u> Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) <u>II-rzędowe:</u> Przeżycie całkowite (OS) Odpowiedź na leczenie wg RECIST, Jakość życia, Analiza biomarkerów, Bezpieczeństwo.

Wyniki dla kapecytabiny

Tabela 20. Wyniki badania klinicznego włączonego do analizy – Kornek 2004.

Badanie	Ramię badania	Odpowiedź na leczenie					OS (mediana, mies.)	PFS (mediana, mies.)
		CR	PR	SD	PD	ORR		
Kornek 2004	MMC+GEM	-	20	36	36	20	6,7 (1.0–22.0)	4,2 (1.0–18.0)
	MMC+KAP	-	31	34	27	31	9,25 (1.5–24.0+)	5,3 (1.0–16.0)

MMC – mitomycyna C, GEM – Gemcytabina, KAP – kapecytabina, OX - oksaliplatyna

* u 6 pacjentów niepotwierdzona PR

** u 4 pacjentów nie dokonano oceny

CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, SD – choroba stabilna, PD – progresja choroby, ORR – obiektywny wskaźnik odpowiedzi

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi w grupie leczonej schematem MMC+KAP był wyższy niż w grupie leczonej MMC+GEM (20% vs 31%, populacja ITT)

Podobnie, zarówno mediana PFS jak i mediana OS były wyższe w grupie MMC+KAP w porównaniu do grupy MMC+GEM (odpowiednio 4,2 vs 5,3 mies. oraz 6,7 vs 9,25 mies.).

Wyniki dla oksaliplatyny

Tabela 21. Wyniki badania klinicznego włączonego do analizy – Lee 2012.

Badanie	Ramię badania	Odpowiedź na leczenie					OS (mediana [mies.], 95% CI)		PFS (mediana, mies.)	
		CR	PR	SD	PD	ORR				
Lee 2012**	GEM+OX	2	14	51	22	16	9,5 [7,5–11,5]*	HR 0,93 (0,69-1,25) p=0,611*	4,2 (95% CI 2,7–5,7)*	HR=0,80 (95% CI 0,61–1,03; p=0,087)*
	GEM+OX+ERL	0	30	36	24	30	9,5 [7,5–11,5]*		5,8 (95% CI 4,6–7,0)*	

* populacja ITT

** oceny odpowiedzi ni e dokonano u 15 pacjentów w grupie GEM+OX i 13 pacjentów w grupie GEM+OX+ERL

GEM – gemcytabina, OX – oksaliplatyna, ERL – erlotinib

CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, SD – choroba stabilna, PD – progresja choroby, ORR – obiektywny wskaźnik odpowiedzi

Mediana PFS wyniosła 4,2 mies. (95% CI 2,7–5,7) w grupie GEM+OX i 5,8 mies. (95% CI 4,6–7,0) w grupie GEM+OX+ERL. HR wyniósł 0,80 (95% CI 0,61–1,03. 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%, p=0,005), ale mediana OS była jednakowa w obu grupach (9,5 mies. [95% CI 7,5–11,5] w grupie GEM+OX i 9,5 mies. [7,6–11,4] w grupie GEM+OX+ERL; HR 0,93, 0,69–1,25; p=0,611).

Analiza w podgrupach wg lokalizacji pierwotnego nowotworu wykazała, iż dla pacjentów z cholangiocarcinomą dodanie erlotinibu do chemioterapii GEM+OX istotnie wydłuża medianę czasu przeżycia bez progresji (PFS 5,9 mies. [95% CI 4,7–7,1] dla chemioterapii z erlotinibem vs 3,0 mies. [1,1–4,9] dla chemioterapii bez erlotinibu; HR 0,73, 95% CI 0,53–1,00; p=0,049).

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Tabela 22. Częstotliwość zdarzeń niepożądanych w st. 3 i 4. w badaniu Lee 2012

Zdarzenie niepożądane	GEM+OX (n=131) [%]	Gem+OX+ERL (n=135) [%]
Mdłości	2	<1
Wymioty	3	0
Biegunka	<1	4
Zapalenie jamy ustnej	0	<1
Zatwardzenie	0	0
Zespół ręka-stopa	0	0
Neutropenia	4	2
Trombocytopenia	0	2
Podwyższony poziom AST	3	2
Podwyższony poziom ALT	3	2

Wysypka	0	2
Neuropatia	0	<1
Astenia	2	<1
Anoreksja	<1	2
Zapalenie błony śluzowej	0	0
Świąd	0	0
Gorączka neutropeniczna	6	4

W badaniu Lee 2012, najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym st 3-4 była gorączka neutropeniczna (8 [6%] pacjentów w grupie GEM+OX i 6 [4%] pacjentów w grupie GEM+OX+ERL). Nie stwierdzono zgonu związanego z podaniem leków.

Tabela 23. Częstotliwość zdarzeń niepożądanych w st. 3 w badaniu Kornek 2004

Zdarzenie niepożądane	MMC+GEM (n=25) [%]	MMC+KAP (n=26) [%]
Leukocytopenia	17	17
Trombocytopenia	13	17

W badaniu Kornek 2004, chemoterapia była dobrze tolerowana w obu grupach, stwierdzono porównywalną częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych st. 1 i 2. U 17% pacjentów w obu grupach stwierdzono leukocytopenia 3 st., a u 13% w grupie MMC+GEM i 17% w grupie MMC+KAP stwierdzono trombocytopenię st. 3.

Poniżej podano informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Xeloda (kapecytabina), które oparto na danych pochodzących od ponad 3000 pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. Profile bezpieczeństwa kapecytabiny stosowanej w monoterapii raka piersi z przerzutami, raka jelita grubego z przerzutami oraz w populacjach leczenia uzupełniającego raka jelita grubego są porównywalne.

Tabela 24. Częstość występowania działań niepożądanych po podawaniu kapecytabiny wg ChPL Xeloda.

W monoterapii			W skojarzeniu z innymi lekami	
Bardzo często – wszystkich stopni (≥1/10)	Często – wszystkich stopni (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często – ciężkie i/lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie (≥1/1000 do <1/100)	Bardzo często – wszystkich stopni (≥1/10)	Często – wszystkich stopni (≥1/100 do <1/10)
<ul style="list-style-type: none"> Jadłowstręt, Biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, Zespół erytrodstezji dłoniowo-podeszwowej, Zmęczenie, astenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Zakażenia wirusem opryszczki, zapalenia nosogardła, zakażenia dolnych dróg oddechowych, Neutropenia, niedokrwistość, Odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, Bezsenność, depresja, Bóle głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, Zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, Zakrzepowe zapalenie żył, Duszność, krwawienie z nosa, kaszel, płynotok, Krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, bóle w górnej części brzucha, objawy dyspeptyczne, wzdęcia, suchość w ustach, luźne stolce, Hiperbilirubinemia, odchylenia wyników testów wątrobowych, Wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci, Bóle kończyn, bóle pleców, bóle stawów, Gorączka, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej. 	<ul style="list-style-type: none"> posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie migdałków, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, grypa, nieżyt żołądkowo-jelitowy, zakażenia grzybicze, zakażenia, ropień zęba; Łuszczak; gorączka neutropeniczna, pancytopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany)/ zwiększony czas protrombinowy; nadwrażliwość; cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łaknienia, niedożywienie, hipertriglicydemia; stan splątania, napady paniki, nastroj przygnębienia, zmniejszenie l bido; afazja, pogorszenie pamięci, ataksja, omdlenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa; zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie; zawroty głowy, bóle uszu; niestabilna dławica piersiowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu, tachykardia, tachykardia zatokowa, kołatanie serca; zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, wybroczyny punkcikowate, niedociśnienie, uderzenia gorąca, obwodowe uczucie zimna; zatorowość płucna, odma płucna, krwioplucie, astma, duszność wysiłkowa; niedrożność jelit, wodobrzusze, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania, bóle w dolnej części brzucha, zapalenie przelyku, uczucie dyskomfortu w obrębie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie okrężnicy, krew w stolcu; żółtaczką; pęcherze, owrzodzenie skóry, wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło, rumień dłoniowy, obrzęk twarzy, plamica, nawrót objawów popromiennych po kolejnym podaniu leku; obrzęk stawów, bóle kości, bóle twarzy, sztywność 	<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia*, leukopenia*, niedokrwistość*, gorączka neutropeniczna*, małopłytkowość; Zmniejszenie łaknienia, parestezje i zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, neuropatia czuciowa, nieprawidłowe odczuwanie smaku, bóle głowy; nadmierne łzawienie; obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, zatorowość i zakrzepica*; ból gardła, zaburzenia czucia w obrębie gardła; zaparcia, niestrawność; łysienie, zaburzenia dotyczące paznokci; bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn; gorączka, osłabienie, senność*, nietolerancja temperatur. 	<ul style="list-style-type: none"> pólpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, grypa, zakażenie*, opryszczka wargowa; depresja szp ku kostnego, gorączka neutropeniczna*; nadwrażliwość; hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia hipokalcemia, hiperlglikemia; neurotoksyczność, drżenia, nerwoból, reakcje nadwrażliwości, niedoczulica; zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, zaburzenie widzenia, nieostre widzenie; szumy uszne, niedosłuch; migotanie przedsionków, niedokrwienie/zawał serca; uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żyły; czkawka, ból gardła i krtani, dysfonia; krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie żołądka, powiększenie obwodu brzucha, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbytnicy, bóle w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, niedoczulica okolicy ust, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej zaburzenia czynności wątroby; nadmierna potliwość, wysypka rumieniowa, pokrzywka, poty nocne; ból szczęki, skurcze mięśni, szczykościsk, osłabienie mięśni; krwiomocz, białkomocz, spadek klirensu nerkowego kreatyniny, bolesne oddawanie moczu (dyzuria);

		mięśniowo-szkieletowa, osłabienie mięśni; <ul style="list-style-type: none"> wodoneercze, nietrzymanie moczu, krwimocz, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi; krwawienia z narządów rodnych; obrzęki, dreszcze, objawy grypopodobne, sztywnienie mięśni, zwiększenie temperatury ciała. 	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie błony śluzowej, bóle kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, gorączka*, reakcja związana z podaniem wlewu, reakcja w miejscu iniekcji, ból w miejscu podania wlewu, ból w miejscu iniekcji; stłuczenia.
--	--	---	--

*w ciężkich stopniach toksyczności: 3-4.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Xeloda do obrotu raportowano rzadko działania niepożądane, takie jak: zwężenie przewodu łzowego, zaburzenia rogówki, zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki, migotanie komór, wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* i bradykardia, skurcz naczyń, niewydolność wątroby oraz cholestatyczne zapalenie wątroby, toczem rumieniowaty skóry.

Źródło: ChPL Xeloda

Poniżej podano dane z CHPL Oxaliplatin Accord (oksalipiatyna), które pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych na raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami oraz pacjentów poddanych leczeniu uzupełniającemu raka okrężnicy (w tym 416 pacjentów oraz 1108 pacjentów, odpowiednio w grupach otrzymujących oksaliplatynę + 5-FU/FA).

Tabela 25. Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu oksaliplatyny wg ChPL Oxaliplatinum Accord.

Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100 do <1/10)	Niezbýt częste (≥1/1000 do <1/100)	Rzadkie (≥1/10000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)
<ul style="list-style-type: none"> zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie masy ciała¹; niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia; obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, ból głowy; duszność, kaszel, krwawienie z nosa; nudności, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych, ból brzucha, zaparcie; choroba skóry, łysienie; ból pleców; anoreksja, nieprawidłowe stężenia glukozy we krwi, niedobór wapnia we krwi, nieprawidłowe stężenia sodu we krwi; zakażenie; krwawienie z nosa; uczucie zmęczenia, gorączka², osłabienie, ból, reakcja w miejscu wstrzyknięcia³; 	<ul style="list-style-type: none"> zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała⁵; gorączka neutropeniczna; zawroty głowy, zapalenie nerwów ruchowych, odczyn oponowy; zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia; czkawka, zator tętnicy płucnej; krwotok z odbytnicy, niestrawność, refluks żołądkowo-przelykowy; bolesne, utrudnione oddawanie moczu, zaburzenia częstości oddawania moczu, krwimocz; złuszczenie się skóry (tj. zespół dłoniowo-podeszwowy), wysypka z rumieniem, wysypka, nadmierne pocenie się, zmiany w obrębie paznokci; ból stawów, ból kości; odwodnienie; zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie górnych dróg oddechowych, 	<ul style="list-style-type: none"> ototoksyczność; niedrożność jelit, zaczopowanie jelit; kwasica metaboliczna; nerwowość. 	<ul style="list-style-type: none"> małopłytkowość immunoalergiczna, niedokrwistość hemolityczna; obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, ból głowy, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (RLPS lub PRES); przemijające pogorszenie się ostrości wzroku, zaburzenia pola widzenia, zapalenie nerwu wzrokowego; głuchota; śródmiąższowa choroba płuc, zwłóknienie płuc; zapalenie okrężnicy, w tym biegunka wywołana przez <i>Clostridium difficile</i>, zapalenie trzustki. 	<ul style="list-style-type: none"> zespół niedrożności zatok wątrobowych (choroby zarostowej żył wątrobowych), objawów patologicznych związanych z tym rodzajem zaburzeń czynności, w tym plamica wątroby, regeneracyjny przerost guzkowy i okołozatokowe zwłóknienie, ostra nefropatia cewkowo-śródmiąższowej, prowadzącej do ostrej niewydolności nerek.

<ul style="list-style-type: none"> • alergia/reakcje alergiczne⁴. 	posocznica z neutropenią; <ul style="list-style-type: none"> • krwotok, nagłe zaczerwienienie twarzy zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna; • depresja, bezsenność. 			
---	--	--	--	--

¹ w leczeniu uzupełniającym raka okrężnic;

² Bardzo często gorączka, dreszcze (drżenia), będące wynikiem zakażenia (z neutropenią lub bez) lub ewentualnie mechanizmu odpornościowego.

³ Zgłaszano reakcje w miejscu podania, w tym bólu miejscowego, zaczerwienienia, obrzęku i zakrzepicy. Wynacznienie może również prowadzić do miejscowego bólu i zapalenia, które może być ciężkie i prowadzić do powłok, w tym martwicy, szczególnie po podaniu oksaliplatyny w postaci wlewu dożylnego do żyły obwodowej.

⁴ Bardzo częste alergie/reakcje alergiczne występujące głównie w trakcie infuzji, czasami śmiertelne. Częste reakcje alergiczne takie jak wysypka skórna (w szczególności pokrzywka), zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa. Częste reakcje anafilaktyczne, w tym skurcz oskrzeli, uczucie bólu w klatce piersiowej, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie i wstrząs anafilaktyczny.

⁵ w leczeniu raka odbyticy i okrężnicy z przerzutami.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Oxaliplatinum Accord do obrotu raportowano występowanie: drgawek (częstość nieznana).

6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie FDA podano następujące informacje o bezpieczeństwie stosowania oksaliplatyny i kapecytabiny:

- w sierpniu 2012 r. zmieniono amerykańską ulotkę rejestracyjną dla leku: Oxalipatin (oksalipplatyna) w zakresie **ostrzeżeń o występowaniu: reakcji alergicznych**, które są zazwyczaj leczone standardową epinefryną, kortykosteroidami, terapią przeciwhistaminową i wymagają przerwania leczenia (podanie leku jest przeciwwskazane u tych pacjentów) **oraz toksyczności neurologicznej** (zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii), która była obserwowana w badaniach klinicznych (<0,1%) oraz po wprowadzeniu leku do obrotu

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm316345.htm> data dostępu: 21.01.2014 r.

- w lipcu 2012 r. zaktualizowano amerykańską ulotkę rejestracyjną dla leku: Eloxatin (oksalipplatyna) w ramach czego dodano do działań niepożądanych: **skurcze krtani** jako reakcje związane z wlewem/nadwrażliwością, obserwowane w badaniach postmarketingowych, a do ostrzeżeń **reakcje alergiczne oraz zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii**, obejmujące ból głowy, zmiany psychiczne, drgawki, zaburzenia widzenia z rozmyciem do ślepoty, związane z lub bez nadciśnienia. Dodano także informacje o jego zastosowaniu w grupie pacjentów z niewydolnością nerek, że ekspozycja niezwiązanej platyny w ultrafiltracji w osoczu ma tendencję do wzrostu, w związku z czym należy ostrożnie i ściśle monitorować jego podawanie. Natomiast u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek dawka początkowa powinna być zmniejszona.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm287508.htm> data dostępu: 21.01.2014 r.

- w sierpniu 2013 r. dodano ostrzeżenie i wzmocniono zalecenia zawarte w amerykańskiej etykiecie dla produktu leczniczego Xeloda (kapecytabina) dotyczące klinicznie istotnych interakcji leku z warfaryną, które obserwowano w badaniach klinicznych. Postmarketingowe raporty wykazały **klinicznie istotny wzrost czasu protrombinowego i INR u pacjentów, którzy otrzymywali antykoagulanty** w momencie, gdy wprowadzono Xelodę. Chorzy leczeni równocześnie kapecytabiną i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryn powinni mieć częściej monitorowany odpowiedź na antykoagulanty (INR lub czas protrombinowy), w celu dostosowania właściwej dawki antykoagulantu.

Źródło:

<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm172670.htm> data dostępu: 21.01.2014 r.

- kapecytabina jest jednym z chemioterapeutyków, które są związane z występowaniem **odpowiedzi popromiennej** (reakcja zapalna: wysypka z tkliwością, zaczerwienieniem, obrzękiem i owrzodzeniem, w obrębie miejsca wcześniej napromienionego, po podaniu leku).

Źródło: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafetynewsletter/ucm120064.htm> data dostępu: 21.01.2014 r.

- w listopadzie 2000 r. podano, że 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. Chorzy z umiarkowaną niewydolnością nerek mają większe całkowite ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami z prawidłowo funkcjonującymi nerkami. Wzrost występowania działań niepożądanych nie ma negatywnego wpływu na całkowitą korzyść jaką przynosi leczenie produktem Xeloda do czasu utrzymania odpowiedzi na terapię. Jednak zalecane jest obniżenie dawki leku do 75% dawki początkowej. Pacjenci z łagodną niewydolnością nerek, chociaż doświadczali nieco więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych i wyłączenia z leczenia z powodu ich wystąpienia niż pacjenci z normalną pracą nerek, mieli pozytywny stosunek całkowitej korzyści do ryzyka. U tych osób nie jest wymagana modyfikacja dawkowania niniejszego leku.

Źródło:

<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM175769.pdf> data dostępu: 21.01.2014 r.

- w czerwcu 1998 r. poinformowano, że **depresja szpiku kostnego** jest powszechnym działaniem niepożądanym produktu leczniczego Xeloda (kapecytabina) (całkowite występowanie neutropenii: to 26%, trombocytopenii: 24% a anemii (72%).

Źródło:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/WarningLettersandNoticeofViolationLetterstoPharmaceuticalCompanies/UCM168173.pdf> data dostępu: 21.01.2014 r.

Na stronie EMA i URPL odnaleziono następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny:

- w maju 2013 r. zaktualizowano ChPL Xeloda (kapecytabina) w sekcji specjalne ostrzeżenia o komplikacje okulistyczne oraz w sekcji działania niepożądane o występowanie: **tocznia**

rumieniowatego skóry i okulistycznych komplikacji (zaburzenia rogówki, zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki).

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/06/WC500144091.pdf data dostępu 21.01.2014 r.

- w listopadzie 2013 r. dodano do ChPL Xeloda (kapecytabina) w sekcji działania niepożądane występowanie: **ciężkich reakcji skórnych**.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/11/WC500155696.pdf data dostępu 21.01.2014 r.

- w grudniu 2013 r. poinformowano, że podczas leczenia produktem leczniczym Xeloda (kapecytabina) zgłaszano bardzo rzadkie przypadki **ciężkich reakcji skórnych**, takich jak: Zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, część tych przypadków zakończyła się zgonem. Do innych reakcji skórnych występujących po podaniu niniejszego leku należą: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa oraz zapalenie skóry (>10%), wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, miejscowe łuszczenie, przebarwienie skóry, nadwrażliwość na światło, reakcje w okolicach uprzednio napromienianych.

Źródło:

http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/5195/original/20131213_Xeloda_DHPC_SJS_komunikat_final.pdf?1387205655 data dostępu 21.01.2014 r.

- w listopadzie 2012 r. zaktualizowano ChPL Xeloda (kapecytabina) w sekcji dotyczącej dawkowania i ostrzeżeń w zakresie zwiększenia toksyczności u pacjentów z niedoborami dihydropyrimidyno-dehydrogenazy. Natomiast w sekcji działania niepożądane dodano **odpowiedź popromienną**.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/11/WC500135007.pdf data dostępu 21.01.2014 r.

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

Źródło http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/04/WC500104658.pdf data dostępu 21.01.2014 r.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tabela 26. Opinia ekspercka - Prof. M. Krzakowski

	ICD-10	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
oksalipiatyna	C24.1 (nowotwór złośliwy – brodawka większa dwunastnicy Vatera)	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”.	„Finansowanie oksaliplatyny stosowanej w ramach chemioterapii raka brodawki Vatera nie jest uzasadnione, ponieważ wartość wymienionego leku nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań (standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny)”.	„Finansowanie nie jest uzasadnione”.
	C23 (nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego)	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”.	„Finansowanie oksaliplatyny stosowanej w ramach chemioterapii raka pęcherzyka żółciowego i zewnątrzwartrobowych dróg żółciowych nie jest uzasadnione, ponieważ wartość wymienionego leku nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań (standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny)”.	„Finansowanie nie jest uzasadnione”.
	C22.1 (raka przewodów żółciowych wewnątrzwartrobowych)	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”.	„Finansowanie oksaliplatyny stosowanej w ramach chemioterapii wewnątrzwartrobowych dróg żółciowych nie jest uzasadnione, ponieważ wartość wymienionego leku nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań (standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny)”.	„Finansowanie nie jest uzasadnione”.
	C24.9 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – nieokreślone drogi żółciowe)	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”.	„Finansowanie oksaliplatyny stosowanej w ramach chemioterapii nowotworów dróg żółciowych innych niż rak pęcherzyka żółciowego i zewnątrzwartrobowych lub wewnątrzwartrobowych dróg żółciowych oraz nowotworów nieokreślonych nie jest uzasadnione, ponieważ wartość wymienionego leku nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań (standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny)”.	„Finansowanie nie jest uzasadnione”.
kapecytabina	C23 (nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego)	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”.	„Finansowanie kapecytabiny stosowanej w ramach chemioterapii raka pęcherzyka żółciowego nie jest uzasadnione, ponieważ wartość wymienionego leku 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. W przypadku konieczności stosowania fluorouracylu nie ma uzasadnienia zastępowania wymienionego leku kapecytabiną (fluoropirymidyna w postaci doustnej), ponieważ drugi lek w schemacie (gemcytabina) wymaga stosowania dożylnego.”	„Finansowanie nie jest uzasadnione”.
	C24 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych)	„Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”.	„Finansowanie kapecytabiny stosowanej w ramach chemioterapii nowotworów dróg żółciowych innych niż rak pęcherzyka żółciowego i zewnątrzwartrobowych lub wewnątrzwartrobowych dróg żółciowych oraz nowotworów nieokreślonych nie jest uzasadnione, ponieważ wartość wymienionego leku 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. W przypadku konieczności stosowania fluorouracylu nie ma uzasadnienia zastępowania wymienionego leku kapecytabiną (fluoropirymidyna w postaci doustnej), ponieważ drugi lek w schemacie (gemcytabina) wymaga stosowania dożylnego.”	„Finansowanie nie jest uzasadnione”.

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenia dotyczą przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej:

- 3) oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanym do kodu ICD-10:
 - e) C24.1 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych - brodawka większa dwunastnicy Vatera,
 - f) C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego,
 - g) C22.1 – rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych,
 - h) C24.9 – nowotwór złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone,
- 4) kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanym do kodu ICD-10:
 - c) C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego,
 - d) C24 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych,

Tryb zleceń: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

ICD-10: C22.1 – rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych,
C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego,
C24 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych,
C24.1 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych - brodawka większa dwunastnicy Vatera,
C24.9 – nowotwór złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone,

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 okolicę 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%).

Wśród raków pęcherzyka żółciowego pod względem lokalizacji wyróżnia się raka dna (60%), trzonu (30%) i szyi (10%).

Do raków okolicy głowy trzustki należą: gruczolakoraki dwunastnicy rozwijające się w okolicy brodawki Vatera, gruczolakoraki z nabłonka dróg żółciowych końcowego odcinka przewodu żółciowego wspólnego, gruczolakoraki przewodowe trzustki końcowego odcinka przewodu Wirsunga, nowotwory neuroendokrynne ściany dwunastnicy (typowo gastrinoma). Większość guzów brodawki Vatera stanowią raki. Nierzadko spotkać można także gruczolakoraki oraz inne nowotwory niezłośliwe i złośliwe.

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%. Rak pęcherzyka żółciowego stanowi 80-95% raków dróg żółciowych.

Do objawów raka dróg żółciowych należy: żółtaczką cholestatyczną (90%), świąd skóry (66%), dyskomfort i ból brzucha (30-50%), zmniejszenie masy ciała (30-50%), powiększenie wątroby (25-40%), gorączka (20%), wyczuwalny przez powłoki guz w prawej okolicy podżebrowej (10%), powiększony twardy, niebolesny pęcherzyk żółciowy (objaw Courvoisiera). Dominującym objawem raka dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych jest ból brzucha. Objawy raka pęcherzyka żółciowego są niecharakterystyczne. Należą do nich: ból w okolicy podżebrowej prawej (tępy, promieniujący w prawą stronę do kręgosłupa i okolicy międzyłopatkowej), żółtaczką i świąd (30-60%), nudności i wymioty, utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała, guz wyczuwalny w prawym górnym kwadracie brzucha. Objawy raka okolicy głowy trzustki są podobne do tych występujących w raku dróg żółciowych. Jednak pojawiają się one wcześniej (żółtaczką) i nie mają tak złego znaczenia rokowniczego.

Leczenie raka dróg żółciowych opiera się na:

- leczeniu chirurgicznym (metoda z wyboru), która daje szansę na długi czas przeżycia. W przypadku raka wewnątrzwątrobowego resekcja obejmuje wątrobę z dużym marginesem zdrowej tkanki (hemihepatektomia).
- radioterapii i chemioterapii, mimo, że nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia chorych w wyniku zastosowania terapii uzupełniającej, niektóre ośrodki stosują radioterapię i chemioterapię: fuorouracylem w skojarzeniu z metotreksatem, folianem wapnia, cisplatyną, mitomycyną C i interferonem α . Według ostatnich doniesień najlepsze efekty daje leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną lub oksaliplatyną.
- leczeniu paliatywnym, które poprawia jakość życia chorego i łagodzi objawy, np. poprzez drenaż dróg żółciowych z wprowadzeniem protezy metodą endoskopową (ECPW), drenaż przez skórny lub drenaż operacyjny, leki przeciwbólowe.

Leczenie raka pęcherzyka żółciowego opiera się na:

- leczeniu chirurgicznym (metoda z wyboru), którego intencją jest wyleczenie. Zabieg radykalny jest możliwy tylko we wczesnej fazie choroby. W przypadku ograniczonego nacieku wątroby możliwe jest wykonanie częściowej resekcji wątroby i węzłów chłonnych. Naciekanie otaczających tkanek i węzłów chłonnych, jeżeli jest to możliwe, wymaga pankreatoduodenektomii lub resekcji wielonarządowej.
- leczeniu paliatywnym poprzez drenaż dróg żółciowych metodą endoskopową z założeniem protezy.

Leczenie raka okolicy głowy trzustki w przypadku niewielkich zmian może polegać na terapii endoskopowej (polipektomia, ampulektomia) albo wycięciu miejscowym przez duodenotomię. W pozostałych przypadkach leczenia opiera się na pankreatoduodenektomii. W sytuacjach nieresekcyjnego nowotworu prowadzi się leczenie paliatywne: endoskopowa papilomia i drenaż dróg żółciowych z zastosowaniem protezy albo drenażu przeskrórnego.

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.

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

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.

Bezpieczeństwo stosowania

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, kardi toksyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania leku Oxaliplatinum Accord (oksalipatyna) 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 oksaliplatyny i kapecytabina:

- zmiana ulotki dla leku Oxalipatin (oksalipatyna) w zakresie ostrzeżeń o występowaniu: reakcji alergicznych oraz toksyczności neurologicznej (2012 r.)
- aktualizacja ulotki dla leku Eloxatin (oksalipatyna) 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 dihidropirymidyno-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.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Wytyczne amerykańskie NCCN z 2013 roku zalecają zarówno kapecytabinę jak i oksaliplatynę w leczeniu raków dróg żółciowych. Wytyczne europejskie ESMO z 2011 zalecają jedynie oksaliplatynę w leczeniu raków dróg żółciowych, natomiast polskie wytyczne PTOK z 2013 nie odnoszą się do zastosowania kapecytabiny i oksaliplatyny 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.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ, kapecytabina w rozpoznaniach C23 i C24 oraz oksaliplatyna 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.

8. Piśmiennictwo

AOTM 2010	Król ZJ (red.). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Agencja Oceny Technologii Medycznych Warszawa, kwiecień 2009.
ChPL Gemcit	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcit, Gemcit, 38 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
ChPL Cisplatin Ebewe	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin-Ebewe, 0,5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
ChPL Oxaliplatinum Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatinum Accord, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
ChPL Xeloda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeloda 150 mg tabletki powlekane, 500 mg tabletki powlekane.
EMA	Strona internetowa European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/
ESMO 2011	Eckel F et al. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 2011, 22 (Supplement 6): vi40–vi44.
FDA	Strona internetowa Food and Drug Administration http://www.fda.gov/
Kornek 2004	Kornek, G. V.; Schuell, B.; Laengle, F.; Gruenberger, T.; Penz, M.; Karall, K.; Depisch, D.; Lang, F.; Scheithauer, W. Mitomycin C in Combination With Capecitabine or Biweekly High-Dose Gemcitabine in Patients With Advanced Biliary Tract Cancer: a Randomised Phase II Trial. <i>Ann. Oncol</i> 2004, 15, 478-483.
Lee 2012	Lee, J.; Park, S. H.; Chang, H. M.; Kim, J. S.; Choi, H. J.; Lee, M. A.; Jang, J. S.; Jeung, H. C.; Kang, J. H.; Lee, H. W.; Shin, D. B.; Kang, H. J.; Sun, J. M.; Park, J. O.; Park, Y. S.; Kang, W. K.; Lim, H. Y. Gemcitabine and Oxaliplatin With or Without Erlotinib in Advanced Biliary-Tract Cancer: a Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Study. <i>Lancet Oncol</i> 2012, 13, 181-188
MZ 2013	OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.
NCCN 2013	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers. Version 2.2013
PTOK 2013	Krzakowski M, Warzocha K (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych . PTOK 2013. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_04_Nowotwory%20ukladu%20pokarmowego.pdf [dostęp: 22.01.2014r.]
PTOK 2013b	Krzakowski M, Warzocha K (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych . PTOK 2013. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_12_Nowotwory%20o%20nieznanym%20umiejscowieniu.pdf [dostęp: 22.01.2014r.]
Szczeklik 2013	Daniel P., Małeczka-Panas E., Choroby pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych. Nowotwór pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2013, str. 1031-1035
URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://www.urpl.gov.pl/
WHO	Strona internetowa World Health Organisation – ATC/DDD Index 2014 http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania w medycznych bazach bibliograficznych

Kapecytabina

PUBMED

Search	Query	Items found
#46	Search #23 and #31 and #45	151
#45	Search #36 or #38 or #42 or #44	6757289
#44	Search (((((trial[Title/Abstract]) OR study[Title/Abstract]) OR systematic review[Title/Abstract]) OR metaanalysis[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Title/Abstract])	4920965
#42	Search "Meta-Analysis" [Publication Type]	42972
#38	Search "Review" [Publication Type]	1821036
#36	Search "Clinical Trial" [Publication Type]	733980
#31	Search #29 OR #30	256479
#30	Search "Biliary Tract Neoplasms"[Mesh]	20838
#29	Search ((((((gallbladder[Title/Abstract]) OR gall[Title/Abstract]) OR cholecyst[Title/Abstract]) OR bile[Title/Abstract]) OR biliary[Title/Abstract]) OR duct*[Title/Abstract]) OR hepatopancreatic[Title/Abstract]) OR sphincter[Title/Abstract]	250172
#23	Search #21 or #22	3960
#22	Search "capecitabine" [Supplementary Concept] OR "capecitabine-irinotecan combination" [Supplementary Concept] OR "XELOX" [Supplementary Concept] OR "ECarboX protocol" [Supplementary Concept]	2672
#21	Search capecitabine[Title/Abstract] OR gemcap[Title/Abstract] OR xelox[Title/Abstract] OR capox[Title/Abstract] OR ecarbox[Title/Abstract] OR bxeliri[Title/Abstract]	3490

COCHRANE LIBRARY

#1	capecitabine or gemcap or xelox or capox or ecarbox or bxeliri:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	560
#2	gallbladder or gall or cholecyst or bile or biliary or duct* or hepatopancreatic or sphincter:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6997
#3	MeSH descriptor: [Biliary Tract Neoplasms] explode all trees	228
#4	#2 or #3	6997
#5	#1 and #4	7

EMBASE (via OVID)

# ▲	Searches	Results
1	(capecitabine or gemcap or xelox or capox or ecarbox or bxeliri).ti,ab,kw.	6693
2	exp capecitabine plus oxaliplatin/ or exp capecitabine/	16136
3	1 or 2	16733
4	(gallbladder or gall or cholecyst or bile or biliary or duct\$ or hepatopancreatic or sphincter:).ti,ab,kw.	235853
5	exp gal bladder cancer/	5535
6	4 or 5	236683
7	exp "systematic review"/	68425
8	meta analysis/	78922
9	exp clinical trial/	959226
10	(trial or study or systematic review or metaanalysis or meta-analysis).ti.	987293
11	7 or 8 or 9 or 10	1750857
12	3 and 6 and 11	334

13	limit 12 to (human and (english or polish))	279
----	---	-----

Oksaliplatyna

PUBMED

Search	Query	Items found
#50	Search #41 and #44 and #49	106
#49	Search #45 or #46 or #47 or #48	6761240
#48	Search (((((trial[Title/Abstract]) OR study[Title/Abstract]) OR systematic review[Title/Abstract]) OR metaanalysis[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Title/Abstract])	4924204
#47	Search "Meta-Analysis" [Publication Type]	43022
#46	Search "Review" [Publication Type]	1821868
#45	Search "Clinical Trial" [Publication Type]	734232
#44	Search #42 or #43	237660
#43	Search "Biliary Tract Neoplasms"[Mesh]	20850
#42	Search (((((((((gallbladder[Title/Abstract]) OR gall[Title/Abstract]) OR cholecyst[Title/Abstract]) OR bile[Title/Abstract]) OR biliary[Title/Abstract]) OR duct*[Title/Abstract]) OR hepatopancreatic[Title/Abstract]) OR vater[Title/Abstract]) OR cholangiocellular[Title/Abstract]) OR cholangiocarcinoma[Title/Abstract])	233679
#41	Search #38 or #40	8126
#40	Search "oxaliplatin" [Supplementary Concept] OR "gemcitabine-oxaliplatin regimen" [Supplementary Concept] OR "XELOX" [Supplementary Concept] OR "FOLFOXIRI protocol" [Supplementary Concept] OR "GOLF protocol" [Supplementary Concept] OR "FUFOX regimen" [Supplementary Concept] OR "IROX protocol" [Supplementary Concept] OR "DHAOX protocol" [Supplementary Concept] OR "Folfox protocol" [Supplementary Concept] OR "OXAC protocol" [Supplementary Concept]	4378
#38	Search ((((((((((oxaliplatin[Title/Abstract]) OR capox[Title/Abstract]) OR eox[Title/Abstract]) OR folfox[Title/Abstract]) OR xelox[Title/Abstract]) OR oxac[Title/Abstract]) OR dhaox[Title/Abstract]) OR irox[Title/Abstract]) OR folfirinox[Title/Abstract]) OR oxmdg[Title/Abstract]) OR folfoxiri[Title/Abstract]) OR golf[Title/Abstract]) OR fufox[Title/Abstract]	7303

EMBASE (via OVID)

# ▲	Searches	Results
1	(oxaliplatin or folfox or xelox or capox or folfirinox or oxmdg or eox or folfoxiri or golf or fufox or irox or dhaox or oxac).ti,ab,kw.	11831
2	exp oxaliplatin/ or exp capecitabine plus oxaliplatin/	20061
3	1 or 2	23227
4	(gallbladder or gall or cholecyst or bile or biliary or duct\$ or hepatopancreatic or vater or cholangiocellular or cholangiocarcinoma).ti,ab,kw.	215456
5	exp gal bladder cancer/	5535
6	4 or 5	216279
7	exp "systematic review"/	68425
8	meta analysis/	78922
9	exp clinical trial/	959226
10	(trial or study or systematic review or metaanalysis or meta-analysis).ti.	987293
11	7 or 8 or 9 or 10	1750857
12	3 and 6 and 11	264
13	limit 12 to (human and (english or polish))	229

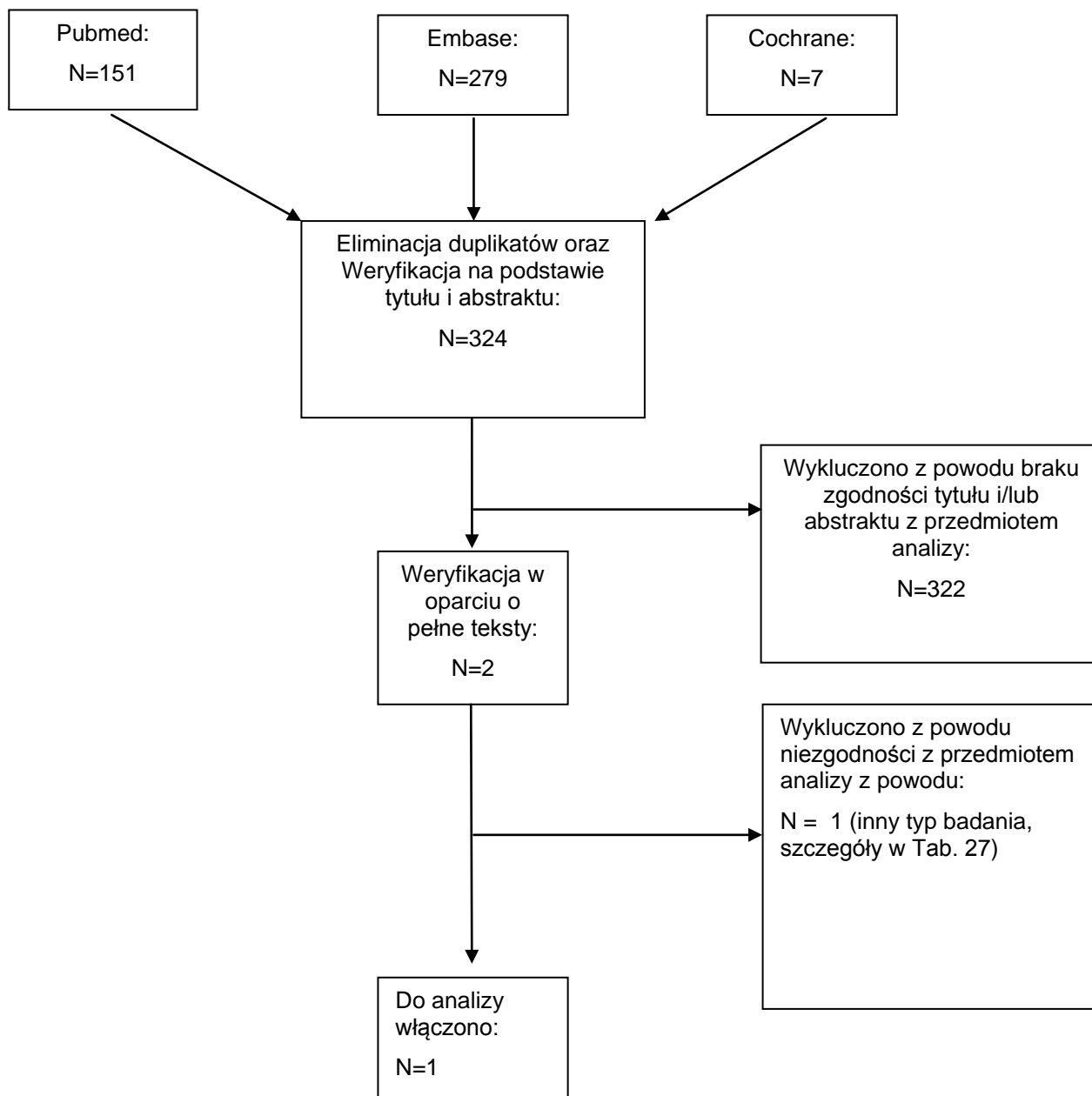
COCHRANE LIBRARY

#1 oxaliplatin or folfox or xelox or capox or folfirinox or oxmdg or eox or folfoxiri or golf or fufox or irox or dhaox or oxac:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 781

#2 gallbladder or gall or cholecyst or bile or biliary or duct* or hepatopancreatic or vater or cholangiocellular or cholangiocarcinoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5882
#3 MeSH descriptor: [Biliary Tract Neoplasms] explode all trees 228
#4 #2 or #3 5882
#5 #1 and #4 14

9.2. Schematy selekcji badań

Schemat selekcji badań dla kapecytabiny



Schemat selekcji badań dla oksaliplatyny

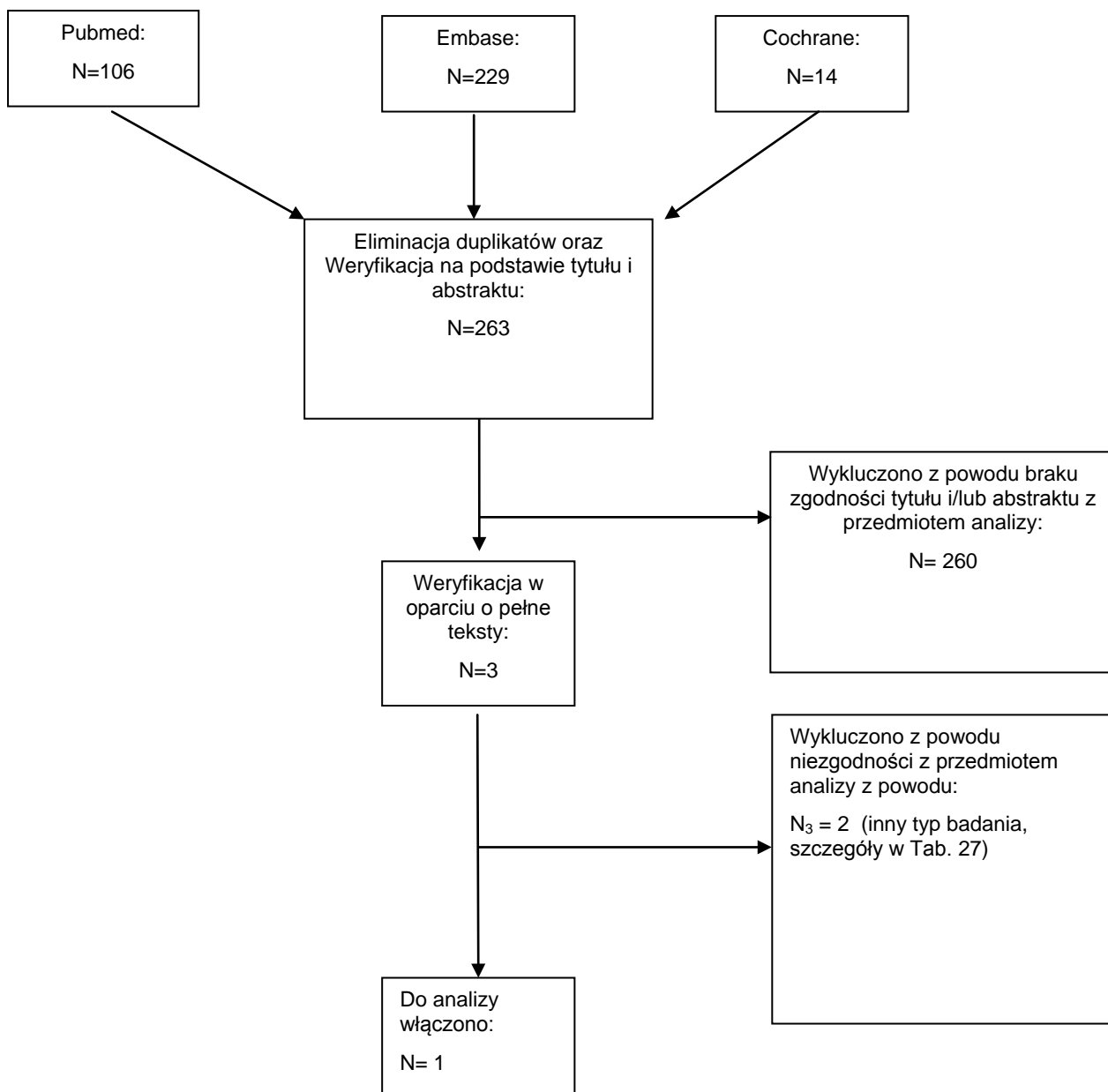


Tabela 27. Lista badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z powodem ich wykluczenia

Lp	Referencja	Powód wykluczenia
kapecytabina		
1	Dingle, B. H.; Rumble, R. B.; Brouwers, M. C. The Role of Gemcitabine in the Treatment of Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer: a Systematic Review. <i>Can. J Gastroenterol.</i> 2005, 19, 711-716.	Do przeglądu włączono ty ko jedno badanie II fazy dotyczące kapecytabiny. Przegląd wykluczono z niniejszej analizy, ponieważ odnaleziono badanie RCT II fazy.
oksalipiatyna		
1	Dingle, B. H.; Rumble, R. B.; Brouwers, M. C. The Role of Gemcitabine in the Treatment of Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer: a Systematic Review. <i>Can. J Gastroenterol.</i> 2005, 19, 711-716.	Do przeglądu włączono ty ko jedno badanie II fazy dotyczące oksaliplatyny. Przegląd wykluczono z niniejszej analizy, ponieważ odnaleziono badanie RCT III fazy.
2	Yang, R.; Wang, B.; Chen, Y. J.; Li, H. B.; Hu, J. B.; Zou, S. Q. Efficacy of Gemcitabine Plus Platinum Agents for Biliary Tract Cancers: a Meta-Analysis. <i>Anticancer Drugs</i> 2013, 24, 871-877.	Do przeglądu włączono ty ko jedno badanie RCT II fazy dotyczące oksaliplatyny. Przegląd wykluczono z niniejszej analizy, ponieważ odnaleziono badanie RCT III fazy.

Tabela 28. Substancje czynne finansowane w ramach katalogu chemioterapii w rozpoznaniach ICD-10: C22.1; C23;C24;C24.1;C24.9*

lp	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
1.		Carbomedac, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,46
2.		Carbomedac, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	41,9	44	43,37
3.		Carbomedac, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16
4.		Carbomedac, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	193,32	202,99	173,47
5.		Carbomedac, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5
6.		Carboplatin - Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,68	23,81	14,46
7.		Carboplatin - Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	43,37
8.		Carboplatin - Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039	1005.0, Carboplatinum	140,4	147,42	130,1
9.		Carboplatin - Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	173,47
10.		Carboplatin - Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5
11.		Carboplatin Accord, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990776726	1005.0, Carboplatinum	15,66	16,44	14,46
12.		Carboplatin Accord, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	46,99	49,34	43,37
13.		Carboplatin Accord, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	123,9	130,1	130,1
14.		Carboplatin Actavis, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371	1005.0, Carboplatinum	149,43	156,9	130,1
15.		Carboplatin Actavis, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388	1005.0, Carboplatinum	17,46	18,33	14,46
16.		Carboplatin Actavis, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,36	43,37
17.		Carboplatin Actavis, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401	1005.0, Carboplatinum	199,24	209,2	173,47
18.		Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzy., 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	14,46
19.		Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzy., 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	43,37
20.	Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzy., 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,4	107,4
21.		Cisplatin - Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48
22.		Cisplatin - Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	22,68
23.		Cisplatin - Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	39,69
24.		Cisplatin Teva, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07
25.		Cisplatin Teva, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29
26.		Cisplatin Teva, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	70,88	70,88
27.		Cisplatinum Accord, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07
28.		Cisplatinum Accord, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29
29.	Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31	70,31
30.		Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15
31.		Endoxan, proszek do sporz. roztw.do wstrzy., 200mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31
32.	Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporz. roztw.do wstrzy., 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71
33.		DACARBAZIN TEVA, proszek do sporz. roztw. do wstrzy. i infuzji, 100mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76
34.		DACARBAZIN TEVA, proszek do sporz. roztw. do wstrzy. i infuzji, 200mg	10 fiol.	5909990467020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52
35.		Detimedac 100 mg, proszek do sporz. roztw.do wstrzy. lub infuzji, 100mg	10 fiol. po 100mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76
36.		Detimedac 1000 mg, proszek do sporz. roztw.do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000mg	5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76
37.		Detimedac 200 mg, proszek do sporz. roztw.do wstrzy. lub infuzji, 200mg	10 fiol. po 200mg	5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52
38.	Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporz. roztw.do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	77,5	81,38	81,38
39.		Adriblastina PFS, roztwór do wstrzy., 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07
40.		Adriblastina PFS, roztwór do wstrzy., 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56
41.		Adriblastina R.D., proszek i rozp. do sporz. roztw.do wstrzy., 10 mg	1 fiol.liof. (+5 ml r)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07
42.		Adriblastina R.D., proszek do sporz. roztw.do wstrzy., 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56
43.		BIORUBINA , roztwór do wstrzy. i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,41	9,07
44.	Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07

we wskazaniu wg ICD-10: C22.1, C23, C24, C24.1, C24.9

45.		Doxorubicin - Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	45,36
46.		Doxorubicin - Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	90,72
47.		Doxorubicin - Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	181,44
48.		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	9,07
49.		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	18,14
50.		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82
51.		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86
52.		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15
53.		Doxorubicinum Accord, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	38,57
54.		Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. **	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4512,19	4512,19
55.		Caelyx, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8
56.		Etoposid - Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	11,34
57.		Etoposid - Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	21,6	22,68	22,68
58.		Etoposid - Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	43,2	45,36	45,36
59.	Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	86,4	90,72	90,72
60.		5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzy. i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98
61.		5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzy. i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3
62.		5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzy. i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	5909990450657	1018.0, Fluorouracilum	18,21	19,12	19,12
63.		Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzy., 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3
64.		Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzy., 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94
65.		Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzy., 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019	1018.0, Fluorouracilum	72,85	76,49	76,49
66.		Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzy. lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	1018.0, Fluorouracilum	3,53	3,71	3,71
67.		Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzy. lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	1018.0, Fluorouracilum	7,34	7,71	7,71
68.		Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzy. lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	1018.0, Fluorouracilum	14,15	14,86	14,86
69.	Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzy. lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	1018.0, Fluorouracilum	70,25	73,76	73,76
70.		GEMCIT, proszek do sporz. roztw.do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41
71.		GEMCIT, proszek do sporz. roztw.do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	72,36	75,98	75,98
72.		GEMCIT, proszek do sporz. roztw.do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	140,4	147,42	147,42
73.		Gembin, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	179,03	104,33
74.		Gembin, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	1020.0, Gemcitabinum	36,78	38,62	20,87
75.		Gembin, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	1020.0, Gemcitabinum	372,6	391,23	208,66
76.		Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporz. roztw.do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	1020.0, Gemcitabinum	20,74	21,78	20,87
77.		Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporz. roztw.do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	1020.0, Gemcitabinum	64,1	67,31	67,31
78.		Gemcitabinum Accord, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 100mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	1020.0, Gemcitabinum	19,87	20,86	20,86
79.		Gemcitabinum Accord, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 100mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	99,36	104,33	104,33
80.		Gemcitabinum Accord, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 100mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	198,72	208,66	208,66
81.		Gemliiquid, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87
82.		Gemliiquid, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33
83.		Gemsol, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87
84.		Gemsol, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33
85.	Gemcitabinum	Gemsol, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	378	396,9	208,66
86.		Holoxan, proszek do sporz. roztw.do wstrzy., 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44
87.		Holoxan, proszek do sporz. roztw.do wstrzy., 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5
88.		Campto, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 20 mg/ml	1fiol.a15ml(propyl.)	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	2064,26
89.	hydrochloridum	Campto, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 20 mg/ml	1fiol.a 2 ml(propyl.)	5909990645176	1025.0, Irinotecanum	237,39	249,26	249,26

we wskazaniu wg ICD-10: C22.1, C23, C24, C24.1, C24.9

90.	trihydricum	Campto, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 20 mg/ml	1fiol.a 5 ml(propyl.)	5909990645183	1025.0, Irinotecanum	651,02	683,57	683,57
91.		Irinotecan Accord, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059	1025.0, Irinotecanum	20,44	21,46	21,46
92.		Irinotecan Accord, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066	1025.0, Irinotecanum	47,19	49,55	49,55
93.		Irinotecan Hospira, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869	1025.0, Irinotecanum	34,56	36,29	36,29
94.		Irinotecan Hospira, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876	1025.0, Irinotecanum	64,8	68,04	68,04
95.		Irinotecan medac, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990766482	1025.0, Irinotecanum	37,8	39,69	39,69
96.		Irinotecan medac, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990766499	1025.0, Irinotecanum	75,6	79,38	79,38
97.		Irinotecan medac, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990766505	1025.0, Irinotecanum	189	198,45	198,45
98.		Irinotecan-Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 40 mg	1 fiol.a 2 ml	5909990871056	1025.0, Irinotecanum	36,18	37,99	37,99
99.		Irinotecan-Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990871087	1025.0, Irinotecanum	81	85,05	85,05
100.		Irinotecan-Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 7,5 ml	5909990871124	1025.0, Irinotecanum	129,6	136,08	136,08
101.		Irinotecan-Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990871155	1025.0, Irinotecanum	253,8	266,49	266,49
102.		Irinotecan-Ebewe, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871162	1025.0, Irinotecanum	426,6	447,93	447,93
103.		Mitomycin C Kyowa, proszek do sporz. roztw.do wstrzy., 10 mg	1 fiol.	5909990098118	1029.0, Mitomycinum	62,1	65,21	63,28
104.	Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporz. roztw.do wstrzy., 20 mg	1 fiol.	5909990098217	1029.0, Mitomycinum	120,53	126,56	126,56
105.	Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozp. do sporz. roztw. do wstrzy., 5 mg	10fiol.s.subs.(+roz.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8
106.		Vincristin-Richter, proszek i rozp. do sporz. roztw.do wstrzy., 1 mg	1 fiol.s.subs.(+roz.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16
107.		Vincristine Teva, roztwór do wstrzy., 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,5	27,5
108.	Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzy., 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,71	132	132
109.		Navelbine, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	648	680,4	612,36
110.		Navelbine, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	2916	3061,8	3061,8
111.		Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32
112.		Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	274,97
113.		Navirel, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	745,2	782,46	612,36
114.		Navirel, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1490,4	1564,92	1564,92
115.		Neocitec, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	64,8	68,04	61,24
116.	Vinorelbinum	Neocitec, koncen. do sporz. roztw. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	291,6	306,18	306,18

* Irinotecani hydrochloridum trihydricum finansowany jest tylko w rozpoznaniu C22.1 natomiast Gemcitabinum w rozpoznaniach C22.1 oraz C23.

** 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)

Dodatkowo odnaleziono informacje na temat finansowania substancji czynnej temozolomidum w rozpoznaniu C22.1 w ramach „leczenia nowotworów u dzieci we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego”.

Tabela 29. Produkty lecznicze zawierające substancje czynną temozolomidum.

lp	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
1.		TEMOSTAD, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909990805082		27	28,35	28,35
2.		TEMOSTAD, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909990805105		108	113,4	113,4
3.		TEMOSTAD, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909990805136		518,4	544,32	544,32
4.		TEMOSTAD, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909990805150		756	793,8	793,8
5.		TEMOSTAD, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909990805174		972	1020,6	1020,6
6.		TEMOSTAD, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909990805198		1447,2	1519,56	1519,56
7.		Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672158		218,16	229,07	150,82
8.		Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672172		1090,8	1145,34	754,11
9.		Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672196		2727	2863,35	1885,28
10.		Temodal, kaps. twarde, 0,14 g	5 kaps. (saszet.)	5909990672219		1527,12	1603,48	1055,75
11.	Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672233		1963,44	2061,61	1357,4
12.		Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990716999	1080.0, Temozolomidum	54,54	57,27	37,71

13.	Temomedac, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	4037353009967	35,91	37,71	37,71
14.	Temomedac, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	4037353009974	143,64	150,82	150,82
15.	Temomedac, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	4037353009981	718,2	754,11	754,11
16.	Temomedac, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	4037353009998	1005,48	1055,75	1055,75
17.	Temomedac, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	4037353010000	1292,76	1357,4	1357,4
18.	Temomedac, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	4037353010017	1795,5	1885,28	1885,28
19.	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909991061258	24,84	26,08	26,08
20.	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909991061265	99,36	104,33	104,33
21.	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909991061272	496,8	521,64	521,64
22.	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909991061289	695,52	730,3	730,3
23.	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909991061296	894,24	938,95	938,95
24.	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991061302	1242	1304,1	1304,1
25.	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 5 mg	but. (5 szt.)	5909991054687	35,91	37,71	37,71
26.	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	but. (5 szt.)	5909991054724	143,64	150,82	150,82
27.	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 100 mg	but. (5 szt.)	5909991054823	718,2	754,11	754,11
28.	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 140 mg	but. (5 szt.)	5909991054922	1005,48	1055,75	1055,75
29.	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 180 mg	but. (5 szt.)	5909991054953	1292,76	1357,4	1357,4
30.	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 250 mg	but. (5 szt.)	5909991055004	1795,5	1885,28	1885,28
31.	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	5909990744701	35,91	37,71	37,71
32.	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	5909990744725	143,64	150,82	150,82
33.	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	5909990744749	718,2	754,11	754,11
34.	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	5909990744763	1005,48	1055,75	1055,75
35.	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	5909990744787	1292,76	1357,4	1357,4
36.	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	5909990746057	1795,5	1885,28	1885,28