



Rekomendacja nr 113/2014

z dnia 28 kwietnia 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego
podanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych
do kodów ICD-10: C17.1 (nowotwór złośliwy jelita czczego),
C17.8 (zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia
w obrębie jelita cienkiego), realizowanego w ramach programu
chemioterapii niestandardowej.**

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.1 (nowotwór złośliwy jelita czczego), C17.8 (zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C17.1 (nowotwór złośliwy jelita czczego), C17.8 (zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Odnalezione dowody naukowe są niskiej jakości, brak jest rekomendacji i wytycznych klinicznych wskazujących na zasadność stosowania przedmiotowej technologii medycznej.

Również w opinii eksperta klinicznego brak jest dowodów o charakterze naukowym uzasadniających finansowanie kapecytabiny w ocenianych wskazaniach.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.1 (nowotwór złośliwy jelita czczego), C17.8 (zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.



Problem zdrowotny

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 określa, że kod C17.1 obejmuje nowotwory złośliwe jelita czczego, natomiast kod: C17.8 dotyczy zmiany przekraczającej granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego.

Nowotwory jelita cienkiego stanowią mniej niż 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych i około 1–3% złośliwych nowotworów przewodu pokarmowego. W 2010 roku w Polsce rozpoznano je u 120 mężczyzn i 121 kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi, odpowiednio, 0,42 i 0,34/105).

Jedyną metodą leczenia radykalnego nowotworów jelita cienkiego jest leczenie operacyjne. Wykonanie pełnej resekcji jest możliwe u 40–65% chorych i powinno obejmować zmieniony odcinek jelita z marginesem zdrowych tkanek oraz regionalnym układem chłonnym.

Pierwotne chłoniaki jelita cienkiego leczy się operacyjnie oraz stosując chemioterapię i radioterapię. Według danych przedstawionych przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej można stosować schemat leczenia kapecytabiny z oksaliplatyną u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, będących w dobrym stanie sprawności ogólnej leczenie uzupełniające oparte na fluoropirymidynie pozwala osiągnąć dłuższy czas wolny od progresji choroby. Schematem stosowanym podczas leczenia nowotworów jelita cienkiego jest również schemat - skojarzenie fluorouracylu, mitomycyny i doksorubicyny (schemat FAM).

Rokowanie zależy głównie od zaawansowania oraz resekcyjności guza. Odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji wynosi 10–30%.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kapecytabina (CAP) jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). CAP 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 CAP wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetaksem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel.

Metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę 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.

Alternatywna technologia medyczna

W opinii eksperta kapecytabina nie zastępuje żadnego obecnie stosowanego schematu leczenia w rozpatrywanych wskazaniach. Najczęściej stosowanymi opcjami terapeutycznymi w danych wskazaniach są: FOLFOX 4 oraz 5FU/LV. Na podstawie zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych PTOK na rok 2013 r. można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu są fluorouracyl, mitomycyna oraz doksorubicyna.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono jednoramienne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej - Overman 2009, oceniające korzyści leczenia

kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną (CAPOX) u pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem jelita cienkiego lub gruczolakorakiem brodawki Vatera. Ograniczeniem w metodyce badania jest fakt, że populację stanowiła jedynie grupa 30 osób, w tym 12 z nich stanowili pacjenci z rakiem brodawki Vatera. Jedynie 18 pacjentów zostało zdiagnozowanych jako osoby posiadające gruczolakoraka jelita cienkiego. W badaniu nie zostało dokładnie sprecyzowane czy pacjenci mieli przerzuty bliskie czy odległe i tym samym trudno stwierdzić czy jest to populacja zgodna ze wskazaniami z wniosku. W przypadku przerzutów odległych tj. przekraczających granice jednego umiejscowienia w obrębie układu pokarmowego – populacja włączona do badania nie będzie odpowiadać wskazaniu z wniosku tj. C17.8.

Overman 2009 - celem badania była ocena korzyści leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną (CAPOX) u pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem jelita cienkiego lub gruczolakorakiem brodawki Vatera.

Badanie było prowadzone między 1 listopada 2004, a 31 lipca 2007. Jeden z pacjentów po otrzymaniu pierwszej dawki leczenia został wyłączony z kontynuowania badania z uwagi na nagły atak choroby Leśniowskiego-Crohna.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu był całkowity odsetek odpowiedzi radiologicznej. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: toksyczność, czas do progresji choroby (TTP), i przeżycie całkowite (OS).

Było to otwarte, jednoramienne badanie II fazy. Schemat leczenia obejmował podawanie dożylnie oksaliplatyny w dawce 130mg/m² pierwszego dnia i doustnie kapecytabiny w dawce 750mg/m² razy dziennie w 1 i 14 dniu cyklu. Cykle leczenia były powtarzane po 21 dniach.

Pacjenci z przerzutowymi nowotworami stanowili 83%. Pacjenci, którzy zostali ocenieni według skali ECOG 0-1, stanowili 96% badanych. Compliance związany z przyjmowaniem kapecytabiny był na wysokim poziomie (95%).

Wyniki: wskaźnik odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z rakiem jelita cienkiego (bez podziału na odcinki jelita) wyniósł 61% (95% CI, 36% - 83%); trzech pacjentów z przerzutami miało odpowiedź całkowitą na leczenie schematem CAPOX, jednym z nich był pacjent ze zdiagnozowanym rakiem jelita cienkiego; dwóch pacjentów otrzymywało sam schemat leczenia CAPOX, jeden z nich otrzymywał dodatkowo radioterapie w okolicy dwunastnicy oraz do przerzutów do węzłów chłonnych pachowych; dodatkowo u 11 pacjentów zanotowano stabilizację choroby.

W przypadku całej populacji leczonych, tj. 30 pacjentów przy medianie obserwacji wynoszącej 14 miesięcy czas do progresji choroby (TTP) wyniósł 11,3 mies. (95% CI, 4,7-35 mies.). Średnia przeżycia wyniosła 20,4 mies. (95% CI, 14,4 -35 mies.). Roczny wskaźnik przeżywalności wyniósł 75% (95% CI, 39%- 92%), 3-letni – 26% (95% CI, 0% - 74%).

W przypadku subpopulacji z przerzutami, tj. 25 pacjentów, czas do progresji choroby (TTP) wyniósł 9,4 mies. (95%CI, 4,4 – 17,7 mies.). Średnia przeżycia wyniosła 15,5 mies. (95%CI, 12.8 - 31.2 mies.). Roczny wskaźnik przeżywalności wyniósł 70% (95% CI, 33% - 89%), 3-letni –19% (95% CI, 0% - 66%).

Wnioski autorów: u chorych w dobrym stanie ogólnym schemat CAPOX jest dobrze tolerowany i wysoce skuteczny; wskaźniki odpowiedzi TTP oraz OS są bardzo korzystne w porównaniu do innych schematów. Autorzy sugerują, że to połączenie powinno wyznaczać nowy standard leczenia zaawansowanych nowotworów jelita cienkiego i nowotworów brodawki Vatera.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie badania Overman 2009 najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu toksyczności 3- 4 były: zmęczenie (30%), neuropatia obwodowa(10%), neutropenia (10%), biegunka (10%) oraz wymioty (10%). U jednego pacjenta wystąpił zator w tętnicy płucnej. Nie odnotowano

zgonów związanych z leczeniem. Z danych uzyskanych na podstawie ChPL Xeloda, do bardzo często występujących objawów niepożądanych podczas stosowania kapecytabiny w monoterapii zalicza się: jadłowstręt, biegunkę, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, zespół erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej, zmęczenie, astenię. Do bardzo często występujących objawów niepożądanych podczas stosowania kapecytabiny w terapii skojarzonej zalicza się: neutropenię, leukopenię, niedokrwistość, gorączkę neutropeniczną, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, parestezje i zaburzenia czucia, neuropatię obwodową, obwodową neuropatię czuciową, nieprawidłowe odczuwanie smaku, bóle głowy, nadmierne łzawienie, obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, zatorowość i zakrzepicę, ból gardła, zaburzenie czucia w obrębie gardła, zaparcia, niestrawność, łysienie, zaburzenia dotyczące paznokci, bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, gorączka, osłabienie, senność, nietolerancję temperatur.

Komunikat podmiotu odpowiedzialnego dla leku Xeloda na stronie URPL odnosił się do rzadko występujących reakcji skórnych u pacjentów i skierowany był do personelu lekarskiego. Na stronach EMA oraz FDA nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność kliniczną kapecytabiny w populacjach zgodnych z wnioskowanymi. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy.

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 dla poszczególnych rozpoznań wg ICD-10) odstąpiono od wykonania analizy.

Substancja czynna kapecytabina jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii oraz w programie lekowym. Szczegółowe wskazania wg ICD-10, w zakresie których jest ona finansowana ze środków publicznych określono w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42 z dnia 24 lutego 2014 r), w kategorii C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Zakres rozpoznań wg ICD-10 dotyczy nowotworów żołądka, nowotworów jelita grubego oraz nowotworów sutka.

W ramach kategorii refundacyjnej program lekowy kapecytabina jest finansowana ze środków publicznych w programie „Leczenie raka piersi (C50)”.

Substancje czynne finansowane w ramach chemioterapii jak i w programach lekowych są wydawane pacjentom bezpłatnie.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 dokumenty (PTOK 2013 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, NCI 2014 – National Cancer Institute) odnoszące się do rozpatrywanego wskazania.

W rekomendacji PTOK z 2013 r. wymieniona jest kapecytabina stosowana w skojarzeniu z oksaliplatyną u chorych na nieoperacyjnego raka jelita cienkiego lub brodawki Vatera. W opinii Towarzystwa stosowanie w danym wskazaniu jest uzasadnione. W rekomendacji NCI z 2014 r. nie jest wymieniony rodzaj chemioterapii, jaki należałoby stosować w leczeniu nowotworu złośliwego jelita cienkiego. Brak jednoznacznego stanowiska.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych w podanych wskazaniach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 26.03.2014 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-98/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie kapecytabina we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita czczego (C17.1), zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego (C17.8) w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 127/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.1 i C17.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.1 i C17.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-7/2014. Kapecytabina we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita czczego (C17.1), zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego (C17.8) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Warszawa, 25 kwietnia 2014 r.