



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 28/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24).*

#### Uzasadnienie

##### *Problem zdrowotny*

*Rak dróg żółciowych jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z ich nabłonka. Może się rozwinąć w obrębie dróg wewnątrztrętrowych lub zewnątrztrętrowych. 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 Vater) 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.*

*Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne 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. Zgodnie z nimi, standardem*



postępowania w ramach terapii systemowej 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, że istnieją dowody pochodzące z badań II fazy wskazujące na korzyści z zastosowania różnych skojarzeń oksaliplatyny. Według wytycznych ESMO 2016 oksaliplatyna może zastąpić cisplatinę w ramach skojarzenia z gemcytabiną w przypadku chorych, u których występuje ryzyko związane z obciążeniem pracy nerek.

Odnaleziono jedno badanie porównujące ocenianą interwencję z technologią alternatywną – randomizowane badanie kliniczne III fazy Sharma 2019 dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej gemcytabiną i oksaliplatyną (GemOx) z gemcytabiną i cisplatiną (GemCis) u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym nowotworem pęcherzyka żółciowego.

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. Wyniki nie były jednak 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 znamienności statystycznej różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie.

Ponieważ badanie Sharma 2019 obejmowało pacjentów z nowotworami pęcherzyka żółciowego, co stanowi tylko część populacji określonej w zleceniu MZ, do opracowania włączono 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. 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.

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.

W 2014 roku zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTMiT 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. Standardem postępowania w ocenianych wskazaniach jest skojarzenie gemcytabiny i cisplatyny.

*Produkty lecznicze zawierające gemcytabinę i cisplatynę, znajdujące się na liście refundacyjnej, również nie są zarejestrowane w ocenianych wskazaniach.*

#### *Aspekty ekonomiczne*

*Liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie 817 chorych. Brak jest podstaw do określenia w jakim stopniu schemat gemcytabina + oksaliplatyna zastąpiłby schemat gemcytabina + cisplatyna. W przypadku założenia o refundacji jedynie schematu gemcytabina + oksaliplatyna, 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.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.4320.5.2020 „Oksaliplatyna we wskazaniu: nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-C24)”. Data ukończenia: 6 lutego 2020 r.