



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 272/2020 z dnia 19 października 2020 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną capecytabinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną capecytabinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1); nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23); zewnętrznowątrobowe drogi żółciowe (C24.0); brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1); zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8); drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9) w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych.

Uzasadnienie

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego Agencji z 2017 r., odnaleziono dwie publikacje wtórne – przeglądy systematyczne Kish 2020 i Ghidini 2018 oraz RCT BILCAP (Primrose 2019), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania kapecytabiny w terapii adjuwantowej nowotworów dróg żółciowych. Wyniki badania RCT BILCAP, przedstawione w odnalezionych przeglądach systematycznych (oraz w poprzednim raporcie Agencji, OT.4321.5.2017), pochodziły z abstraktów konferencyjnych. W związku z tym, w niniejszym opracowaniu opisano je na podstawie publikacji pełnotekstowej. W zakresie skuteczności, w badaniu BILCAP w grupie CAP, w porównaniu do OBS, wykazano istotne statystycznie wydłużenie OS w analizie populacji zgodnej z protokołem badania (w populacji ITT tych różnic nie wykazano). W obu analizach (ITT oraz PPA), między ocenianą interwencją, a grupą obserwacji, wykazano znamienne statystycznie różnice w przeżyciu bez nawrotów, oszacowane dla okresu obserwacji do 24 mies., natomiast dla okresu obserwacji od 24 do 60 mies. różnic IS nie raportowano. Analiza wrażliwości (uwzględniająca status węzłów chłonnych, stopień choroby oraz płeć pacjentów) wykazała istotne statystycznie różnice w OS na korzyść CAP w porównaniu z OBS: HR=0,71 [95% CI=0,55; 0,92], p=0,01. W obu odnalezionych opracowaniach wtórnych, w ramach oceny skuteczności kapecytabiny, włączono badanie BILCAP.



Autorzy przeglądu systematycznego Ghidini 2018, na podstawie wyników w/w badania, wskazali, że terapia adjuwantowa z zastosowaniem kapecytabiny istotnie poprawia wyniki pacjentów i powinna być zawsze proponowana pacjentom po operacji. Natomiast, w publikacji Kish 2020 przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej, w ramach której przeprowadzono porównanie pośrednie CAP, GEM oraz GEMOX – wykazano brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi schematami terapii adjuwantowej w raku dróg żółciowych. Należy jednak mieć na uwadze, że autorzy analizy wskazali na wyraźny trend faworyzujący kapecytabinę, jako terapię adjuwantową, w porównaniu z samą GEM lub schematem GEMOX (patrz. ryc. 1., w rozdz. 3.1.3. opracowania OT.4321.1.2020). W zakresie bezpieczeństwa, w badaniu BILCAP zdarzenia niepożądane raportowano wyłącznie w grupie CAP, a ciężkie zdarzenia niepożądane – w obu grupach (CAP oraz OBS). Zgony raportowano u 114 (51%) pacjentów z grupy CAP oraz u 131 (58%) pacjentów z grupy OBS. Zdarzenia niepożądane raportowano u prawie wszystkich pacjentów leczonych CAP (n/N=212/213). U 44% pacjentów raportowano AE 3. stopnia, najczęściej: zespół rękostopa (20%), biegunkę (8%) oraz zmęczenie (8%). AE 4. stopnia raportowano u jednego pacjenta (niedokrwienie lub zawał serca).

Dodatkowo, zidentyfikowano badania aktualnie trwające, m.in. badanie RCT ACTICCA-1 (ClinicalTrials.gov: NCT021700904), oceniające skuteczność terapii adjuwantowej gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną, w porównaniu do terapii standardowej (obserwacja lub kapecytabina+obserwacja). Szacowana data zakończenia badania to kwiecień 2023 r. (szacowana data zakończenia etapu badania dla pierwszorzędowego punktu końcowego to kwiecień 2021 r.). Ponadto, zidentyfikowano badanie NCT02548195 (RCT, III fazy), porównujące schemat gemcytabina + oksaliplatyna z kapecytabiną w monoterapii u pacjentów z rakiem przewodów żółciowych wewnątrztrzewikowych. Według bazy ClinicalTrials.gov, dane dot. tego badania nie były aktualizowane w ciągu ostatnich 2 lat, toteż uzyskało ono status nieznaną

W poprzednim raporcie Agencji z 2017 r. nie odnaleziono badań wysokiej jakości, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii lekowej. Natomiast, włączono 1 badanie prospektywne (oceniające skuteczność leczenia uzupełniającego, w tym CAP, u pacjentów po radykalnej resekcji z powodu raka zewnątrztrzewikowych dróg żółciowych lub raka pęcherzyka żółciowego), analizę retrospektywną (w której porównywano skuteczność stosowania chemioterapii uzupełniającej, w tym CAP w monoterapii oraz w skojarzeniu z GEM, z brakiem jej stosowania u pacjentów po resekcji nowo zdiagnozowanego raka wewnątrztrzewikowych dróg żółciowych) oraz opis przypadku (dotyczący bezpieczeństwa stosowania CAP w skojarzeniu z oksaliplatyną u pacjentki z gruczolakorakiem brodawki Vatera).

Ponadto, opisano abstrakty konferencyjne z wynikami z badania BILCAP (szczegóły patrz. rozdz. 3.1.2 opracowania OT.4321.1.2020). Wyniki przedstawione w opracowaniu Agencji z 2017 r., szczególnie wyniki badania BILCAP (wtedy jeszcze nieopublikowanego w publikacji pełnotekstowej) wskazywały na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kapecytabiny jako leczenia uzupełniającego, po chirurgicznym usunięciu raka przewodów żółciowych (ORP 373/2017, OT.4321.5.2017).

Uwaga Rady

W ramach wyszukiwania niesystematycznego zidentyfikowano komunikaty EMA oraz URPL z 2020 r. skierowane do fachowych pracowników ochrony zdrowia, w których wskazano, że u pacjentów z częściowym niedoborem lub całkowitym brakiem aktywności dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD) występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności podczas leczenia fluoropirydynami, w tym kapecytabiną.

W związku z powyższym zalecane jest wykonywanie badań fenotypowych i/lub genotypowych przed rozpoczęciem leczenia fluoropirydynami, które nie jest rutynowo wykonywane w Polsce.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, 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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4321.1.2020 „Kapecytabina we wskazaniach: pozarejestacyjnych: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1); nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23); zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0); brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1);

zmiana przekraczająca granice dróg żółtych (C24.8); drogi żółte, nieokreślone (C24.9) w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółtych”, data ukończenia: 14 października 2020 r.