



Rekomendacja nr 114/2014

z dnia 28 marca 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego
podanie kapecytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10:
C24.9 (nowotwór złośliwy innych i nie określonych części dróg
żółciowych – drogi żółciowe, nie określone), realizowanego
w ramach programu chemioterapii niestandardowej.**

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie kapecytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C24.9 (nowotwór złośliwy innych i nie określonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nie określone).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie kapecytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C24.9 (nowotwór złośliwy innych i nie określonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nie określone), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Nie odnaleziono wiarygodnych dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność kapecytabiny w omawianym wskazaniu, w populacji zgodnej z wnioskowaną. Zgodnie z opinią eksperta, optymalnym rozwiązaniem do zastosowania w ramach chemioterapii w leczeniu raka dróg żółciowych jest schemat zawierający gemcytabinę z cisplatyną.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie kapecytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C24.9 (nowotwór złośliwy innych i nie określonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nie określone), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Kod ICD-10: C24.9 obejmuje nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone.



Rak dróg żółciowych jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z ich nabłonka. Ze względu na lokalizację dzieli się na: raka wewnątrzwątrobowego dróg żółciowych (10-15%) i na raka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, który dzieli się na: raki 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%).

Zapadalność na raka dróg żółciowych wynosi ok. 1/100 000/rok, najczęściej chorują na niego mężczyźni w wieku > 65 lat. Śmiertelność w ciągu 12 miesięcy od ustalenia rozpoznania jest bliska 100%. Rak (zewnątrzwątrobowych) dróg żółciowych stanowi około 2% wszystkich nowotworów złośliwych, a zachorowalność na ten nowotwór wynosi około 1/100 000/rok. W badaniach sekcyjnych stwierdza się go u 0,1–0,5% osób. Zachorowalność wzrasta po 60. roku życia i jest jednakowa dla obu płci.

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: fluorouracylem w skojarzeniu z metotreksatem, folianem wapnia, cisplatyną, mitomycyną C i interferonem α . Metoda leczenia zalecana w rekomendacjach klinicznych jako standard w przypadku zmian nieresekcyjnych to leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną lub oksaliplatyną.

- leczeniu paliatywnym, które poprawia jakość życia chorego i łagodzi objawy, np. poprzez drenaż dróg żółciowych z wprowadzeniem protezy metodą endoskopową (ECPW), drenaż przezskórny lub drenaż operacyjny, leki przeciwbólowe.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kapecytabina (CAP) jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). CAP jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecny w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych CAP wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel.

Metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę DNA. Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują na resekcję chirurgiczną, jako leczenie z wyboru raka dróg żółciowych (ang. *cholangiocarcinoma* – CCA). W przypadku raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych wykonuje się hemihepatektomię, natomiast w przypadku raka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych usuwa się drogi żółciowe oraz okoliczne węzły chłonne.

W miejscowo zaawansowanym lub rozsianym nieresekcyjnym CCA zaleca się w pierwszej kolejności chemioterapię złożoną z gemcytabiny i cisplatyny. W przypadku niemożności zastosowania cisplatyny

w skojarzeniu z gemcytabiną, inną opcję terapeutyczną może stanowić gemcytabina z oksaliplatyną lub inne dwulekowe schematy chemioterapii oparte na gemcytabinie, lub 5-fluorouracylu.

Ponadto zgodnie ze stanowiskiem eksperta w rozpoznaniu zgodnym z kodem ICD-10: C24, technologią obecnie stosowaną jest cisplatyna i gemcytabina.

Opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu – leczeniu złośliwych nowotworów dróg żółciowych – są gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną.

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów, oceniających skuteczność kliniczną kapecytabiny w populacji zgodnej z wnioskowaną. Do przeglądu włączono opracowanie wtórne – przegląd niesystematyczny (*Gennatas 2009*), 3 obserwacyjne badania pierwotne (1 retrospektywne kohortowe – *Woo 2013*, 1 retrospektywne jednoramienne – *Woo 2012* oraz 1 prospektywne, jednoramienne – *Iqbal 2011*), studium przypadku (*Petekkaya 2012*). Żadne z odnalezionych badań nie odpowiada dokładnie wnioskowanej populacji opisanej kodem ICD-10:C24.9.

Na podstawie włączonych do analizy klinicznej badań obserwacyjnych dla zastosowania CAP w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych wykazano:

- *Woo 2013* (badanie retrospektywne kohortowe): Chorzy, otrzymujący schemat chemioterapii CAPCIS, charakteryzowali się krótszą medianą przeżycia całkowitego (ang. *overall survival - OS*), w porównaniu do pacjentów leczonych CTH w schemacie: GEMCIS (gemcytabina z cisplatyną) (mediana OS: 7,6 mies. (95%CI: 6,8; 8,7) vs 8,4 mies. (95%CI: 6,8; 8,7), $p=0,024$), różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Mediana czasu do progresji była krótsza w grupie otrzymującej CAPCIS vs GEMCIS (4,7 mies. vs 5,6 mies., $p=0,081$), jednakże różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła znamienności statystycznej. Wartości całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) oraz wskaźnika kontroli choroby (DCR) były zbliżone w obu grupach chorych.

- *Woo 2012* (jednoramienne badanie retrospektywne): CTH w schemacie CAPCIS charakteryzuje się umiarkowaną aktywnością w leczeniu BTC (ang. *biliary tract cancer* – rak dróg żółciowych), przy zachowanej dobrej tolerancji tego schematu terapii.

- *Iqbal 2011* (jednoramienne badanie prospektywne): u pacjentów z IHC oraz GBC (IHC – ang. *intrahepatic cholangiocarcinoma* – rak dróg żółciowych wewnątrzotrobowych, GBC – *gallbladder cancer* – rak pęcherzyka żółciowego,) (leczonych schematem CAPGEM, mediana OS wyniosła 7 miesięcy, a odsetek zgonów osiągnął 97%. Odpowiedź na leczenie, określoną jako: odpowiedź częściowa lub stabilizacja choroby, odnotowano odpowiednio u 13 i 23% pacjentów.

- publikacja *Petekkaya 2012* (studium przypadku): autorzy stwierdzili, że dostępne pojedyncze dowody na skuteczność CAP w monoterapii w II linii leczenia zaawansowanego CCA, nie są wystarczające do jednoznacznego zarekomendowania stosowania powyższego leczenia w leczeniu zaawansowanego CCA.

- *Gennatas 2009* (opracowanie wtórne) wyniki badania Patt 2004 wskazują, iż przeciwnowotworowa aktywność kapecytabiny była: najbardziej widoczna u chorych z rakiem woreczka żółciowego, umiarkowanie u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym, oraz słabo widoczna u pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Xeloda najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi są: dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoksyczność, nasilenie zaburzeń

nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość. Ponadto po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki: zaburzeń w obrębie oka, zaburzeń serca, skurczu naczyń; zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (niewydolności wątroby, cholestatycznego zapalenia wątroby); zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, ciężkich reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka – bardzo rzadko obserwowane), zaburzeń nerek i dróg moczowych (ostra niewydolność nerek).

Na podstawie odnalezionych badań klinicznych stwierdzono, iż najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w 3-4 stopniu nasilenia były: nudności i wymioty (ok. 7% chorych) oraz cytopenia (6% chorych). Ponadto w badaniu Woo 2013 wykazano, że objawy toksyczności 3-4 stopnia łącznie, występowała znacząco statystycznie rzadziej w grupie chorych, otrzymujących CAPCIS vs GEMCIS (24,9% vs 40,9%, $p=0,002$).

W badaniu Igbar 2011 dla 51 pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane 3 stopnia tj.: zespół ręka-stopą, zmęczenie, biegunka, oraz objawy toksyczności ze strony układu krwiotwórczego. Natomiast toksyczność w 4 stopniu ciężkości wystąpiła u 6 pacjentów, u których odnotowano przypadki leukopenii, trombocytopenii oraz zatoru. W trakcie terapii 14 pacjentów zostało wykluczonych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych, umożliwiających porównanie kapecytabiny z jakąkolwiek inną opcją terapeutyczną w leczeniu nowotworów złośliwych dróg żółciowych odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej dla tej substancji czynnej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianych wskazaniach (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych dla poszczególnych rozpoznań wg ICD-10) odstąpiono od wykonania analizy.

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

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

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono: 3 rekomendacje zagraniczne i 1 wytyczne postępowania Polskiej Unii Onkologii, a także 1 publikację, dotyczącą zalecanych metod leczenia nowotworów dróg żółciowych.

Wśród odnalezionych dokumentów zidentyfikowano 2 pozytywne rekomendacje kliniczne (*Ramírez-Merino 2013, NCCN 2014 - National Comprehensive Cancer Network*), przy czym wymieniały one CAP jako część dwulekowych schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu zaawansowanych

nowotworów dróg żółciowych (GEM+CAP, CAP+CIS,CAP+OXA). Zgodnie z wytycznymi NCCN 2014 CAP w monoterapii jest rekomendowana jako jedna z opcji chemioterapii adiuwantowej.

Nie zidentyfikowano żadnych rekomendacji refundacyjnych dla kapecytabiny w rozpatrywanym wskazaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 25.03.2014r. (znak: MZ-PLA-460-19199-98/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie kapecytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C24.9 (nowotwór złośliwy innych i nie określonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nie określone), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 128/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 128/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-9/2014. Kapecytabina we wskazaniu: nowotwór złośliwy innych i nie określonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9) – Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej 25 kwietnia 2014 r.