



## Rekomendacja nr 34/2014

z dnia 28 stycznia 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie kapecytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie kapecytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną kapecytabinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.

Brak jest jednoznacznych dowodów naukowych wskazujących na lepszą skuteczność podawania kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do gemcytabiny w monoterapii. Ponadto zgodnie z opinią eksperta klinicznego: dotychczas nie przedstawiono wyników prospektywnych badań, które potwierdziłyby większą wartość kapecytabiny w porównaniu do fluorouracylu w schematach wielolekowej chemioterapii raka trzustki.

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie MZ dotyczy usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej kapecytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, podawanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Świadczenie „chemioterapia niestandardowa” jest procedurą podania leku w terapii nowotworów realizowaną z wykorzystaniem substancji, które nie znajdują się w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, określonym w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w zakresie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego lub znajdując się w wymienionym wykazie substancji czynnych będą stosowane poza przyporządkowanym im tam kodem ICD-10.



Nowelizacji ustawy z dnia 6 listopada 2013 o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustawy (Dz. U. z 2013 poz. 1290) obecny program chemioterapii niestandardowej na dotychczasowych zasadach zostaje przedłużony do końca grudnia 2014 roku.

### **Problem zdrowotny**

W Polsce zapadalność na raka trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 6,1/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 3,9/100 000/rok (dane z 2009 r.). Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem (jest rzadko diagnozowany u chorych do 30 r.ż., zaś najczęściej występuje po 50 r.ż. (>80% przypadków). W skali świata stanowi 2,1% rozpoznawanych corocznie nowotworów i stanowi 5. lub 6. przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych.

Ryzyko zachorowania na raka trzustki jest większe u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej rozwija się on w głowie trzustki (65%), rzadziej w trzonie i ogonie (15%) gruczołu, natomiast ok. 15% przypadków ma charakter wieloogniskowy.

Zgodnie z treścią wytycznych Polska Unia Onkologii (PUO): „zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Przyczyną tego jest znaczna biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów, co sprawia, że u większości chorych jest on rozpoznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20–30% przypadków jest możliwe podjęcie próby radykalnego leczenia operacyjnego, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%.”

Po resekcji stosuje się leczenie wspomagające – najczęściej jest to chemioterapia (CTH) z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną CTH

i radioterapię (RTH).

W przypadku guza nieoperacyjnego chorego poddaje się leczeniu paliatywnemu, takie jak: protezowanie endoskopowe, zabiegi operacyjne omijające, leczenie przeciwbólowe, suplementację enzymów oraz chemioterapię (głównie gemcytabiną (GEM) w monoterapii, również w połączeniu z erlotynibem lub kapecytabiną – choć skutkuje to jedynie niewielką poprawą przeżywalności względem monoterapii GEM).

### **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 obecna 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.

Wskazania zarejestrowane to: leczenie uzupełniające po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Duke'a); leczenie chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami; leczenie I-ego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi

pochodne platyny; w skojarzeniu z docetaksem wskazany jest w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego (przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny); wskazana w monoterapii u pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

Zlecenie MZ dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania, jako świadczenia chemioterapii niestandardowej substancji czynnej kapecytabina, w rozpoznaniach odpowiadających kodom ICD-10: C25.9 – Nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślona.

Kapecytabina jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce zarówno w ramach chemioterapii nowotworów jak i w programach lekowych. Szczegółowe wskazania wg ICD-10, w zakresie których powyższa substancja czynna jest finansowana w ramach chemioterapii zdefiniowano w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (Dz.U.13.52 z dnia 23 grudnia 2013 r.).

W ramach programów lekowych substancja czynna kapecytabina finansowana jest ze środków publicznych w programie lekowym (kategoria - B. Leki dostępne w ramach programu lekowego) „Leczenie raka piersi (C50)”. Pacjenci są kwalifikowani do ww. programu lekowego po spełnieniu kryteriów włączenia do leczenia, a lek wydawany jest bezpłatnie.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Eksperti kliniczni wskazują, iż w leczeniu nowotworów trzustki w przypadku zaprzestania finansowania ze środków publicznych ocenianej substancji czynnej, może być stosowana gemcytabina w monoterapii, które jest obecnie powszechnie stosowaną, najtańszą metodą leczenia zaawansowanego raka gruczołowego. Ponadto zdaniem eksperta Polskiej Unii Onkologii, może być wówczas podawana gemcytabina w skojarzeniu (np. z cisplatiną lub oksaliplatiną).

Również w świetle treści odnalezionych wytycznych (zarówno Polskich jak i zagranicznych) najczęściej wymienioną metodą leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki jest monoterapia gemcytabiną.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzono, iż właściwym komparatorem, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, dla ocenianej substancji czynnej w analizowanym wskazaniu jest gemcytabina w monoterapii.

### **Skuteczność kliniczna**

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych odnaleziono dla kapecytabiny: 3 badania RCT, spełniające kryteria włączenia do przeglądu, oraz 1 metaanalizę badań RCT wykonanej dla OS, w której przedstawiono wynik metaanalizy dla porównania terapii skojarzonej GCB+CAP vs. GCB. Ponadto odnaleziono również 5 innych opracowań wtórnych (metaanaliz i przeglądów literatury), jednakże przedstawiały one wyniki badań RCT włączonych przez Agencję do przeglądu, a ponadto w przypadku metaanaliz podawały wynik metaanalizy łączny dla porównania gemcytabiny w monoterapii z gemcytabiną podawaną w skojarzeniu z lekami, będącymi pochodnymi fluoropirymidyny (w tym np. kapecytabiny, czy 5-fluorouracylu). W związku z powyższym publikacje te nie zostały wykorzystane.

Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych: w odnalezionych badaniach RCT, w których przedstawiono charakterystykę populacji z uwzględnieniem umiejscowienia guza, włączano również chorych z nowotworem trzustki kwalifikowanym do innych niż oceniane kody ICD-10. Z uwagi na powyższe należy podkreślić, iż wyniki w tych badaniach były raportowane łącznie, bez podziału na umiejscowienie guza. Dlatego też nie było możliwe uzyskanie wyników dotyczących jedynie populacji

ocenianej, a w analizie efektywności klinicznej Agencji przedstawiono wyniki łączne, niezależnie od umiejscowienia guza;

Na podstawie odnalezionych badań RCT III fazy (oraz odnalezionej metaanalizy tychże badań) dla zastosowania kapecytabiny w leczeniu nowotworów trzustki wykazano, iż:

- na podstawie badań: *Cunningham 2009*, *Herrmann 2007*: jej zastosowanie w terapii skojarzonej z gemcytabiną (schemat GEM-CAP) względem monoterapii gemcytabiną (GEM) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy badanymi grupami. Jedynie w analizie *post hoc* przeprowadzonej w badaniu *Herrmann 2007*, w subpopulacji chorych z dobrym stanem sprawności (90-100 punktów w skali Karnofsky'ego) wykazano znamienne statystycznie przewagę GEM-CAP względem GEM dla mediany OS (odpowiednio: 10,1 mies. vs. 7,4 mies.). Ponadto w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w 2 badaniach wykazano znamienne statystycznie przewagę terapii skojarzonej GEM-CAP względem GEM. W badaniu *Cunningham 2009* mediana PFS w grupie GEM-CAP wynosiła: 5,3 mies. vs. 3,8 mies. w grupie GEM (HR=0,78 (95%CI:0,66;0,93), p=0,004). Natomiast w badaniu *Herrmann 2007* znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupami (na korzyść GEM-CAP) wykazano dla podgrupy chorych o dobrym stanie sprawności (HR= 0,69 (95%CI: 0,50;0,95), p=0,022), nie została ona jednak wykazana dla populacji ogólnej (mediana PFS w grupie GEM-CAP: 4,3 mies., zaś w grupie GEM: 3,9 mies., p=0,103). W badaniu *Cunningham 2009* wykazano istotnie statystycznie wyższy całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w grupie GEM-CAP vs. grupa GEM (odpowiednio 19,1% vs. 12,4%, p=0,034). Natomiast analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona w tych badaniach wykazała, iż w grupie GEM-CAP zaobserwowano więcej przypadków neutropenii, co nie wiązało się jednak z większą liczbą przypadków gorączki neutropenicznej. Ponadto stwierdzono, iż dołączenie CAP do GEM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopa (ang. *Hand-foot syndrome*, HFS), jednakże jedynie u 4% rozwinął się HFS w 3/4 stopniu ciężkości.
- na podstawie badania *Bernhard 2008*: nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą chorych leczonych GEM-CAP, a grupą pacjentów otrzymujących GEM w monoterapii dla jakości życia, a uzyskane odsetki korzyści klinicznych (CRB) były podobne w obu grupach (p=0,8).
- wyniki metaanalizy przeprowadzonej w badaniu *Cunningham 2009* oraz metaanalizy *Xie 2010*: metaanaliza wykonana przez autorów badania *Cunningham 2009* wykazała: znamienne statystycznie dłuższy OS, na korzyść GEM-CAP względem GEM [HR=0,86 (95%CI: 0,75; 0,98), p=0,02]. Ponadto w metaanalizie *Xie 2010* wykazano istotnie statystycznie większą poprawę 6-mies. OS w grupie chorych, leczonych GEM-CAP względem grupy pacjentów, otrzymujących GEM.

## Bezpieczeństwo stosowania

Informacje z charakterystyki produktu leczniczego Xeloda (kapecytabina)

Ogólny profil bezpieczeństwa kapecytabiny jest oparty na danych pochodzących od ponad 3000 pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub kapecytabiną w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. Profile bezpieczeństwa kapecytabiny stosowanej w monoterapii raka piersi z przerzutami, raka jelita grubego z przerzutami oraz w populacjach leczenia uzupełniającego raka jelita grubego są porównywalne.

Do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie działań niepożądanych leku (ADR) związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardi toksyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość.

Następujące dodatkowe poważne działania niepożądane zostały zidentyfikowane podczas stosowania leku po wprowadzeniu go do obrotu: zaburzenia oka: zwężenie przewodów łzowych, zaburzenia rogówki, zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki; zaburzenia serca: migotanie komór, wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes i bradykardia, skurcz naczyń; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: niewydolność wątroby oraz cholestatyczne zapalenie wątroby; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: tocień rumieniowaty skórny.

Działania niepożądane w badaniach klinicznych

W badaniu *Cunningham 2009* w obu grupach stosowane leczenie było dobrze tolerowane. Pomimo tego, iż w grupie GEM-CAP zaobserwowano więcej przypadków neutropenii, co nie wiązało się to z większą liczbą przypadków gorączki neutropenicznej. Ponadto stwierdzono, iż dołączenie CAP do GEM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stop (ang. *Hand-foot syndrome*, HFS), jednakże jedynie u 4% rozwinął się HFS w 3/4 stopniu ciężkości.

Natomiast w badaniu *Herrmann 2007* w każdym z ramion badania większość z obserwowanych, związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych było w stopniu 1/2, zaś częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia ogółem była podobna w obu ramionach badania. W obu grupach najczęściej spośród hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia raportowano bowiem neutropenię, zaś spośród zdarzeń niepożądanych niehematologicznych najczęściej zgłaszano biegunkę.

Ponadto w badaniu tym nastąpił jeden zgon, związany z leczeniem (w grupie GEM-CAP). Pacjent ten doświadczył ciężkich zdarzeń niepożądanych w 4-tym stopniu nasilenia (biegunki, wewnątrzwątrobowej cholestazy, hiperbilirubinemii, infekcji z gorączką) i zmarł 25 dni po zaprzestaniu leczenia. Ponadto w tej grupie nastąpił jeszcze jeden zgon związany z ciężkim niedociśnieniem, obserwowanym 48 godz. po podaniu GEM-CAP. Natomiast w grupie GEM nastąpił jeden zgon z powodu ostrego zawału serca, 8 dni po podaniu ostatniej dawki GEM.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa wykazała, iż stosowanie kapecytabiny może się wiązać z bardzo rzadkimi przypadkami ciężkich reakcji skórnych, takich jak: Zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (komunikat EMA oraz URPL z dnia 16.12.2013 r.)

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA substancja czynna kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C.25.9), jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W latach 2012 - 2013 wydano łącznie 3 zgody na leczenie kapecytabiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Natomiast liczba złożonych wniosków na leczenie z zastosowaniem tej substancji czynnej wyniosła w latach 2012-2013 roku – 2 wnioski.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedną pozytywną The National Comprehensive Cancer Network (*NCCN 2014*) rekomendację kliniczną dla zastosowania kapecytabiny w leczeniu raka trzustki. Jednakże odnaleziono również negatywną rekomendację kliniczną European Society of Medical Oncology oraz European Society of Digestive Oncology (*ESMO-ESDO 2012*) dla jej zastosowaniu w tym wskazaniu, z uwagi na sprzeczne wyniki badań dotyczących zastosowania terapii skojarzonej gemcytabiny z kapecytabiną u chorych na przerzutowego raka trzustki. Stwierdzenie to zostało również zawarte w wytycznych Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2011 r. Nie zidentyfikowano natomiast żadnych rekomendacji refundacyjnych dla kapecytabiny w leczeniu nowotworów trzustki.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 2.10.2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej: kapecytabina we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C23; C25.9 i C80, rozumiana, jako wchodząca w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, na podstawie art. 31 e ust. 1 art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie irinotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 oraz temozolomidu i kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9, realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie irinotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 oraz temozolomidu i kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9, realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotne: AOTM-OT-431-43/2013. Irinotekan w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9). Temozolomid w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9). Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9).