



Rekomendacja nr 97/2014

z dnia 28 marca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie kapecytabiny, we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C64 (nowotwory złośliwe nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie kapecytabiny, we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C64 (nowotwory złośliwe nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C64 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Nie znaleziono przekonujących dowodów naukowych dokumentujących skuteczność działania kapecytabiny we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C64. Kapecytabina rzadko jest stosowana w monoterapii, ponadto najczęściej w kolejnych liniach leczenia. Badania dotyczące stosowania kapecytabiny w monoterapii dotyczyły chorych o niskim indeksie prognostycznym i przy braku odpowiednich grup kontrolnych. Uzyskiwano obiecujące wyniki leczenia kapecytabiną w terapiach skojarzonych, zwłaszcza z gemcytabiną, ale jest to postępowanie znacznie bardziej kosztochłonne w porównaniu z innymi schematami terapeutycznymi z wykorzystaniem komparatorów dla kapecytabiny. Refundacja rozpatrywanej technologii we wskazaniu C64 nie znajduje również uzasadnienia w opinii eksperta. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania kapecytabiny w leczeniu raka nerki. Nie odnaleziono również dokumentów świadczących o refundacji kapecytabiny w leczeniu raka nerki w innych krajach.

Przedmiot wniosku

Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, w tym kapecytabiny, we wskazaniu określonym



kodeksem ICD-10: C64 (nowotwory złośliwe nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej), wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki.

RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej po 40. r.ż., a średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi ok. 60 lat. Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób/rok) na nowotwory złośliwe nerki (ICD-10: C64) w 2011 r. w Polsce wyniósł 9,8 dla mężczyzn i 5,1 dla kobiet. Odnotowano 4515 nowe zachorowania (2702 u mężczyzn i 1813 u kobiet) i 2534 zgonów (odpowiednio, 1546 i 988) spowodowanych RCC. Standaryzowany współczynnik umieralności miał wartość, odpowiednio, 5,2 i 2,2 (KRN 2011).

Etiologia jest nieznana. Rolę odgrywają zarówno zaburzenia genetyczne, jak i czynniki nabyte.

Klasyfikacja WHO wyróżnia 3 główne typy histologiczne raka nerki: typ jasnokomórkowy (80–90% przypadków), typ brodawkowaty (10–15% przypadków), typ chromofobny (4–5% przypadków). Typ brodawkowaty obejmuje dodatkowo 2 podtypy — podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2. Rzadsze (< 1%) typy RCC obejmują raka z kanalików zbiorczych i raka rdzeniastego. Różnicowanie mięsakowate nie stanowi odrębnego typu histologicznego, ale może towarzyszyć wymienionym rodzajom RCC.

Klasyczne objawy guza nerki (triada Virchowa): guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej, krwimocz, współwystępują obecnie tylko u <5% chorych, zwykle w stadium zaawansowanym.

Objawy podmiotowe obejmują: krwimocz – zwykle występuje okresowo i nie towarzyszy mu ból, mogą być obecne cylindryczne skrzepy, objawy ogólne – zmniejszenie masy ciała i osłabienie, okresowa gorączka z nocnymi potami. Do objawów przedmiotowych zalicza się: guz w jamie brzusznej, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych spowodowane przez przerzuty, obrzęk kończyn dolnych i żyłki powrózka nasiennej (zwykle po lewej stronie) wskutek masywnego zajęcia węzłów chłonnych zaotrzewnowych oraz (rzadziej) bezpośredniego naciekania naczyń żylnych, wyniszczenie (w zaawansowanej chorobie), nadciśnienie tętnicze (związane z wydzielaniem reniny przez komórki rakowe).

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę postępowania u chorych na RCC. Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji. Leczenie systemowe RCC można podejmować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej, bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych.

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne [m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, vascular endothelial growth factor), czynnik aktywowany niedotlenieniem (HIF, hypoxia inducible factor) - nie mają na razie znaczenia praktycznego].

5 lat przeżywa ok. 60% chorych, ale tylko <20% z przerzutami.

W badaniu EURO-CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia

zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001–2002 wyniósł: I — 80,9%; II — 73,7%; III — 53,3%; IV — 8,2%.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoxycznosci karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoxycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyrydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.

Oryginalny produkt leczniczy zawierający kapecytabinę – Xeloda, został zarejestrowany w procedurze centralnej w 2001 roku. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jest wskazany do stosowania w:

- leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Duke'a),
- leczeniu chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami
- leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny,
- w skojarzeniu z docetakselem (patrz punkt 5.1) wskazany jest w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoxycznego. Przebyte leczenie cytotoxyczne 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.

Produkty lecznicze zawierające kapecytabinę znajdują się na wykazach leków refundowanych, w katalogu chemioterapii, jednak przypisane im kody ICD-10 nie obejmują kodu C64. Chemioterapia kapecytabiną jest finansowana ze środków publicznych w zakresie takich wskazań, jak: nowotwór złośliwy żołądka, nowotwór złośliwy jelita grubego, nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-obdymniczego, nowotwór złośliwy odbytnicy, nowotwór złośliwy sutka. Kapecytabina w skojarzeniu z lapatynibem jest również finansowana w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, w uogólnionej postaci raka piersi.

Kapecytabina w raku nerki jest finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ, w 2012 r. nie wpłynął wniosek na reaziację przedmiotowego świadczenia, zaś w 2013 r., na 2 wnioski zrealizowano 2 świadczenia na łączną kwotę 9 171,39 PLN.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, leczenie przerzutowego RCC zależy od czynników prognostycznych oraz linii leczenia RCC. Do podstawowych interwencji należą: immunoterapia (IL-2, IFN- α) oraz terapia celowana (TKI, inhibitory kinazy serynowo-treoninowej, bewacizumab – przeciwciało monoklonalne). Chemioterapia ma niewielkie znaczenie; jedynie dwie rekomendacje (NCCN i PUO) wspominają o możliwości zastosowania skojarzonej chemioterapii w określonych typach raka nerki: NCCN mówi o możliwości zastosowania doksorubicyny w skojarzeniu z gemcytabiną lub kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną, w przypadku mRCC z różnicowaniem mięsakowatym (leczenie kolejnej linii, 3 kategorii), PUO: w przypadku mRCC z różnicowaniem mięsakowatym lub raka z kanalików zbiorczych może mieć zastosowanie doksorubicyna w skojarzeniu z gemcytabiną.

W ramach katalogu chemioterapii, ze środków publicznych są w Polsce refundowane: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum – C64.9 Nephroblastoma (guz Wilmsa), interferon alfa, interferonum alfa-2a, interferonum alfa-2b, temozolomidum, thiotepum, topotecanum i.v., vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum. Ponadto w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki” refundowane są: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus.

Zgodnie z opinią eksperta: „Chemioterapia nie ma zastosowania u większości chorych z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego. Wyjątek stanowią chorzy z rozpoznaniem raka z kanalików zbiorczych i raka z różnicowaniem mięsakowatym, u których chemioterapia w stadium zaawansowanym może być rozważana (najczęściej – doksorubicyna i gemcytabina)”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Analiza efektywności klinicznej została przygotowana w oparciu o systematyczne przeszukanie literatury.

Odnaleziono 1 systematyczne opracowanie wtórne (*Buti 2013*), którego celem była ocena efektywności klinicznej chemioterapii, w tym kapecytabiny u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Do przeglądu włączono 46 badań klinicznych, głównie II fazy, obejmujących różne schematy chemioterapii stosowane w I, II lub III linii u pacjentów w przerzutowym stadium choroby. 16 badań dotyczyło kapecytabiny, w tym stosowanej w monoterapii, w skojarzeniu z gemcytabiną, immunoterapią lub terapią celowaną. Autorzy przeglądu wnioskują, iż chemioterapia może wykazywać obiecującą aktywność przeciwnowotworową w niektórych przypadkach przerzutowego RCC, zwłaszcza w RCC mięsakowatym lub wysoko progresywnej choroby oraz po niepowodzeniu terapii celowanych i immunoterapii. Interesujące wyniki uzyskano dla leczenia skojarzonego doksorubicyna + gemcytabina lub gemcytabina + kapecytabina.

Jako uzupełnienie przeglądu *Buti 2013* do analizy klinicznej włączono dodatkowo 6 badań pierwotnych obejmujących polichemioterapię, chemioimmunoterapię oraz skojarzenie z terapią celowaną.

Skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii kapecytabiną w leczeniu przerzutowego raka nerki oceniano w 3 badaniach II fazy, które charakteryzowały się brakiem referencyjnej grupy kontrolnej i małą liczebnością próby. Dwa badania dotyczyły pacjentów z rakiem jasnokomórkowym, którzy otrzymali terapię kapecytabiną w II lub III linii leczenia. W pierwszym badaniu mediana TTP i OS dla monoterapii kapecytabiną w II i III linii leczenia wyniosły odpowiednio 6,5 i 11,5 miesięcy oraz 5 i 14,5 miesięcy. Kliniczną korzyść z leczenia (PR, MR lub SD) odniosło 83,4% pacjentów, w tym: 91,7% w II linii oraz 66,7% w III linii. W drugim badaniu wyniki leczenia były gorsze: u jednego pacjenta nastąpiła odpowiedź na leczenie (4,8%), u 42,8% zaobserwowano stabilizację choroby, mediana TTP oraz OS wyniosły odpowiednio 3,6 i 7,2 miesięcy, jednak większość włączonych do badania pacjentów odznaczała się wieloma ogniskami przerzutowymi i niskim indeksem prognostycznym.

Badanie *Tsimafeyu 2012* dotyczyło pacjentów z niejasnokomórkowym RCC, u których monoterapię kapecytabiną zastosowano w II lub III linii leczenia. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 26% pacjentów (CR-4%, PR 22%), mediana przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio 10,1 i 18,3 miesięcy. We wszystkich badaniach kapecytabina była dobrze tolerowana, u żadnego pacjenta nie wystąpiła toksyczność IV stopnia, a toksyczność III stopnia przekroczyła częstość 10% tylko w jednym badaniu.

Wśród badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo kapecytabiny w skojarzeniu z innym chemioterapeutykami, włączono do analizy 4 badania dotyczące kapecytabiny z gemcytabiną oraz 2 badania odnoszące się do terapii skojarzonej: z docetaxelem oraz oksaliplatyną. Skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną, w 3 badaniach, wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi w zakresie od 8,4% po 11%, a nawet 15,8% w grupie otrzymującej wyższe dawki leków. Mediana PFS wyniosła od 4,6 do

7,6 mca (chemioterapia wysokodawkowa), przeżycie całkowite sięgało 14,2 (chemioterapia wysokodawkowa) do 17,9 mca. Profil bezpieczeństwa obejmował działania niepożądane zarówno 3 jak i 4 stopnia, głównie w postaci neutropenii. W jednym z badań pacjentom podano niższą dawkę kapecytabiny i gemcytabiny, co zaowocowało mniejszą częstością działań niepożądanych, zwłaszcza najcięższych, nie wpływając jednocześnie na skuteczność: odpowiedź na leczenie (RR) uzyskano u 10% pacjentów, mediana PFS oraz OS wynosiły 5 i 23 miesiące.

W wyniku zastosowania kapecytabiny w skojarzeniu z docetaxelem, nie obserwowano odpowiedzi na leczenie, ale stabilizację choroby osiągnęło 40% pacjentów, z czego większość przedłużających się stabilizacji dotyczyła pacjentów z niejasnokomórkowym mRCC. Mediana TTP oraz OS wynosiła 1,8 i 11,1 miesiący. 1-roczny OS wyniósł 50% (90% CI: 0,33-0,66), 2-letni – 16% (90% CI: 0,04-0,28). Leczenie było dobrze tolerowane. Toksyczność 3. stopnia zaobserwowano u 40% pacjentów, a toksyczność 4. stopnia tylko u 4% (anemia u 1 pacjenta).

Schemat kapecytabina + oksaliplatyna, w I linii leczenia mRCC, wiązał się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u 38,1% pacjentów. Mediana PFS wyniosła 7,5 mca.

W żadnym z ww. badań typ mięsakowaty nie stanowił większej części populacji, ani nie był przedmiotem oddzielnej subanalizy. Tylko w jednym badaniu (kapecytabina w skojarzeniu z docetaxelem) wskazano, iż wśród 3 pacjentów z typem mięsakowatym RCC, u 2 nastąpiła stabilizacja choroby.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia kapecytabiny z immunoterapią włączono 9 badań II fazy bez komparatora oraz jedno randomizowane badanie kliniczne. W trzech badaniach oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo kapecytabiny w skojarzeniu z IFN- α , IL-2 oraz kwasem 13-cis-retinowym. W pozostałych badaniach oceniano skojarzenie kapecytabiny z IFN- α , analizowano również skojarzenie z IFN- γ + IL-2.

Do wieloramiennego badania RCT *Atzpodien 2006* włączono 379 pacjentów (ramię A: IFN- α + IL-2 + kwasem 13-cis-retinowy, B: A + inhalowana IL-2, C: A + 5-FU, D: A + kapecytabina). Skuteczność oraz bezpieczeństwo kapecytabiny w skojarzeniu z immunoterapią oceniano w ramieniu D obejmującym 120 pacjentów. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 4 i 16 miesięcy. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 32 pacjentów (26%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w OS, PFS i obiektywnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy ramieniem A i B oraz ramionami C i D. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia należało złe samopoczucie (28%) oraz utrata łaknienia (26%).

W badaniu *Oevermann 2000* odpowiedź na leczenie uzyskano dla 34% pacjentów (CR 7%, PR 27%). Stabilizacja choroby wystąpiła u 40%, progresja u 27%. Toksyczność 2 i 3 stopnia związaną ze stosowaniem kapecytabiny zaobserwowano odpowiednio u 5 oraz 2 pacjentów i ograniczała się do zmęczenia, nudności/wymiotów, biegunki, zapalenia jamy ustnej, zapalenia skóry i zespołu ręka-stopa.

W badaniu *Recchia 2007* uzyskano większą odpowiedź na leczenie – 54% (CR 24%, PR 30%). Stabilizacja choroby wystąpiła u 34%, progresja u 12%. Mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 14,7 i 27,9 miesięcy. Leczenie było dobrze tolerowane, neutropenia i trombocytopenia 3 i 4 stopnia wystąpiła odpowiednio u 5% i 7% pacjentów.

W badaniu *Walter 2012* oceniano skojarzenie kapecytabiny z IFN- α , etorikoksybem oraz pioglitazonem, w II i III linii leczenia. Włączono 45 pacjentów. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 7,2 i 26,9 miesięcy. Odpowiedź na leczenie uzyskało 36% pacjentów, w tym u 9% była to odpowiedź kompletna. U 40% pacjentów uzyskano stabilizację choroby, u 24% nastąpiła progresja. Do zaobserwowanych AE 4. stopnia należały: zespół ręka-stopa (36%), biegunka (9%) i zapalenie płuc (4%).

Do badania *Sunela 2010* włączono 26 pacjentów z RCC, w badaniu oceniano skojarzenie kapecytabiny z pegylowanym IFN- α w I linii leczenia. Mediana PFS oraz OS wyniosły 7,5 i 17 miesięcy. Odpowiedź

na leczenie uzyskano u 27% pacjentów, u 4% (n=1) wystąpiła odpowiedź kompletna. 42% pacjentów uzyskało stabilizację choroby, u 15% nastąpiła progresja. U 46% pacjentów zaobserwowano występowanie toksyczności 3-4 stopnia, do najczęściej występujących należały: zmęczenie (23%), biegunka (15%) oraz nudności i wymioty (12%).

Badanie *Segota 2007* obejmowało 32 pacjentów z przerzutowym RCC, u których zastosowano w I linii leczenia skojarzenie kapecytabiny z IFN- α . Mediana PFS i OS wyniosły 4,3 i 29,2 miesiące. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 12% pacjentów, u 3% (n=1) wystąpiła odpowiedź kompletna. 38% pacjentów uzyskało stabilizację choroby, u 28% nastąpiła progresja. Toksyczność 3-4 stopnia odnotowano u 23 pacjentów. Do najczęściej występującej toksyczności 3. stopnia należał zespół ręka-stopa (34%). Toksyczność 4. stopnia zaobserwowano u 1 pacjenta – nudności/wymioty.

W badaniu pilotażowym *Amato 2006* oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo skojarzenia kapecytabiny z IFN- α oraz talidomidem w II/III linii leczenia. Progresję choroby zaobserwowano u 52% pacjentów. U 20% pacjentów uzyskano odpowiedź częściową (PR), stabilizacja choroby (SD) wystąpiła u 24%. Do najczęściej występujących toksyczności 3/4 stopnia należały: zespół ręka stopa, neuropatia, zmęczenie, niedokrwistość i zakrzepica żył głębokich.

W badaniu *Amato 2008* również oceniano skojarzenie kapecytabiny z IFN- α oraz talidomidem, w I/II/III/IV linii leczenia przerzutowego RCC (gł. jasnokomórkowego). Mediana TTP i OS wyniosły 3,8 oraz 16+ miesięcy. Odpowiedź na leczenie (RR) uzyskano u 30% pacjentów (CR 7%, PR 23%). Progresja choroby wystąpiła u 33%. Leczenie było dobrze tolerowane, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie (30%), parestezje (17%) i zespół ręka-stopa (13%). Leukopenię 3/4 stopnia odnotowano u 83%.

Do badania *Padrik 2004* włączono 25 pacjentów z przerzutowym RCC, u których w I linii leczenia zastosowano skojarzenie kapecytabiny z IFN- α . Mediana TTP i OS wyniosły odpowiednio 126 oraz 248 dni. Odpowiedź na leczenie (RR) uzyskano u 24% pacjentów, zaś u 36% stabilizację choroby. Toksyczność 3-4 stopnia odnotowano u 12 pacjentów, obejmowała: zmęczenie (33,3%), nudności (12,5%), zespół ręka-stopa (12,5%), brak łaknienia (8,3%), wymioty, niedokrwistość i neutropenię (wszystkie 4,2%).

W badaniu *Wenzel 2003* oprócz kapecytabiny w monoterapii oceniano również leczenie skojarzone z INF- α , a także z INF- γ + IL-2. Mediana TTP i OS wyniosły odpowiednio 4 i 8 miesięcy dla skojarzenia z INF- γ + IL-2 oraz 4+ i 6+ miesięcy dla skojarzenia z INF- α . Kapecytabina była dobrze tolerowana, nie zaobserwowano żadnej toksyczności 4. stopnia. Toksyczność 3. i 2. stopnia była generalnie niska i kontrolowana po dostosowaniu odpowiedniej dawki. W badaniu na podstawie porównania pośredniego wykazano podobną odpowiedź na leczenie oraz częstość i nasilenie objawów toksyczności u pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub terapii skojarzonej z immunoterapią.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia kapecytabiny z terapią celowaną włączono 4 badania.

Retrospektywne badanie *Jonasch 2010* dotyczyło analizy skuteczności kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną i bevacizumabem w I/II linii leczenia. Do badania włączono 28 pacjentów z przerzutowym RCC. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 5,9 i 10,4 miesiące. W publikacji nie podano danych nt. profilu bezpieczeństwa terapii, autorzy stwierdzają jednak, że skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i bevacizumabem wykazuje akceptowalne bezpieczeństwo u pacjentów z pośrednim i złym rokowaniem w przerzutowym RCC.

W badaniu *Chung 2011* także oceniano skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i bevacizumabem. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 24% pacjentów (brak odpowiedzi całkowitej, PR 24%). Mediana PFS i OS wyniosły 5,3 i 9,8 miesiące. Schemat był dobrze tolerowany. Toksyczność hematologiczna, zmęczenie i wysypka występowały najczęściej. Poważne zdarzenia niepożądane obejmowały drgawki (3%), sepsę (3%), perforację jelit (3%) oraz zator płucny/zakrzepicę żył głębokich (10%). Według

autorów badania skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i bevacizumabem jest dość dobrze tolerowane i posiada umiarkowaną aktywność w leczeniu pacjentów z przerzutowym RCC, zwłaszcza u pacjentów ze złym rokowaniem, u których stosowano TKI.

W badaniu *Bellmunt 2010* oceniano skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i sorafenibem. Mediana PFS i OS wyniosły 11,1 i 25,8 miesięcy. Większość zdarzeń niepożądanych było 1 i 2 stopnia. Zdarzenia niepożądane 3. stopnia obejmowały zmęczenie lub osłabienie (22%), zespół ręka-stopa (28%), zapalenie błony śluzowej (8%), biegunkę (5%), zakażenie (5%) oraz reakcję alergiczną, nadciśnienie i wysypkę (wszystkie 2%). Hematologiczną toksyczność 3. stopnia odnotowano u 9 pacjentów. Jeden zgon z powodu zatorowości płucnej odnotowano jako duszność 5. stopnia prawdopodobnie związaną z badanym lekiem.

W badaniu *Stadler 2008* ocenianą interwencją było skojarzenie kapecytabiny z 20-merem oligonukleotydu fosforotioianu komplementarnego z komponentem R2 reduktazy rybonukleotydowej – GTI-2040. W publikacji opisano wyniki dla I i II fazy badania. Odpowiedzi na leczenie nie odnotowano u żadnego z pacjentów włączonych do badania II fazy. Mediana TTP i OS wyniosły 3,1 i 12,1 miesięcy. Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla pacjentów włączonych do I i II fazy badania. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3. stopnia należały: limfopenia (18%), trombocytopenia (15%), zmęczenie/osłabienie (15%). Toksyczność 4. stopnia obejmowała m.in.: sepsę (9%), duszność/niedotlenienie (3%), migotanie/trzepotanie przedsionków (3%), zakrzepicę (3%). We wnioskach końcowych badania autorzy stwierdzili, że dalsze badania dotyczące skojarzenia GTI-2040 i kapecytabiny w przerzutowym RCC w analizowanej dawce i schemacie nie jest wskazane. Niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań mających na celu określenie powodu niskiej aktywności badanej interwencji.

Bezpieczeństwo stosowania

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach URPL, EMA i FDA, odnaleziono dodatkowo 2 informacje o bezpieczeństwie stosowania kapecytabiny dotyczące przeciwwskazania stosowania kapecytabiny u chorych z ciężką niewydolnością nerek oraz ostrożnego stosowania u chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek, a także konieczności zmodyfikowania dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny, jeśli są stosowane jednocześnie z kapecytabiną, ponieważ zaobserwowano u tych pacjentów istotne klinicznie wydłużenie czasu protrombinowego oraz INR.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących ocenianej technologii.

Na podstawie rekomendacji klinicznych oraz opinii eksperckich, które wymieniały kapecytabinę tylko w kontekście chemioterapii skojarzonej z gemcytabiną, obok skojarzenia gemcytabiny z doksorubicyną, w ściśle określonych przypadkach raka nerki, tj. typie mięsakowatym, analizę ekonomiczną ograniczono tylko do tego schematu stosowania kapecytabiny.

Z uwagi na brak badania RCT, w którym porównywano by schemat kapecytabina + gemcytabina ze schematem gemcytabina + doksorubicyna lub z jakimkolwiek innym komparatorem, odstąpiono od wykonania analizy efektywności kosztów i szacowania współczynnika ICER. Na podstawie wyników analizy klinicznej obejmującej jednoramienne badania II fazy, dokonano analizy kosztów

konsekwencji. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich medycznych różniących, tj. kosztów leków oraz kosztów podania.

Na podstawie odnalezionych badań II fazy można stwierdzić, iż chemioterapia skojarzona z zastosowaniem kapecytabiny z gemcytabiną u chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym o różnej histologii, po niepowodzeniu immunoterapii, wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u 8,4% do 15,8% pacjentów. Uzyskiwane przez pacjentów mediany PFS i OS wyniosły odpowiednio: 4,6 do 7,6 mcy oraz 14,2 do 23 mcy. Ciężkie działania niepożądane dotyczyły głównie zaburzeń hematologicznych, które wyraźnie można zredukować zmniejszając dawki leków. Na podstawie 2 badań II fazy oraz badania retrospektywnego, oceniającego zastosowanie schematu gemcytabina + doksorubicyna w terapii pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym o nietypowej histologii (21-100% typu mięsakowatego), można stwierdzić, że od 3,4% do 37% pacjentów uzyskuje odpowiedź na leczenie. Mediana PFS i OS w badaniach wyniosła odpowiednio: 3,5-3,7 mca oraz 4,8-8,8 mca. Leczenie było dobrze tolerowane: nie obserwowano toksyczności IV stopnia, a toksyczność III stopnia, głównie hematologiczna i związana z przewodem pokarmowym nie przekraczała 14%.

Z porównania rocznych kosztów terapii skojarzonej z zastosowaniem kapecytabiny z gemcytabiną oraz gemcytabiny z doksorubicyną wynika, iż pierwszy ze schematów jest ponad dwukrotnie droższy (21 tys. vs 10 tys.).

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną, kapecytabina, stosowaną w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odpowiedniego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianych wskazaniach (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych) odstąpiono od wykonania analizy.

Z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż rocznie wydaje się zaledwie kilka zgód na leczenie kapecytabiną pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. W 2013 roku wydano 2 takie zgody (obydwie dotyczyły rozpoczęcia terapii) na łączną kwotę 9 171,39 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną uwzględniającą ocenianą technologię. W rekomendacji National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2014) chemioterapia - skojarzenie gemcytabiny i kapecytabiny jest określone jako leczenie 3. kategorii w RCC z różnicowaniem mięsakowatym.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania kapecytabiny w leczeniu raka nerki. Nie odnaleziono dokumentów świadczących o refundacji kapecytabiny w leczeniu raka nerki w innych krajach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.01.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej podanie kapecytabiny we wskazaniu określonym kodami ICD-10: C25.1 i C64, wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, na podstawie art. 31 e ust. 1 art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 109/2014 z dnia 28 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C64. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C64. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Kapecytabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C64 (nowotwory złośliwe nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej). Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. AOTM-DS-431-2/2014.