



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Oksaliplatyna
we wskazaniu:

nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego
(ICD-10: C22-C24)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia
refundacją leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4320.5.2020

Data ukończenia: 6 luty 2020 r.

Wykaz wybranych skrótów

5-FU	5-fluorouracyl
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALP	Fosfataza zasadowa
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence interval</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DACH	Diaminocykloheksan
dMMR	Niezgodność deficytu naprawczego (ang. <i>Mismatch repair deficient</i>)
EBRT	Napromienianie wiązką zewnętrzną (ang. <i>External beam radiation therapy</i>)
ECOG	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
ECPW	Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FA	Kwas folinowy (leukoworyna)
FDA	Amerykańska Agencja Leków i Żywności
GemCis	Schemat chemioterapii (gemcytabina + cisplatyna)
GemOx	Schemat chemioterapii (gemcytabina + oksaliplatyna)
GGTP	Gamma-glutamylotranspeptydaza
HBV/HCV	Wirus zapalenia wątroby typu b/c
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
IS	Istotność statystyczna
IV	Podanie dożylnie
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MR	Rezonans magnetyczny
MRCP	Cholangiografia rezonansu magnetycznego
MSI-H	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. <i>Microsatellite instability-high</i>)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NCCN	National comprehensive cancer network
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna

PFS	Przeżycie bez progresji choroby
PO	Poziom odpłatności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	Tomografia komputerowa
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373, z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	10
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	13
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	15
5. Opinie ekspertów klinicznych	16
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	17
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	18
7. Wskazanie dowodów naukowych	20
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	20
7.2. Opis badań włączonych do analizy	20
7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego	21
7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	22
7.4.1. Wyniki analizy skuteczności	22
7.4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	26
7.4.3. Komentarz do analizy klinicznej.....	28
7.4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	29
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	31
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	31
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	32
9. Kluczowe informacje i wnioski	34
10. Źródła.....	36
11. Załączniki.....	37
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	37
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	39
11.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) ..	40

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2020-01-21
PLR.4604.1537.2019.PB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24)

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- 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

Oceniana technologia medyczna:

- oksaliplatyna

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną oksaliplatyna, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w rozdziale 8.1. *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych.*

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):
nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24)

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 20.01.2020 r. znak PLR.4604.1537.2019.PB (data wpływu do AOTMiT: 21.01.2020 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- oksaliplatyna,

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24).

Należy zauważyć, że w ramach kodu ICD-10 C22 jedynie wskazanie w obrębie podkodu 22.1 – rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych wpisuje się we wskazanie podane w zleceniu: nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego. Z tego względu w ramach niniejszego raportu dokonano oceny zastosowania oksaliplatyny we wskazaniach określonych następującymi kodami ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9 (w ramach kodu C24 uwzględniono wszystkie istniejące podkody).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Wnioskowane wskazanie dotyczy następujących kodów ICD-10:

C22.1 – rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych,

C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego,

C24 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych,

C24.0 – nowotwór złośliwy zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych

C24.1 – nowotwór złośliwy brodawki większej dwunastnicy Vatera,

C24.8 – zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych,

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.

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 nowotworów pęcherzyka żółciowego pod względem lokalizacji wyróżnia się raki:

- 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.

Epidemiologia

Zapadalność na raka dróg żółciowych wynosi ok. 1-2/100 000 rocznie, 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 osoby > 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.

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

ICD-10	Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.
C22	Zachorowania	Liczba	1 426	1 518	1 483	1 455
		Współczynnik standaryzowany	2,00	2,09	2,06	1,98
	Zgony	Liczba	1 924	2 031	2 022	2 139
		Współczynnik standaryzowany	2,49	2,52	2,47	2,62
C23	Zachorowania	Liczba	872	884	817	808
		Współczynnik standaryzowany	1,11	1,11	1,01	0,95
	Zgony	Liczba	992	971	969	928
		Współczynnik standaryzowany	1,21	1,14	1,12	1,05
C24	Zachorowania	Liczba	629	653	660	745
		Współczynnik standaryzowany	0,80	0,83	0,84	0,94
	Zgony	Liczba	809	882	874	896
		Współczynnik standaryzowany	0,99	1,08	1,03	1,05

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów (<http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp dnia 3.02.2020 r.)

Etiologia i patogenez

Czynnikami ryzyka raka dróg żółciowych są: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, wrzodzące 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.

Obraz kliniczny

Do objawów raka dróg żółciowych należy: żółtaczkę 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), żółtaczka 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 (żółtaczka) i nie mają tak złego znaczenia rokowniczego.

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.

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;
- leczeniu paliatywnym, które poprawia jakość życia chorego i łagodzi objawy, np. poprzez drenaż dróg żółciowych z wprowadzeniem protezy metodą endoskopową (ECPW), drenaż przeskórny 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.

Rola chemioterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka pęcherzyka żółciowego oraz raka dróg żółciowych do niedawna była niepewna. Obecnie za standard postępowania uznaje się chemioterapię zawierającą gemcytabinę i cisplatinę.

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 przeskórnego.

Źródła: Raport Kapecytabina 2017, Raport Oksaliplatyna / Kapecytabina 2014, Szczeklik 2017, PTOK 2013

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W trakcie prac nad raportem otrzymano dane NFZ dotyczące liczebności populacji docelowej, tj. chorych z rozpoznaniem C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9 za lata 2014 – 2019. Dane dla 2019 r. dotyczą tylko I połowy roku. Ze względu na fakt, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi chemioterapię w ocenianych wskazaniach stosuje się w przypadku choroby nieresekcyjnej lub ewentualnie w ramach terapii uzupełniającej, liczebność chorych z ocenianym wskazaniem przewyższa liczebność populacji docelowej. Z tego względu zdaniem analityków Agencji liczebność populacji docelowej dla oksaliplatyny będzie prawdopodobnie zbliżona do liczebności populacji stosującej schemat chemioterapii będący standardem leczenia wg wytycznych

kluczonych, to znaczy gemcytabina + cisplatyna. Należy mieć na uwadze, że dane te mogą być niedoszacowane pod względem liczby chorych, u których występują przeciwwskazania do podania cisplatyny, przeszacowane zaś w kontekście możliwości, że oksaliplatyna będzie stosowana w dalszych liniach leczenia niż gemcytabina i cisplatyna. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019 (I poł.)
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9	5 888	6 188	6 122	6 326	6 200	4 361
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9, u których zrefundowano gemcytabinę i cisplatynę	648	760	836	809	805	562

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	L01XA03; pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny
Substancja czynna	oksaliplatyna
Wnioskowane wskazanie	Nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Oksaliplatyna jest substancją czynną o działaniu przeciwnowotworowym, należąca do nowej grupy leków, opartych na związkach platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem (DACH) oraz grupą szczawianową.</p> <p>Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem (SP-4-2)-[(1R,2R)-cykloheksano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanedioato(2-)-kO1, kO2] platyny.</p> <p>Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego in vitro oraz działa przeciwnowotworowo in vivo w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytu u człowieka. Ponadto, oksaliplatyna wykazuje aktywność in vitro oraz in vivo w różnych modelach opornych na cisplatinę.</p> <p>Zarówno in vitro, jak i in vivo obserwowano synergistyczne działanie cytotoksyczne podczas stosowania produktu leczniczego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem.</p> <p>Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że uwodnione pochodne powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny wchodzi w interakcje z DNA, aby utworzyć połączenia krzyżowe, zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA powodując przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.</p>

Źródło: ChPL Oxaliplatin Kabi

Tabela 4. Charakterystyka refundowanego produktu leczniczego zawierającego oksaliplatynę (na podstawie ChPL Oxaliplatin Kabi)

Nazwa handlowa, opakowanie, dawka i postać	Oxaliplatin Kabi, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Substancja czynna	oksaliplatyna
Zarejestrowane wskazanie	Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracyłem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana do stosowania w: <ul style="list-style-type: none"> leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego; leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami.
Dawkowanie	<u>Do stosowania wyłącznie u dorosłych:</u> Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m ² pc. dożylnie, co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy). Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami wynosi 85 mg/m ² pc. dożylnie, co dwa tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności. Dawkę należy dostosować w zależności od tolerancji na produkt leczniczy. Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropyrymidynowymi, np. 5-fluorouracyłem. Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylnej trwającej od 2 do 6 godzin. Roztwór do infuzji przygotowuje się w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, aby otrzymać stężenie pomiędzy 0,2 mg/ml i 0,70 mg/ml; stężenie 0,70 mg/ml jest największym stężeniem w praktyce klinicznej dla dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m ² pc. Oksaliplatyna była stosowana głównie w skojarzeniu z 5-fluorouracyłem, podawanym w ciągłej infuzji dożylnej. W schemacie dawkowania 5-fluorouracylu co dwa tygodnie, stosowano podawanie zarówno w bolusie, jak i ciągłej infuzji dożylnej.
Dopuszczenie do obrotu	16.11.2010 r.

Źródło: ChPL Oxaliplatin Kabi

Komentarz Agencji

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. obecnie refundacją objęte są trzy prezentacje produktu leczniczego Oxaliplatin Kabi oraz trzy prezentacje produktu Oxaliplatinum Accord. Zakres wskazań refundacyjnych i rejestracyjnych tych produktów pokrywa się.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające oksaliplatynę były już wcześniej oceniane w Agencji w części ze wskazań analizowanych w niniejszym raporcie, tj. w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, nowotwór złośliwy brodawki większej dwunastnicy Vatera, nowotwór złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone.

W 2014 roku zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTM pozytywnie zaopiniowali usunięcie świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Rekomendację uzasadniono brakiem wysokiej jakości dowodów skuteczności tego leku w ocenianym wskazaniu. Schematy z udziałem oksaliplatyny nie były również wymieniane w odnalezionych wytycznych klinicznych. Jako ówczesny standard leczenia w ocenianych wskazaniach podano schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny.

Tabela poniżej zawiera zestawienia stanowiska RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami.

Tabela 5. Stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące ocenianych leków

Data i nr stanowiska/rekomendacji	Wskazanie	Opinia
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.	W sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Data i nr stanowiska/rekomendacji	Wskazanie	Opinia
	ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	<p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Finansowanie oksaliplatyny stosowanej w ramach chemioterapii w wymienionych rozpoznaniach nie jest uzasadnione, ponieważ jej skuteczność kliniczna nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań. Standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny, a w przypadku przeciwwskazań do stawiania cisplatyny można rozważyć leczenie z udziałem gemcytabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z fluorouracylem. Lek nie jest również rekomendowane przez PTOK w tych rozpoznaniach</p>
<p>Rekomendacja nr 25/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>W sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach określonych kodami 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, C24.9 – nowotwór złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatyny w ocenianych wskazaniach. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych i międzynarodowymi rekomendacjami, standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny. Polskie Towarzystwo Onkologii klinicznej także nie wymienia oksaliplatyny jako opcji terapeutycznej w tych rozpoznaniach.</p>

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 20.12.2019 r. we wskazaniu nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) obecnie refundowane są następujące substancje czynne:

- kapecytabina w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9),
- karboplatyna (ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9),
- cisplatyna (ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9),
- cyklofosamid (ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9),
- dakarbazyna (ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9),
- doksorubicyna (ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9),
- etopozyd (ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9),
- fluorouracyl (ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9),
- gemcytabina (ICD-10: C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9),
- ifosfamid (ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9),
- irynotekan (ICD-10: C22, C22.1),
- mitomycyna (ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9),
- winkrystyna (ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9),
- winorelbina (ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9),
- temozolomid (ICD-10: C22.1 – u dzieci do 18 r.ż.).

Wszystkie ww. substancje objęte są finansowaniem w ramach katalogu chemioterapii.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, standardem postępowania w ramach terapii systemowej w ocenianych wskazaniach, odznaczającym się najwyższą siłą zaleceń jest skojarzenie gemcytabiny i cisplatyny. Z tego względu to połączenie stanowi technologię alternatywną w niniejszym raporcie.

Należy zauważyć, że produkty lecznicze zawierające gemcytabinę i cisplatynę znajdujące się na liście refundacyjnej nie są zarejestrowane w ocenianych wskazaniach.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/dla_lekarzy/aktualne_zalecenia_i_standardy),
- National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/>),
- European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>),
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.01.2020 r. Odnaleziono 3 rekomendacje: polskie PTOK z 2015 r., amerykańskie NCCN z 2019 r. oraz europejskie ESMO z 2016 r. Wszystkie dokumenty są zgodne, że standardem chemioterapii w nowotworach dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego jest skojarzenie gemcytabiny i cisplatyny. Schemat ten odznacza się najwyższą siłą rekomendacji zarówno w przypadku wytycznych NCCN 2019, jak i ESMO 2016. Polskie wytyczne PTOK 2015 wskazują, że nie ma dowodów na skuteczność oksaliplatyny w ocenianym wskazaniu. W wytycznych NCCN 2019 podano informację, że istnieją dowody pochodzące z badań II fazy wskazujące na korzyści z zastosowania następujących skojarzeń oksaliplatyny: z gemcytabiną, z kapecytabiną i z 5-fluorouracyłem. Zgodnie z wytycznymi ESMO 2016 oksaliplatyna może zastąpić cisplatynę w ramach skojarzenia z gemcytabiną w przypadku chorych, u których występuje ryzyko związane z obciążeniem pracy nerek.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. analizowanych wskazań

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2015 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w nowotworach układu pokarmowego</p> <p><u>Rak pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych</u> W przypadku rozpoznania nowotworu w stanie przedoperacyjnym chorzy w odpowiednim stanie zdrowia mają szansę na radykalną resekcję. W przypadku nawrotów po radykalnym leczeniu należy rozważyć paliatywną chemioradioterapię – wytyczne nie wskazują zalecanych schematów. U chorych po zabiegach m kroskopowo nieradykalnych można rozważyć chemioradioterapię (zwykle monoterapia fluorouracyłem). Za standard postępowania w przypadku chorych z nieoperacyjnym rakiem pęcherzyka żółciowego oraz dróg żółciowych w dobrym stanie sprawności należy uznać chemioterapię opartą o schemat gemcytabina + cisplatyna. W przypadku przeciwwskazań do podania cisplatyny można rozważyć monoterapię gemcytabiną lub skojarzenia z fluorouracyłem. Wytyczna wskazuje, że rola oksaliplatyny, nie została dostatecznie zdefiniowana.</p> <p><u>Rak z wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych</u> W przypadku nowotworów operacyjnych możliwe jest leczenie radykalne. Po niedoszczętnych resekcjach należy rozważyć paliatywną chemioterapię fluorouracyłem lub gemcytabiną. Ze względu na dużą częstość nawrotów miejscowych uzasadnione jest zastosowanie pooperacyjnej radiochemioterapii (brak wysokiej jakości dowodów) – nie wskazano zalecanych schematów. Zasady prowadzenia paliatywnej chemioterapii dotyczące chorych w dobrym stanie sprawności i z wydolną wątrobą bez nasilonej cholestazy są takie, jak opisane powyżej: chemioterapia oparta o schemat gemcytabina + cisplatyna. W przypadku przeciwwskazań do podania cisplatyny podejmuje się próby chemioterapii gemcytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną, monoterapii gemcytabiną lub fluorouracyłem – brak dowodów na skuteczność takiego postępowania.</p> <p><u>Rak brodawki Vatera</u> W leczeniu raka brodawki Vatera wytyczne wskazują doszczętną resekcję jako postępowanie radykalne. Chemioterapię uzupełniającą gemcytabiną lub fluorouracyłem stosuje się w celu wydłużenia czasu przeżycia – zalecane jest leczenie gemcytabiną. Na podstawie analiz retrospektywnych można stwierdzić, że u chorych z czynnikami złego rokowania (m.in. niedoszczętna resekcja, zajęcie węzłów chłonnych) radioterapia (napromienianie łoży guza oraz regionalnych węzłów chłonnych) w skojarzeniu z fluorouracyłem wydaje się poprawiać kontrolę miejscową i przeżycia odległe. W przypadku leczenia paliatywnego u chorych w dobrym stanie sprawności należy rozważyć skojarzenie gemcytabiny z cisplatyną. <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Siła rekomendacji: nie podano siły zaleceń</i></p>
<p>NCCN 2019 (Stany Zjednoczone) Konflikt interesów: część autorów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w nowotworach wątroby i dróg żółciowych</p> <p><u>Rak pęcherzyka żółciowego / rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych / rak pozawątrobowych dróg żółciowych:</u> Wytyczne podzielono w zależności od stadium nowotworu oraz celu leczenia. W przypadku nowotworów nieresekcyjnych oraz w stadium przerzutowym opcje terapeutyczne stanowią (wybór może zależeć od stopnia rozległości lub lokalizacji choroby):</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>zgłosiła konflikt interesów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona gemcytabiną i cisplatyną (kategoria 1), • schemat chemioterapii oparty o fluoropirymidynę lub inny schemat oparty o gemcytabinę: zachęca się do udziału w badaniach klinicznych, wyniki badań fazy II wskazują na korzyści z zastosowania następujących połączeń: gemcytabina + oksaliplatyna, gemcytabina + kapecytabina, kapecytabina + cisplatyna, kapecytabina + oksaliplatyna, 5-fluorouracyl + oksaliplatyna, 5-fluorouracyl + cisplatyna oraz monoterapii: gemcytabiną, kapecytabiną lub 5-fluorouracylem, a w przypadku raka wewnątrzwątrobowych/pozawątrobowych dróg żółciowych – dodatkowo kapecytabina + paklitaksel związany z albuminami, • EBRT z jednoczesną terapią fluoropirymidyną (ograniczone dane z badań klinicznych odnośnie standardowego schematu postępowania lub wymiernych korzyści, zachęca się do uczestnictwa w badaniach klinicznych) – nie dotyczy stadium przerzutowego, • radioterapia, • udział w badaniach klinicznych, • najlepsza terapia wspomagająca, • terapia celowana (larotrektyl b/entrektyl w przypadku guzów NTRK+ i pembrolizumab w przypadku guzów MSI-H lub dMMR – istnieją jednak ograniczone dowody na poparcie zastosowania pembrolizumabu, terapie spersonalizowane i dopasowane pod względem molekularnym u chorych nieleczonych z chorobą nowotworową prowadzącą do zgonu). <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Siła rekomendacji:</i> <i>Kategoria 1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</i></p>
<p>ESMO 2016 (Europa) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów.</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w nowotworach dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego <u>Wczesne stadium raka dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego:</u> Terapią zalecaną przez wytyczne w przypadku nowotworów dróg żółciowych diagnozowanych we wczesnym stadium jest resekcja wraz z możliwą adjuwantową chemioradioterapią (poziom rekomendacji IVC) i następującą po nią chemioterapią (poziom rekomendacji IVC). <u>Stadium lokalnie zaawansowane lub przerzutowe raka dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego:</u></p> <p>a) terapia systemowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia I linii: <ul style="list-style-type: none"> terapia skojarzona: gemcytabina + cisplatyna (poziom rekomendacji IA) – w przypadku obciążenia nerek cisplatyna może być zastąpiona oksaliplatyną (poziom rekomendacji IIB), inne skojarzenia oparte na gemcytabinie (poziom rekomendacji IIB); monoterapia gemcytabiną może być rozważona u chorych ze stanem sprawności 2 (poziom rekomendacji IB), chemioterapia II linii: brak wyznaczonego standardu, czasem stosuje się schematy oparte o fluoropirymidynę (poziom rekomendacji IIIC) terapia celowana: brak wyznaczonego standardu. <p>b) terapia lokoregionalna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia, • radioembolizacja ⁹⁰Y. <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p><i>A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p><i>B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i></p>

dMMR – ang. *mismatch repair deficient*, niezgodność deficytu naprawczego; EBRT – ang. *external beam radiation therapy*, napromienianie wiązką zewnętrzną; ESMO – European Society for Medical Oncology; MSI-H – ang. *microsatellite instability-high*, wysoka niestabilność mikrosatelitarna; NCCN – National Comprehensive Cancer Network

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę we wskazaniu nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,

- Kanada – <http://www.cadth.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au>, <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 31.01.2020 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania oksaliplatyny w ocenianym wskazaniu.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających oksaliplatynę w leczeniu nowotworów dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego. Wyszukiwanie przeprowadzono 28 stycznia 2020 roku. Zastosowane w bazach strategię wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1 raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z nowotworami dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego	Populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Oksaliplatyna w monoterapii lub skojarzeniu	Interwencja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Cisplatyna + gemcytabina	Komparator inny niż zdefiniowany w kryterium włączenia
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Typ badań	Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez); randomizowane badania kliniczne III fazy. Ze względu na ograniczenia czasowe w przypadku konieczności włączenia badań z niższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych, postanowiono o włączeniu badań o największej liczbie pacjentów.	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

7.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy włączono randomizowane badanie kliniczne III fazy Sharma 2019 dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej gemcytabiną i oksaliplatyną (GemOx) z gemcytabiną i cisplatyną (GemCis) u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym nowotworem pęcherzyka żółciowego.

Nie odnaleziono innych badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z obraną technologią alternatywną w ocenianej populacji. Wskazane wyżej badanie obejmowało jedynie część populacji docelowej. Z tego względu, zgodnie z kryteriami włączenia wymienionymi w rozdziale 7.1, dla populacji z nowotworem dróg żółciowych do analizy włączono również **jedno ramię** z randomizowanego badania III fazy Lee 2012 – chorych z nowotworem dróg żółciowych, pęcherzyka żółciowego lub brodawki Vatera stosujących oksaliplatynę w schemacie z gemcytabiną, którzy stanowili najliczniejszą grupę chorych odpowiadającą populacji docelowej pod względem rozpoznania stosującą oksaliplatynę zidentyfikowaną w ramach odnalezionych dowodów naukowych.

Tabela 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Sharma 2019 <u>Źródło finansowania:</u> <i>produkty lecznicze pozyskano od All India Institute of Medical Sciences w New Delhi. Autorzy nie zgłaszają zewnętrznego wsparcia finansowego.</i>	Jednoośrodkowe, randomizowane badanie III fazy bez zaślepienia <u>Hipoteza badawcza:</u> <i>non-inferiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> 10,5 mies. (mediana)	<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzony histologicznie nieoperacyjny lub przerzutowy gruczolakorak pęcherzyka żółciowego; wiek 18-75 r.ż.; prawidłowe funkcje narządów i wyniki; stan sprawności ECOG ≤ 2; 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS); <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ramię GemOx: - oksaliplatyna 80 mg/m² IV w 1. i 8. dniu cyklu, - gemcytabina 900 mg/m² IV w 1. i 8. dniu cyklu. Długość cyklu: 3 tyg. Maksymalna liczba cykli: 6. • ramię GemCis: - gemcytabina 1000 mg/m² IV w 1. i 8. dniu cyklu, - cisplatyna 25 mg/m² IV w 1. i 8. dniu cyklu. Długość cyklu: 3 tyg. Maksymalna liczba cykli: 8 	<ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego leczenia oksaliplatyną lub gemcytabiną; • przynajmniej 4 tygodnie od ewentualnej radioterapii; • wcześniejsze leczenie adjuwantowe z zastosowaniem 5-FU/FA jest dopuszczalne, o ile od chemioterapii do nawrotu upłynęło więcej niż 6 mies. <p><u>Liczebność populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GemOx: N = 119; • GemCis: N = 124. 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie.
<p>Lee 2012 <u>Źródło finansowania:</u> autorzy deklarują brak wsparcia finansowego</p>	<p>Wieloośrodkowe (11 szpitali w Korei Płd.), randomizowane badanie III fazy bez zaślepienia</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> brak danych</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 15 mies. (mediana)</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ramię GemOx: - gemcytabina 1000 mg/m² w 1. dniu cyklu, - oksaliplatyna 100 mg/m² w 2. dniu cyklu. Długość cyklu: 2 tyg. Liczebność grupy: N = 133 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym przerzutowym rakiem dróg żółciowych (wewnątrzwątrobowe i zewnątrzwątrobowe przewody żółciowe), pęcherzyka żółciowego lub brodawki Vatera; • Wiek ≥ 18 lat; • sprawność 0-2 wg ECOG; • mierzalna lub możliwa do oceny wg kryteriów RECIST (1.0) zmiana nowotworowa; • brak wcześniejszej chemioterapii lub terapii celowanej molekularnie (wcześniejsza chemioterapia uzupełniająca dozwolona, jeśli była podana ≥ 6 miesięcy od rozpoczęcia badania); • pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przerzuty do OUN niekontrolowane za pomocą radioterapii lub kortykosteroidów; • Przewlekłe ciężkie lub niekontrolowane choroby towarzyszące lub infekcje; • Znana historia nadwrażliwości na badane leki; • Wcześniejsze leczenie gemcytabiną lub inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR; • Ciąża lub laktacja; • Z badania wyłączano pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem dróg żółciowych ponieważ w Korei Płd. jest on zwykle leczony radiochemioterapią, a nie samą chemioterapią. <p><u>Liczba pacjentów leczonych Gemox n=133:</u> z rakiem dróg żółciowych n=84, z rakiem pęcherzyka żółciowego n=47, z rakiem brodawki Vatera n=2</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • odpowiedź na leczenie wg RECIST (1.0); • jakość życia, • analiza biomarkerów; • bezpieczeństwo.

Skróty: GemOx – gemcytabina + oksaliplatyna; GemCis – gemcytabina + cisplatyna; 5-FU – 5-fluorouracyl; FA – kwas folinowy; IV – podanie dożylnie; ECOG – skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby.

7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego

Włączone badania zostały ocenione zgodnie z narzędziem Cochrane do oceny randomizowanych badań klinicznych.

W badaniu Sharma 2019 ryzyko błędu metody randomizacji i ryzyko błędu alokacji uznano za niskie, gdyż randomizacja została przeprowadzona z wykorzystaniem programu komputerowego, a alokację przeprowadzono sekwencyjnie. Ryzyko błędu zaślepienia badaczy i błędu wynikającego z nieprawidłowego zaślepienia oceny efektów określono jako wysokie, ze względu na fakt, że w badaniu nie stosowano żadnej metody zaślepienia badaczy i pacjentów. Ryzyko niekompletności danych na temat efektów uznano za niskie, ponieważ nie zidentyfikowano niekompletnych danych końcowych. Ryzyko błędu selektywnego raportowania uznano za niejasne, ponieważ nie przedstawiono wartości HR dla przeżycie wolnego od progresji.

W badaniu Lee 2012 ze względu na brak zaślepienia ryzyko błędu w domenach zaślepienie badaczy i pacjentów oraz zaślepienie oceny efektów uznano za wysokie (zarówno pacjenci jak i badacze byli świadomi podawanych leków). Ryzyko błędu w domenach niekompletnie dane nt. efektów oraz selektywne raportowanie uznano za niejasne ze względu na brak dostępnego protokołu z badania oraz nieuwzględnienie wyników dotyczących jakości życia w publikacji (powodem był niski wskaźnik compliance u pacjentów raportujących jakość życia).

Tabela 9 Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Ryzyko błędu	
	Sharma 2019	Lee 2012
Metoda randomizacji	niskie	niskie
Utajnienie alokacji	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	wysokie	wysokie
Niekompletnie dane nt. efektów	niskie	niejasne
Selektywne raportowanie	niejasne	niejasne

7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

7.4.1. Wyniki analizy skuteczności

Dla każdego z punktów końcowych przedstawiono wyniki z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, a wyniki istotne statystycznie (IS) wyróżniono pogrubioną czcionką.

Badanie Sharma 2019

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu Sharma 2019 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w długości mediany i wysokości średniej OS pomiędzy grupami GemOx i GemCis w 10,5-miesięcznym okresie obserwacji, choć w grupie stosującej gemcytabinę i oksaliplatynę osiągnięto nieco dłuższą medianę i wyższą średnią. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

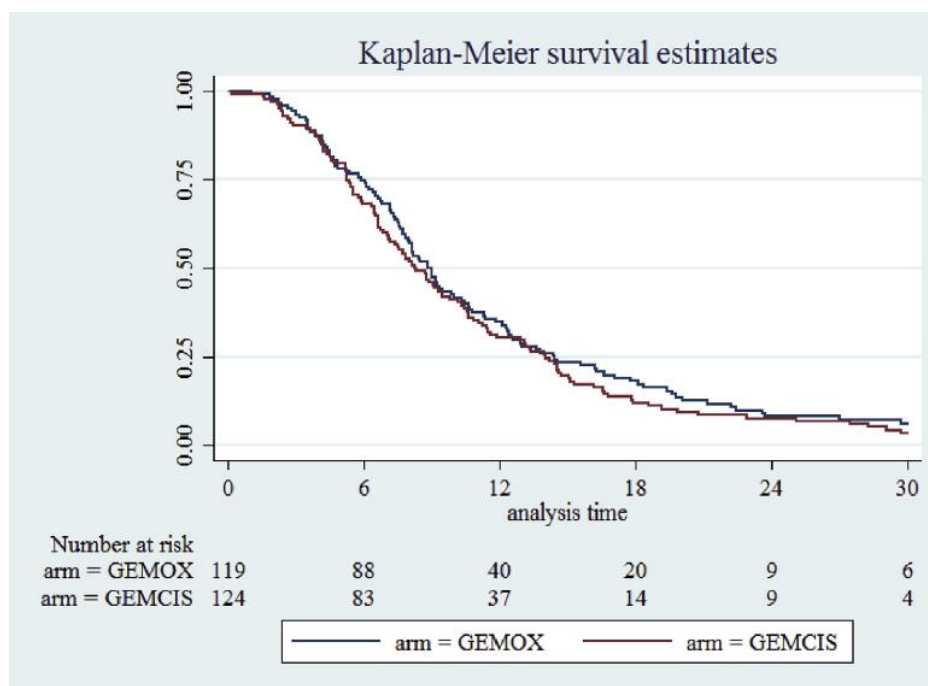
Tabela 10. Analiza skuteczności - przeżycie całkowite (Sharma 2019)

Punkt końcowy*	Mediana okresu obserwacji [mies.]	GemOx OS [mies.] (95% CI)		GemCis OS [mies.] (95% CI)		HR (95%CI)
		N	mediana	N	mediana	
Przeżycie całkowite	10,5	119	9,0 (7,9; 10,3)	124	8,3 (7,0; 9,8)	0,78 (0,60; 1,01) p=0,057
			średnia		średnia	MD (95% CI)
			11,2 (9,8; 12,6)		10,4 (9,1; 11,7)	0,8 (-1,1; 2,7)

Skróty: GemOx – gemcytabina + oksaliplatyna; GemCis – gemcytabina + cisplatyna.

Poniższy wykres przedstawia krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego pacjentów z nowotworem pęcherzyka żółciowego stosujących GemOx i GemCis.

Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego pacjentów z nowotworem pęcherzyka żółciowego (Sharma 2019)



Skumulowane 30-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia w ramionach GemOx i GemCis wyniosło odpowiednio 6,2% (95% CI: 2,69%; 11,75%) i 3,4% (95% CI: 1,13%; 7,90%). Różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Analiza przeżycia wolnego od progresji wykazała, że mediana PFS w grupie GemOx wyniosła 5,0 mies., a w grupie GemCis 4,0 mies. Autorzy nie raportują wartości HR, jednak wartość $p < 0,05$ sugeruje, że wyniki były istotne statystycznie. Szczegóły przedstawiono poniżej.

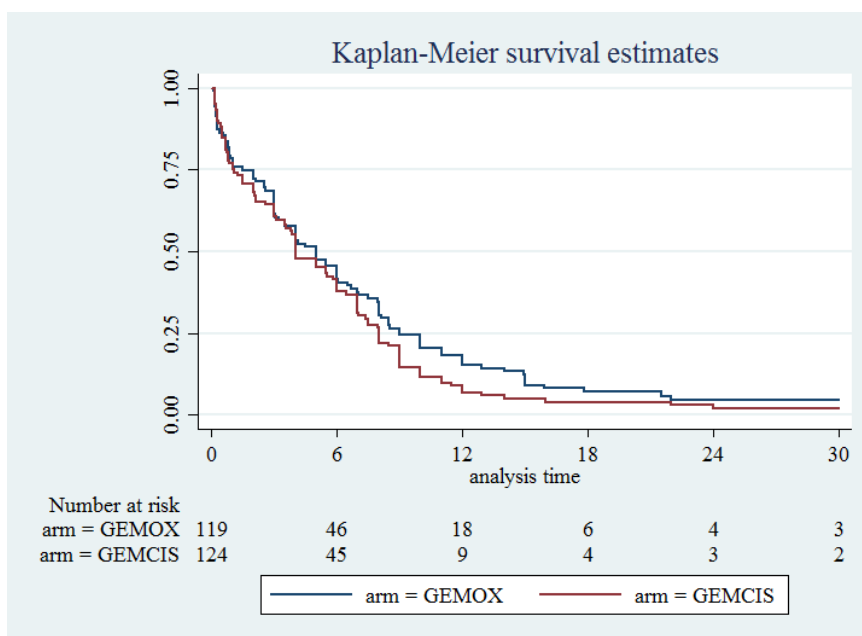
Tabela 11. Analiza skuteczności - przeżycie wolne od progresji choroby (Sharma 2019)

Punkt końcowy*	Mediana okresu obserwacji [mies.]	GemOx		GemCis		P
		N	mediana PFS [mies.] (95% CI)	N	mediana PFS [mies.] (95% CI)	
Przeżycie wolne od progresji choroby	10,5	119	5,0 (3,2; 6,0)	124	4,0 (3,5; 6,0)	$p=0,047$

Skróty: GemOx – gemcytabina + oksaliplatyna; GemCis – gemcytabina + cisplatyna.

Poniższy wykres przedstawia krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby pacjentów z nowotworem pęcherzyka żółciowego stosujących GemOx i GemCis.

Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji pacjentów z nowotworem pęcherzyka żółciowego (Sharma 2019, suplement)



Skumulowane 30-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w ramionach GemOx i GemCis wynosiło odpowiednio 4,7% (95% CI: 1,59%; 10,32%) i 2,0% (95% CI: 0,38%; 6,22%). Różnica nie osiągnęła znaczenia statystycznego.

Odpowiedź na leczenie

W porównaniu leczenia schematami GemOx i GemCis w zakresie odpowiedzi na leczenie zaobserwowano większy odsetek pacjentów w grupie GemOx z całkowitą odpowiedzią na leczenie i stabilizacją choroby. Odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie był niższy w ramieniu GemOx niż u stosujących GemCis. Jednocześnie w ramieniu GemOx odnotowano niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby. Powyższe wyniki nie były istotne statystycznie. Odpowiedź na leczenie nie mogła być oceniona u 21 pacjentów w każdym z ramion z powodu śmierci, utraty z obserwacji lub wycofania zgody na udział w badaniu. Zdaniem autorów publikacji Sharma 2019 całkowity odsetek odpowiedzi w obu ramionach był zbliżony. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Analiza skuteczności klinicznej - odpowiedź na leczenie (Sharma 2019, suplement)

Punkt końcowy		GemOx		GemCis		RR (95% CI) [#]	RD (95% CI) [#]
		N	n (%)	N	n (%)		
Odpowiedź na leczenie*	ORR	119	30 (25,2)	124	29 (23,4)	1,08 (0,69; 1,68)	0,02 (-0,09; 0,13)
	Odpowiedź całkowita		8 (6,7)		5 (4,0)	1,67 (0,56; 4,95)	0,03 (-0,03; 0,08)
	Odpowiedź częściowa		22 (18,5)		24 (19,4)	0,96 (0,57; 1,61)	-0,01 (-0,11; 0,09)
	Choroba stabilna		29 (24,4)		28 (22,6)	1,08 (0,69; 1,70)	0,02 (-0,09; 0,12)
	Progresja choroby		39 (32,8)		46 (37,1)	0,88 (0,63; 1,25)	-0,04 (-0,16; 0,08)

*wg kryteriów RECIST 1.1.

[#]obliczenia własne analityków Agencji.

Skróty: GemOx – gemcytabina + oksaliplatyna; GemCis – gemcytabina + cisplatyna; ORR – ang. overall response rate, całkowity odsetek odpowiedzi (odpowiedź całkowita lub częściowa)

Badanie Lee 2012Przeżycie całkowite

W badaniu Lee 2012 wśród pacjentów leczonych schematem GemOx (gemcytabina+oksaliplatyna) mediana OS wyniosła 9,5 mies.

Tabela 13. Analiza skuteczności – przeżycie bez progresji choroby (Lee 2012)

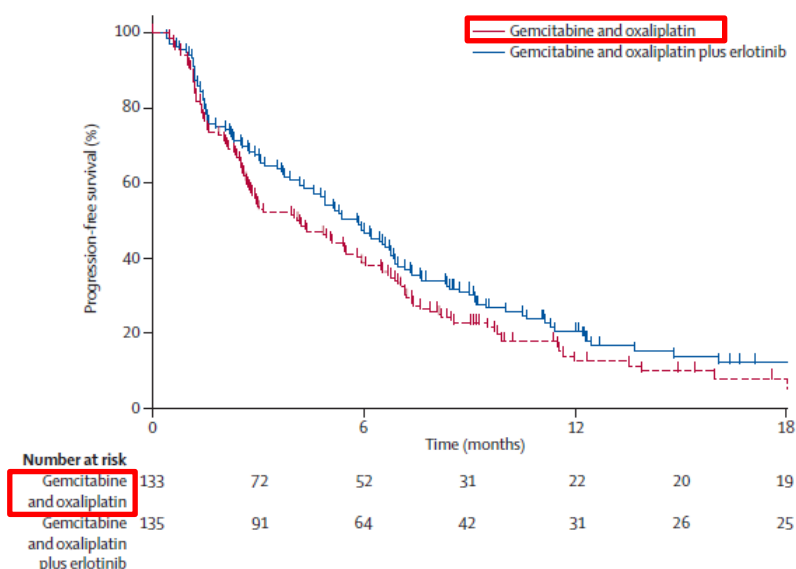
Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]
Przeżycie całkowite	15	117	9,5 (7,5; 11,5)

Przeżycie bez progresji choroby

W badaniu Lee 2012 u pacjentów leczonych schematem GemOx mediana PFS wyniosła 4,2 mies.

Tabela 14. Analiza skuteczności – przeżycie bez progresji choroby (Lee 2012)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]
Przeżycie bez progresji choroby	15	117	4,2 (2,7; 5,7)

Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji – na podstawie publikacji Lee 2012Jakość życia

W badaniu Lee 2012 nie przedstawiono wyników dotyczących jakości życia.

Odpowiedź na leczenie

Wśród pacjentów leczonych schematem chemioterapii GemOx w badaniu Lee 2012 mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 6,8 mies.

Tabela 15. Analiza skuteczności - czas trwania odpowiedzi na leczenie (badanie Lee 2012)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]
Przeżycie bez progresji choroby	15	118	9,5 (7,5; 11,5)

W badaniu Lee 2012 u 2% pacjentów leczonych schematem GemOx odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 14% – odpowiedź częściową. Stabilizację choroby osiągnęła ponad połowa pacjentów natomiast progresja choroby wystąpiła u 22% z nich.

Tabela 16. Analiza skuteczności klinicznej – odpowiedź na leczenie (badanie Lee 2012)

Punkt końcowy		Mediana okresu obserwacji [mies.]	N	n (%)
Odpowiedź na leczenie*	Odpowiedź całkowita	15	118	3 (2)
	Odpowiedź częściowa			18 (14)
	Choroba stabilna			68 (51)
	Progresja choroby			29 (22)
	ORR			21 (16)

*wg kryteriów RECIST (v. 1.0)

Skróty: ORR - całkowity wskaźnik odpowiedzi (ang. overall response rate)

7.4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie Sharma 2019

Zgony

W badaniu Sharma 2019 raportowano zgodny spowodowane toksycznością stosowanych chemioterapeutyków. Zarejestrowano 2 przypadki zgonu, oba w ramieniu GemCis (1,61%).

Zdarzenia niepożądane

Analiza odsetków występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych schematami GemOx i GemCis wykazała istotnie statystycznie ponad 4-krotnie częstsze występowanie neuropatii obwodowej i ponad 4-krotnie rzadsze występowanie zaburzeń nerkowych w grupie GemOx. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 17. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem (Sharma 2019)

Punkt końcowy		GemOx (N=119) n (%)	GemCis (N=124) n (%)	p	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane ogółem	Biegunka	32 (26,89)	22 (17,74)	0,09	1,52 (0,94; 2,45)	0,09 (-0,01; 0,20)
	Wymioty	54 (45,37)	58 (46,77)	0,83	0,97 (0,74; 1,27)	-0,01 (-0,14; 0,11)
	Liczba neutrofilii	35 (29,41)	44 (35,48)	0,31	0,83 (0,57; 1,19)	-0,06 (-0,18; 0,06)
	Zaburzenia płytkowe	58 (48,73)	46 (37,09)	0,07	1,31 (0,98; 1,76)	0,12 (-0,01; 0,24)
	Anemia	40 (33,61)	49 (39,51)	0,34	0,85 (0,61; 1,19)	-0,06 (-0,18; 0,06)
	Neuropatia obwodowa	20 (16,80)	5 (4,03)	0,001	4,17 (1,62; 10,75)	0,13 (0,05; 0,20)
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	3 (2,52)	4 (3,22)	0,62	0,78 (0,18; 3,42)	-0,01 (-0,05; 0,03)
	Zaburzenia nerkowe	3 (2,52)	13 (10,48)	0,01	0,24 (0,07; 0,82)	-0,08 (-0,14; -0,02)
	Udar	1 (0,84)	0	-	3,13 (0,13; 75,96)	0,01 (-0,01; 0,03)
	Zakrzepica żył głębokich	1 (0,84)	2 (1,61)	-	0,52 (0,05; 5,67)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	Dializy	0	1 (0,80)		0,35 (0,01; 8,44)	-0,01 (-0,03; 0,01)

Skróty: GemOx – gemcytabina + oksaliplatyna; GemCis – gemcytabina + cisplatyna.

*Obliczenia własne analityków Agencji.

W ramach analizy zdarzeń niepożądanych (AEs) 3. i 4. stopnia u leczonych schematem GemOx stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie zaburzeń płytkowych i neuropatii obwodowej. Natomiast w ramieniu GemOx zaobserwowano IS niższe ryzyko zaburzeń nerkowych (IS osiągnął jedynie parametr RD). Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 18. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia (Sharma 2019)

Punkt końcowy		GemOx (N=119) n (%)	GemCis (N=124) n (%)	p	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia	Ogółem	65 (54,62)	69 (52,41)	0,78	0,98 (0,78; 1,23)	-0,01 (-0,14; 0,11)
	Biegunka	11 (9,24)	8 (6,45)	0,42	1,43 (0,6; 3,44)	0,03 (-0,04; 0,1)
	Wymioty	13 (10,92)	12 (9,67)	0,75	1,13 (0,54; 2,37)	0,01 (-0,06; 0,09)
	Liczba neutrofilii	21 (17,64)	32 (25,80)	0,12	0,68 (0,42; 1,12)	-0,08 (-0,18; 0,02)
	Zaburzenia płytkowe	29 (24,36)	13 (10,48)	<0,01	2,32 (1,27; 4,25)	0,14 (0,04; 0,23)
	Anemia	25 (21,00)	28 (22,58)	0,77	0,93 (0,58; 1,50)	-0,02 (-0,12; 0,09)
	Neuropatia obwodowa	8 (6,72)	1 (0,80)	0,02	8,34 (1,06; 65,64)	0,06 (0,01; 0,11)
	Zaburzenia nerkowe	0	7 (5,64)	0,01	0,07 (0; 1,20)	-0,06 (-0,10; -0,01)

Skróty: GemOx – gemcytabina + oksaliplatyna; GemCis – gemcytabina + cisplatylna.

*Obliczenia własne analityków Agencji.

Zmniejszenie początkowej dawki o przynajmniej 25% było konieczne u 13 (11%) pacjentów stosujących GemOx i 22 (17%) pacjentów w grupie GemCis.

Badanie Lee 2012

Zgony

W badaniu Lee 2012 odnotowano 1 zgon w grupie pacjentów leczonych schematem GemOx.

Zdarzenia niepożądane

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów leczonych schematem GemOx w badaniu Lee 2012 były: wysoki poziom AST, neuropatia oraz nudności. Dokładne informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (Lee 2012)

Punkt końcowy	Zdarzenia niepożądane 1 i 2 stopnia	Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia
	n (%)	
Nudności	73 (56)	3 (2)
Wymioty	30 (23)	4 (3)
Biegunka	31 (24)	1 (<1%)
Zapalenie jamy ustnej	23 (18)	0 (0)
Zaparcie	39 (3)	0 (0)
Choroba dłoni i stóp	20 (15)	0 (0)
Neutropenia	31 (24)	5 (4)
Małopłytkowość	72 (55)	0 (0)
Wysoki poziom AST	87 (66)	4 (3)
Wysoki poziom ALT	67 (51)	4 (3)
Wysypka	11 (8)	0 (0)

Punkt końcowy	Zdarzenia niepożądane 1 i 2 stopnia	Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia
	n (%)	
Neuropatia	85 (65)	0 (0)
Astenia	31 (24)	2 (2)
Utrata apetytu	72 (55)	1 (<1%)
Zapalenie błon śluzowych	25 (19)	0 (0)
Świąd	17 (13)	0 (0)
Gorączka neutropeniczna	bd	8 (6)

W badaniu Lee 2012 u 57 pacjentów (43%) leczonych schematem GemOx konieczne było zmniejszenie początkowej dawki, a ośmiu pacjentów (6%) wycofało się z badania.

7.4.3. Komentarz do analizy klinicznej

Wyniki badania Sharma 2019 nie pozwalają wnioskować o wyższości żadnej z porównywanych terapii nowotworów pęcherzyka żółciowego: schematu gemcytabina + oksaliplatyna (GemOx) i gemcytabina + cisplatyna (GemCis). Zgodnie z przedstawioną metodyką, badanie zostało zaprojektowane, aby wykazać równoważność dwóch schematów chemioterapeutycznych. Według autorów badania, ze względów statystycznych wnioskowanie zostało oparte na różnicy średnich wartości OS w obu ramionach. Uzyskana różnica średnich OS wyniosła 0,8 mies. (95% CI: -1,1; 2,7), a granica otrzymanego przedziału ufności przekracza założony w protokole badania margines 2 miesiące. W związku z powyższym nie wykazano także równoważności GemOx i GemCis.

Jednocześnie autorzy zwracają uwagę, że ogólne odsetki odpowiedzi na leczenie w obu grupach były podobne. Porównując odsetki występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia nie wykazano różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych ogółem, natomiast stwierdzono wyższy odsetek zaburzeń płytkowych i neuropatii obwodowej oraz niższy odsetek zaburzeń nerkowych w ramieniu GemOx.

Należy zauważyć, że badanie Sharma 2019 to jednośrodkowe badanie uwzględniające wyłącznie populację hinduską, co należy traktować jako ograniczenie. Dodatkowym ograniczeniem jest brak zaślepienia, zarówno w odniesieniu do pacjentów, jak i badaczy. Warto podkreślić, że badanie Sharma 2019 obejmowało pacjentów z nowotworami pęcherzyka żółciowego, co stanowi część z populacji określonej w zleceniu MZ.

W ramach AKL przedstawiono również wyniki pojedynczego ramienia (pacjentów leczonych schematem GemOx) z randomizowanego badania Lee 2012. Do badania tego włączano pacjentów z rakiem dróg żółciowych, rakiem pęcherzyka żółciowego lub rakiem brodawki Vatera. W badaniu tym mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 4,2 mies., natomiast mediana przeżycia całkowitego – 9,5 mies. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: wysoki poziom AST, neuropatia oraz nudności.

Analicyści Agencji odnaleźli również przegląd Fiteni 2014, który nie został włączony do głównej części analizy ze względu na fakt, że w ramach tego przeglądu wyszukiwanie zostało przeprowadzone jedynie w bazie PubMed spośród największych kompleksowych baz informacji. Podstawowym celem przeglądu było porównanie dwóch schematów: gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną oraz gemcytabiny z oksaliplatyną pod względem przeżycia całkowitego (OS) wyrażonego w postaci mediany ważonej liczbą pacjentów z median przeżycia całkowitego osiągniętych w poszczególnych badaniach. Do opracowania włączono badania zarówno eksperymentalne III i II fazy, jak i badania obserwacyjne obejmujące łącznie 771 pacjentów stosujących schemat gemcytabina + cisplatyna oraz 699 chorych leczonych schematem gemcytabina + oksaliplatyna w pierwszej linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego nowotworu dróg żółciowych (nowotwory pęcherzyka żółciowego, wewnątrzwątrobowych, okołownękowych i dystalnych dróg żółciowych oraz brodawki Vatera). Należy zauważyć, że rozpatrywane populacje różniły się między sobą IS pod względem stadium choroby – wśród chorych leczonych schematem z oksaliplatyną w stadium przerzutowym znajdowało się 57% chorych, a wśród leczonych schematem z cisplatyną – 73% ($p < 0,0001$). Zgodnie z oszacowaniami autorów przeglądu ważona mediana median OS w przypadku schematu gemcytabina + oksaliplatyna wyniosła 9,5 mies., a w przypadku schematu zawierającego cisplatynę – 9,7 mies. Stosowanie schematu z cisplatyną było związane z istotnie statystycznie większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia: astenii, biegunki, toksyczności dot. wątroby i toksyczności hematologicznej. Natomiast w przypadku schematu z oksaliplatyną częściej obserwowano obwodową neuropatię 3. i 4. stopnia. W ramach analizy wrażliwości dokonano syntezy danych pochodzących z badań, w których stosowano schemat z cisplatyną w standardowych dawkach (25-35 mg/m²

w 1. i 8. dniu cyklu) – ważona mediana median OS wyniosła wówczas 11,7 mies., jednak schemat gemcytabina + cisplatyna odznaczał się w dalszym ciągu większą toksycznością niż schemat gemcytabina + oksaliplatyna. Zdaniem autorów publikacji standardowy schemat gemcytabina + cisplatyna jest związany z korzyścią w obrębie wydłużenia przeżycia przy jednoczesnej większej toksyczności niż schemat z oksaliplatyną. Analitycy Agencji mają wątpliwości co do wiarygodności uzyskanych wyników, z uwagi na jednoczesną syntezę danych pochodzących zarówno z badań eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych.

7.4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Oxaliplatin Accord:

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.

Tabela 20. Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu oksaliplatin 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 (<1/10000)
<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, hiperglikemia, hipoglikemia; • zakażenie; • uczucie zmęczenia, gorączka², osłabienie, ból, reakcja w miejscu wstrzyknięcia³; • alergja/reakcje alergiczne⁴. 	<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-przełykowy; • bolesne, utrudnione oddawanie moczu, zaburzenia częstości oddawania moczu, krwiomocz; • złuszczenie się skóry (tj. zespół dłoniowo-podeszwy), wysypka z rumieniem, wysypka, nadmierne pocenie się, zmiany w obrębie paznokci; • ból stawów, ból kości; • odwodnienie, hipokalcemia; • zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie górnych dróg oddechowych, posocznica z neutropenią; • krwotok, nagłe zaczerwienienie twarzy, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie tętnicze; • depresja, bezsenność; • upadki. 	<ul style="list-style-type: none"> • ototoksyczność; • niedrożność jelit, zacczopowanie jelit; • kwasica metaboliczna; • posocznica; • nerwowość. 	<ul style="list-style-type: none"> • małopłytkowość immunoalergiczna, niedokrwistość hemolityczna, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe prowadzące do zgonu; • 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 regeneracyjny przerost guzkowy i okołozatokowe zwłóknienie, nadciśnienie wrotne i (lub) zwiększona aktywność aminotransferaz we krwi, • ostra nefropatia cewkowo-śródmiąższowa, ostra niewydolność nerek.

¹ w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy;

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. Wynaczynienie 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. Zgłaszano również opóźnione reakcje nadwrażliwości, które występowały w ciągu kilku godzin a nawet dni po zakończonym wlewie.

⁵ w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami.

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

Odnalezione komunikaty na stronach EMA, FDA, URPL

Na stronie FDA podano następujące informacje o bezpieczeństwie stosowania oksaliplatyny:

- w sierpniu 2012 r. zmieniono amerykańską ulotkę rejestracyjną dla leku: Oxalipatin (oksalipiatyna) 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

w lipcu 2012 r. zaktualizowano amerykańską ulotkę rejestracyjną dla leku: Eloxatin (oksalipiatyna) w ramach czego dodano do działań niepożądanych: **skurcze krtani** jako reakcje związane z wlewie/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.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 21. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 20 grudnia 2019

Substancja czynna	oxaliplatinum
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach katalogu chemioterapii
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	1031.0, Oxaliplatinum
Zakres wskazań objętych refundacją	<p>C16 nowotwór złośliwy żołądka</p> <p>C16.0 wpust</p> <p>C16.1 dno żołądka</p> <p>C16.2 trzon żołądka</p> <p>C16.3 ujście odźwiernika</p> <p>C16.4 odźwiernik</p> <p>C16.5 krzywizna mniejsza żołądka, nieokreślona</p> <p>C16.6 krzywizna większa żołądka, nieokreślona</p> <p>C16.8 zmiana przekraczająca granice żołądka</p> <p>C16.9 żołądek, nieokreślony</p> <p>C17 nowotwór złośliwy jelita cienkiego</p> <p>C17.0 dwunastnica</p> <p>C17.1 jelito czcze</p> <p>C17.2 jelito kręte</p> <p>C17.3 uchylek meckela</p> <p>C17.8 zmiana przekraczająca granice jelita cienkiego</p> <p>C17.9 jelito cienkie, nieokreślone</p> <p>C18 nowotwór złośliwy jelita grubego</p> <p>C18.0 jelito ślepe</p> <p>C18.1 wyrostek robaczkowy</p> <p>C18.2 okrężnica wstępująca</p> <p>C18.3 zgięcie wątrobowe</p> <p>C18.4 okrężnica poprzeczna</p> <p>C18.5 zgięcie śledzionowe</p> <p>C18.6 okrężnica zstępująca</p> <p>C18.7 esica</p> <p>C18.8 zmiana przekraczająca granice okrężnicy</p> <p>C18.9 okrężnica, nieokreślona</p> <p>C19 nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego</p> <p>C20 nowotwór złośliwy odbytnicy</p> <p>C21 nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu</p> <p>C21.0 odbył, nieokreślony</p> <p>C21.1 kanał odbytu</p> <p>C21.2 strefa kloakogenna</p> <p>C21.8 zmiana przekraczająca granice odbytu i kanału odbytu</p> <p>C25 nowotwór złośliwy trzustki</p> <p>C25.0 głowa trzustki</p> <p>C25.1 trzon trzustki</p> <p>C25.2 ogon trzustki</p> <p>C25.3 przewód trzustkowy</p> <p>C25.4 część wewnątrzwydzielnicza trzustki</p> <p>C25.7 inna część trzustki</p>

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

Należy zauważyć, że większość wskazanych w powyższej tabeli wskazań refundacyjnych oksaliplatyny stanowi wskazania pozarejestrycyjne. Zgodnie z ChPL Oxaliplatinum Accord oraz ChPL Oxaliplatin Kabi oceniane produkty lecznicze zarejestrowane są do stosowania w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym we wskazaniach:

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz Urz. Min. Zdr. z 2019 r., poz. 105), leki zawierające oksaliplatynę są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach wymienionych w powyższej tabeli w ramach katalogu chemioterapii. Oceniane produkty lecznicze nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w ocenianych wskazaniach, tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10 C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9).

Tabela 22. Refundacja ocenianych produktów leczniczych

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990798247	32,40	34,02	34,02	bezpłatny
	1 fiol.po 20 ml	05909990798254	64,80	68,04	68,04	bezpłatny
	1 fiol.po 40 ml	05909990827381	129,60	136,08	136,08	bezpłatny
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990796151	31,86	33,45	33,45	bezpłatny
	1 fiol. a 20 ml	05909990796168	63,72	66,91	66,91	bezpłatny
	1 fiol. a 40 ml	05909990827206	127,44	133,81	133,81	bezpłatny

UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

Zgodnie z danymi przedstawionymi w Komunikacie Departamentu Gospodarki Lekami NFZ dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2019 r. średnia cena 1 mg oksaliplatyny w tym okresie wyniosła 0,37 zł.

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na fakt, że w analizie klinicznej przedstawiono dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oksaliplatyny w skojarzeniu z gemcytabiną w ocenianych wskazaniach, w ramach analizy wpływu na budżet porównano wydatki związane z refundacją ww. schematu chemioterapii z wydatkami ponoszonymi na refundację terapii technologią alternatywną – gemcytabiną i cisplatiną.

Do obliczenia wydatków płatnika publicznego wykorzystano następujące dane:

- Dawkowanie schematu gemcytabina i oksaliplatyna oraz gemcytabina i cisplatiną na podstawie danych z badania Sharma 2019 włączonego do AKL, w ramach którego stosowano oba schematy:
 - schemat gemcytabina + oksaliplatyna: oksaliplatyna w dawce 80 mg/m² oraz gemcytabina w dawce 900 mg/m² 1. i 8. dnia co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli;

- schemat gemcytabina + cisplatyna: cisplatyna w dawce 25 mg/m² oraz gemcytabina w dawce 1000 mg/m² 1. i 8. dnia co 3 tygodnie przez maksymalnie 8 cykli.
- Powierzchnię masy ciała przyjęto na poziomie 1,7 m²;
- Koszt za 1 mg substancji czynnych przyjęto na podstawie średniej za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2019 r. na podstawie Komunikatu Departamentu Gospodarki Lekami NFZ dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2019 r., tj. 0,37 zł dla oksaliplatyny, 0,52 zł dla cisplatyny oraz 0,05 zł dla gemcytabiny.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty porównywanych terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Tabela 23. Koszty terapii pojedynczego pacjenta porównywanymi schematami

Kategoria kosztowa	Koszt dla płatnika publicznego [zł]	
	gemcytabina + oksaliplatyna	gemcytabina + cisplatyna
Koszt 1 cyklu	126,82	107,10
Koszt maksymalnej liczby cykli wg badania Sharma 2019*	760,92	856,80

*6 cykli w przypadku schematu gemcytabina + oksaliplatyna, 8 cykli w przypadku schematu gemcytabina + cisplatyna

W ramach oszacowań analizy wpływu na budżet wielkość populacji przyjęto na podstawie danych NFZ dotyczących liczby chorych z rozpoznaniem ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8 lub C24.9, u których zrefundowano gemcytabinę i cisplatynę. Ze względu na rozbieżności w kierunkach zmiany liczebności populacji o takiej charakterystyce na przestrzeni lat, za które dostępne są dane, przyjęto arbitralnie średnią wartość z 3 ostatnich pełnych lat (2016 – 2018), tj. 817 chorych. Z uwagi na brak podstaw do przyjęcia założeń o stopniu w jakim schemat gemcytabina + oksaliplatyna zastąpiłby schemat gemcytabina + cisplatyna, oszacowano maksymalne wydatki dla każdej z porównywanych interwencji, tzn. przy założeniu braku refundacji interwencji alternatywnej, nie przeprowadzono jednak oszacowań kosztów inkrementalnych. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 24. Analiza wpływu na budżet – oszacowania analityków Agencji

Kategoria kosztowa	Koszt dla płatnika publicznego [zł]	
	gemcytabina + oksaliplatyna	gemcytabina + cisplatyna
Koszt 1 cyklu	103 612	87 501
Koszt maksymalnej liczby cykli wg badania Sharma 2019*	621 672	700 006

*6 cykli w przypadku schematu gemcytabina + oksaliplatyna, 8 cykli w przypadku schematu gemcytabina + cisplatyna

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 20.01.2020 r. znak PLR.4604.1537.2019.PB (data wpływu do AOTMiT: 21.01.2020 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- oksaliplatyna,

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24).

Z uwagi na fakt, że w ramach kodu ICD-10 C22 jedynie wskazanie w obrębie podkodu 22.1 – rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych wpisuje się we wskazanie podane w zleceniu: nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego, w ramach niniejszego raportu dokonano oceny zastosowania oksaliplatyny we wskazaniach określonych następującymi kodami ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9.

W 2014 roku zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTM pozytywnie zaopiniowali usunięcie świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Rak dróg żółciowych jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z ich nabłonka. Może się rozwinąć w obrębie dróg wewnątrzwątrobowych lub zewnątrzwątrobowych. Zapadalność na raka dróg żółciowych wynosi ok. 1-2/100 000 rocznie, najczęściej chorują na niego mężczyźni w wieku > 65 lat. Śmiertelność w ciągu 12 miesięcy od ustalenia rozpoznania jest bliska 100%.

Rak pęcherzyka żółciowego to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka błony śluzowej pęcherzyka żółciowego. Stanowi 80-95% raków dróg żółciowych. Chorują na niego najczęściej osoby > 60 roku życia, kobiety 3-4 x częściej niż mężczyźni. W Polsce zachorowalność wynosi ok. 2/100 000/rok.

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

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, standardem postępowania w ramach terapii systemowej w ocenianych wskazaniach, odznaczającym się najwyższą siłą zaleceń jest skojarzenie gemcytabiny i cisplatyny. Z tego względu to połączenie stanowi technologię alternatywną w niniejszym raporcie.

Analiza skuteczności

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie porównujące bezpośrednio ocenianą interwencję z obraną technologią alternatywną w ocenianej populacji – randomizowane badanie kliniczne III fazy Sharma 2019 dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej gemcytabiną i oksaliplatyną (GemOx) z gemcytabiną i cisplatyną (GemCis) u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym nowotworem pęcherzyka żółciowego. Populacja z badania Sharma 2019 nie obejmuje całości analizowanej populacji docelowej. Dlatego do opracowania włączono również jedno ramię z badania RCT III fazy Lee 2012 – chorych stosujących GemOx w leczeniu nowotworów dróg żółciowych, którego populacja odpowiada populacji wskazanej w zleceniu MZ. Dodatkowo w ramach komentarza do analizy klinicznej uwzględniono przegląd Fiteni 2014, który nie został włączony do głównej części analizy ze względu na przyjętą metodykę.

W badaniu Sharma 2019 w 10,5-miesięcznym okresie obserwacji w przypadku chorych stosujących GemOx odnotowano nieco dłuższą medianę (9,0 mies. vs 8,3 mies.) i wyższą średnią (11,2 mies. vs 10,4 mies.) przeżycia całkowitego w porównaniu do pacjentów przyjmujących GemCis, jednak wyniki nie były istotne statystycznie.

Mediana PFS w grupie GemOx wyniosła 5,0 mies. i była istotnie statystycznie dłuższa od mediany PFS w grupie GemCis (4,0 mies.). Nie zaobserwowano IS różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie. Jak wskazali autorzy publikacji Sharma 2019 nie wykazano równoważności schematów GemOx i GemCis w zakresie wpływu na OS. Jednocześnie autorzy zwracają uwagę, że ogólne odsetki odpowiedzi na leczenie w obu grupach były podobne. Warto podkreślić, że badanie Sharma 2019 obejmowało pacjentów z nowotworami pęcherzyka żółciowego, co stanowi część z populacji określonej w zleceniu MZ.

W badaniu Lee 2012 wśród pacjentów odpowiadających populacji docelowej leczonych schematem GemOx mediana OS wyniosła 9,5 mies., a mediana PFS 4,2 mies.

Zdaniem autorów przeglądu Fiteni 2014, stanowiącego przegląd porównujący schematy gemcytabina + oksaliplatyna oraz gemcytabina + cisplatyna w obrębie ocenianej populacji standardowy schemat gemcytabina + cisplatyna (cisplatyna w dawce 25-35 mg/m² w 1. i 8. dniu cyklu) jest związany z korzyścią w obrębie wydłużenia przeżycia przy jednoczesnej większej toksyczności niż schemat z oksaliplatyną. Uwzględnienie zróżnicowanych dawek cisplatyny w ramach schematu z gemcytabiną daje porównywalne wartości OS w przypadku obu schematów (GemOx i GemCis).

Analiza bezpieczeństwa

Autorzy badania Sharma 2019 raportują 2 przypadki zgonów spowodowanych toksycznością stosowanej chemioterapii, oba w ramieniu GemCis (1,61%). W grupie GemOx zaobserwowano istotnie statystycznie częstsze występowanie neuropatii obwodowej (16,80% vs 4,03%) i rzadsze występowanie zaburzeń nerkowych (2,52% vs 10,48%) niż w grupie GemCis. W ramach analizy AEs 3. i 4. stopnia u leczonych schematem GemOx stwierdzono IS istotnie statystycznie częstsze występowanie zaburzeń płytkowych (24,36% vs 10,48%) i neuropatii obwodowej (6,72% vs 0,80%). Natomiast w ramieniu GemOx zaobserwowano IS niższe ryzyko zaburzeń nerkowych (0% vs 5,64%).

W badaniu Lee 2012 odnotowano 1 zgon wśród pacjentów leczonych schematem GemOx. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: wysoki poziom AST, neuropatia oraz nudności.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące postępowania w nowotworach dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego: polskie PTOK z 2015 r., amerykańskie NCCN z 2019 r. oraz europejskie ESMO z 2016 r. Wszystkie dokumenty są zgodne, że standardem chemioterapii w ocenianych wskazaniach jest skojarzenie gemcytabiny i cisplatyny. Wytyczne PTOK 2015 wskazują, że nie ma dowodów na skuteczność oksaliplatyny w tych wskazaniach. W najnowszych wytycznych – NCCN 2019 podano natomiast informację, że istnieją dowody pochodzące z badań II fazy wskazujące na korzyści z zastosowania różnych skojarzeń oksaliplatyny. Według wytycznych ESMO 2016 oksaliplatyna może zastąpić cisplatynę w ramach skojarzenia z gemcytabiną w przypadku chorych, u których występuje ryzyko związane z obciążeniem pracy nerek.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla oksaliplatyny w ocenianych wskazaniach.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Oceniane produkty lecznicze nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w nowotworach dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego.

W ramach analizy wpływu na budżet przeprowadzono uproszczone obliczenia prowadzące do określenia możliwych rozmiarów wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę w ocenianych wskazaniach. Ograniczono się do uwzględnienia jedynie schematu, dla którego dowody przedstawiono w analizie klinicznej – gemcytabina + oksaliplatyna. Liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie 817 chorych. Ze względu na brak podstaw do przyjęcia założeń o stopniu w jakim schemat gemcytabina + oksaliplatyna zastąpiłby schemat gemcytabina + cisplatyna, porzeczono na oszacowaniu maksymalnych wydatków dla każdej z porównywanych interwencji, tzn. przy założeniu braku refundacji interwencji alternatywnej oraz odstąpiono od oszacowania kosztów inkrementalnych.

W przypadku założenia o refundacji jedynie schematu gemcytabina + oksaliplatyna w populacji docelowej, koszt 1 cyklu leczenia w tej populacji wyniesie 103,6 tys. zł, natomiast koszt 6 cykli terapii (maksymalna liczba cykli w badaniu Sharma 2019) – 621,7 tys. zł. Przyjmując założenie o refundacji jedynie technologii alternatywnej – schematu gemcytabina + cisplatyna koszt 1 cyklu terapii populacji docelowej wyniesie 87,5 tys. zł, natomiast koszt 8 cykli (maksymalna liczba cykli w badaniu Sharma 2019) – 700,0 tys. zł.

Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

10. Źródła

Badania pierwotne	
Fiteni 2014	Frederic Fiteni et al. Cisplatin/gemcitabine or oxaliplatin/gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancer: a systematic review. <i>Cancer Medicine</i> 2014; 3(6): 1502–1511. doi: 10.1002/cam4.299
Lee 2012	Jeeyun Lee, Se Hoon Park, Heung-Moon Chang, Jun Suk Kim, Hye Jin Choi, Myung Ah Lee, Joung Soon Jang, Hei Cheul Jeung, Jung Hun Kang, Hyun Woo Lee, Dong Bok Shin, Hye Jin Kang, Jong-Mu Sun, Joon Oh Park, Young Suk Park, Won Ki Kang, Ho Yeong Lim. 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: 181–88. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70301-1
Scharma 2019	Atul Sharma et al. Modified gemcitabine and oxaliplatin or gemcitabine + cisplatin in unresectable gal bladder cancer: Results of a phase III randomised controlled trial. 2019 Elsevier Ltd. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.10.004
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
ESMO 2016	J. W. Valle et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 27 (Supplement 5): v28–v37, 2016. doi:10.1093/annonc/mdw324
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancer. ver 4.2019
PTOK 2013	Piotr Potemski, Wojciech Polkowski, Krzysztof Bujko, Joanna Didkowska, Zuzanna Guzel, Roman Herman, Aleksandra Łacko, Włodzimierz Olszewski, Jakub Pałucki, Jarosław Reguła. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Nowotwory układu pokarmowego. Aktualizacja na dzień 02.12.2015.
Pozostałe publikacje	
ChPL Oxaliplatin Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Oxaliplatin Accord
ChPL Oxaliplatina Kabi	Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Oxaliplatin Kabi
Raport Kapecytabina 2017	Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w ChPL: Kapecytabina we wskazaniach: nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0), brodawka większa Vatera (C24.1), zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8), drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9) w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych. Raport nr OT.4321.5.2017
Raport Oksaliplatyna / Kapecytabina 2014	Raport ws oceny świadczenia opieki zdrowotnej: Kapecytabina we wskazaniu nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (C24) i 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 Nr: AOTM-OT-431-40/2013
Rekomendacja Prezesa AOTM 25/2014	Rekomendacja nr 25/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej
Stanowisko RP 32/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
Szczeklik 2017	Andrzej Szczeklik, Piotr Gajewski; Interna Szczeklika 2017, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 28.01.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#24	Search (((((((gal bladder[Title/Abstract] OR gallbladder[MeSH Terms]) OR (((biliary[Title/Abstract] OR bile[Title/Abstract])) AND (((duct[Title/Abstract] OR ducts[Title/Abstract] OR tract[Title/Abstract])))) AND (((((neoplasm[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR cancer[MeSH Terms] OR neoplasm[MeSH Terms] OR carcinoma[MeSH Terms])) AND ((oxaliplatin[Title/Abstract] OR oxaliplatinum[Title/Abstract]))	130
#23	Search (((((gallbladder[Title/Abstract] OR gallbladder[MeSH Terms]) OR (((biliary[Title/Abstract] OR bile[Title/Abstract])) AND (((duct[Title/Abstract] OR ducts[Title/Abstract] OR tract[Title/Abstract])))) AND (((((neoplasm[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR cancer[MeSH Terms] OR neoplasm[MeSH Terms] OR carcinoma[MeSH Terms]))	28583
#22	Search (((gal bladder[Title/Abstract] OR gallbladder[MeSH Terms]) OR (((biliary[Title/Abstract] OR bile[Title/Abstract])) AND (((duct[Title/Abstract] OR ducts[Title/Abstract] OR tract[Title/Abstract]))	98796
#21	Search (((biliary[Title/Abstract] OR bile[Title/Abstract])) AND (((duct[Title/Abstract] OR ducts[Title/Abstract] OR tract[Title/Abstract]))	68575
#20	Search ((duct[Title/Abstract] OR ducts[Title/Abstract] OR tract[Title/Abstract])	438545
#19	Search tract[Title/Abstract]	332660
#18	Search ducts[Title/Abstract]	35174
#17	Search duct[Title/Abstract]	91204
#16	Search (biliary[Title/Abstract] OR bile[Title/Abstract])	160626
#15	Search bile[Title/Abstract]	107282
#14	Search biliary[Title/Abstract]	83288
#13	Search (gallbladder[Title/Abstract] OR gallbladder[MeSH Terms])	38673
#12	Search gallbladder[MeSH Terms]	14972
#11	Search gallbladder[Title/Abstract]	33999
#10	Search (((((neoplasm[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR cancer[MeSH Terms] OR neoplasm[MeSH Terms] OR carcinoma[MeSH Terms]))	3790799
#9	Search carcinoma[MeSH Terms]	630775
#8	Search neoplasm[MeSH Terms]	3275662
#7	Search cancer[MeSH Terms]	3275662
#6	Search carcinoma[Title/Abstract]	588791
#5	Search cancer[Title/Abstract]	1655063
#4	Search neoplasm[Title/Abstract]	75632
#3	Search (oxaliplatin[Title/Abstract] OR oxaliplatinum[Title/Abstract])	10258
#2	Search oxaliplatinum[Title/Abstract]	17
#1	Search oxaliplatin[Title/Abstract]	10244

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 28.01.2020 r.)

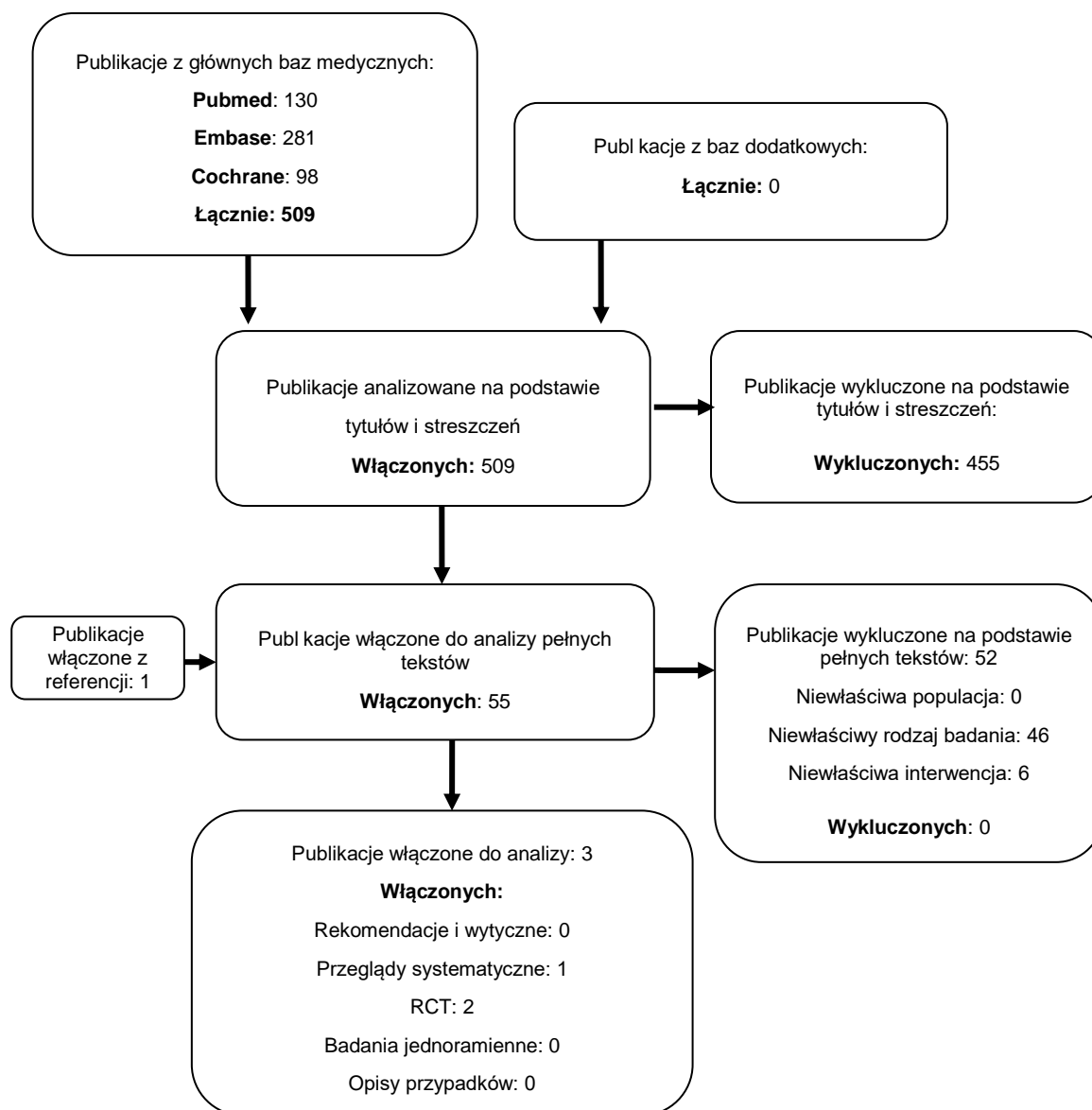
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	oxaliplatin.ab,kw,ti.	18268
#2	oxaliplatinum.ab,kw,ti.	43
#3	1 or 2	18301

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	neoplasm.ab,kw,ti.	100445
#5	cancer.ab,kw,ti.	2357274
#6	carcinoma.ab,kw,ti.	777435
#7	neoplasm/	415465
#8	4 or 5 or 6 or 7	2960842
#9	gal bladder.ab,kw,ti.	38620
#10	gallbladder/	25345
#11	biliary.ab,kw,ti.	111617
#12	bile.ab,kw,ti.	129108
#13	11 or 12	199242
#14	duct.ab,kw,ti.	117317
#15	ducts.ab,kw,ti.	40710
#16	tract.ab,kw,ti.	433421
#17	14 or 15 or 16	564052
#18	13 and 17	84185
#19	9 or 10 or 18	122684
#20	8 and 19	27989
#21	3 and 20	281

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 28.01.2020.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(oxaliplatin):ti,ab,kw	4128
#2	(oxaliplatinum):ti,ab,kw	3
#3	#1 OR #2	4130
#4	(neoplasm):ti,ab,kw	25347
#5	(cancer):ti,ab,kw	153297
#6	(carcinoma):ti,ab,kw	39308
#7	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	72725
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	191167
#9	(gal bladder):ti,ab,kw	2470
#10	MeSH descriptor: [Gallbladder] explode all trees	272
#11	(biliary):ti,ab,kw	5544
#12	(bile):ti,ab,kw	6341
#13	#11 OR #12	9738
#14	(duct):ti,ab,kw	4139
#15	(ducts):ti,ab,kw	735
#16	(tract):ti,ab,kw	36834
#17	#14 OR #15 OR #16	40548
#18	#13 AND #17	4378
#19	#9 OR #10 OR #18	6141
#20	#8 AND #19	1939
#21	#3 AND #20	98

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań



11.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)

Kryteria RECIST stanowią podstawę oceny odpowiedzi na leczenie w terapii guzów litych. W badaniach, których wyniki uwzględniono w niniejszym opracowaniu stosowano dwie wersje kryteriów RECIST (1.0 i 1.1), w ramach których kryteria wystąpienia odpowiedzi są takie same, różnią się jednak doбором ocenianych zmian (klasyfikacją zmian jako mierzalne), co może mieć wpływ na zaobserwowany rodzaj odpowiedzi.

W poniższych tabelach przedstawiono kryteria odpowiedzi zmian mierzalnych, niemierzalnych i odpowiedzi ogólnej.

Tabela 28. Kryteria odpowiedzi – zmiany mierzalne

Rodzaj odpowiedzi	Definicja
CR – odpowiedź całkowita	Zanik wszystkich zmian mierzalnych. Redukcja wymiaru patologicznych węzłów chłonnych (mierzalnych i niemierzalnych) < 10 mm w osi krótkiej.*
PR – odpowiedź częściowa	Redukcja sumy najdłuższych wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej.
PD – progresja choroby	Zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 20\%$ względem najmniejszej sumy ww. wymiarów osiągniętej w okresie badania. oraz Bezwzględny wzrost sumy wymiarów musi wynosić ≥ 5 mm*. lub Pojawienie się jednej lub większej liczby nowych zmian.
SD – stabilna choroba	Zmiana sumy wymiarów zmian mierzalnych niespełniająca kryteriów PR i PD.

*kryterium dodane w wersji 1.1

Tabela 29. Kryteria odpowiedzi – zmiany niemierzalne

Rodzaj odpowiedzi	Definicja
CR – odpowiedź całkowita	Zanik wszystkich zmian niemierzalnych oraz normalizacja poziomu markerów nowotworowych. Wszystkie węzły chłonne muszą mieć wymiary niepatologiczne (< 10 mm w krótkiej osi).*
Nie CR/Nie PD**	Utrzymywanie się jednej lub większej liczby zmian niemierzalnych i/lub poziomu markerów nowotworowych ponad normę.
PD – progresja choroby	Pojawienie się nowej zmiany i/lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.

*kryterium dodane w wersji 1.1

**niekompletna odpowiedź/stabilna choroba wg kryteriów RECIST 1.0

Tabela 30. Kryteria odpowiedzi – odpowiedź ogólna

Rodzaj odpowiedzi	Definicja		
	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Wystąpienie nowej zmiany
CR – odpowiedź całkowita	CR	CR	NIE
PR – odpowiedź częściowa	CR	Nie CR/Nie PD*	NIE
	CR	Brak oceny**	NIE
	PR	Nie PD lub brak oceny**	NIE
SD – stabilna choroba	SD	Nie PD lub brak oceny**	NIE
PD – progresja choroby	PD	Każda odpowiedź	TAK/NIE
	Każda odpowiedź	PD	TAK/NIE
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	TAK
Brak oceny**	Brak oceny wszystkich zmian	Nie PD	NIE

*wg kryteriów RECIST 1.0 niekompletna odpowiedź/SD

**Kryteria RECIST 1.0 nie przewidywały braku oceny

Źródło: RECIST 1.0, RECIST 1.1