



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 47/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C80 (nowotwory złośliwe bez określenia umiejscowienia) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Rozpoznanie to obejmuje różne, rozsiane nowotwory złośliwe o nieokreślonym pochodzeniu. Dla tej grupy chorób brak dowodów naukowych wskazujących na skuteczność kapecytabiny. Dlatego finansowanie ze środków publicznych kapecytabiny stosowanej w ramach chemioterapii niestandardowej w powyższym rozpoznaniu nie jest uzasadnione.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego kapecytabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80) w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

**Problem zdrowotny**

Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym oznacza obecność rozpoznanych cytologicznie lub histologicznie przerzutów z ogniska, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie metod standardowej diagnostyki (wywiad i badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne i obrazowe, badania patomorfologiczne). Nowotwory wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu oznaczają obecność rozpoznanych mikroskopowo komórek i tkanek przerzutów nowotworu z ogniska pierwotnego, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie dostępnych, standardowych metod diagnostycznych. Nowotwory wtórne, o nieokreślonym dokładnie umiejscowieniu stanowią około 3-5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych.

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a pod względem obrazu klinicznego są bardzo zróżnicowaną grupą chorób. Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Najczęściej są rozpoznawane w 6. dekadzie życia. W około 50% przypadków w chwili rozpoznania stwierdza się liczne przerzuty (w kolejności występowania najczęściej: w węzłach chłonnych, płucach, kościach, wątrobie, opłucnej i mózgu).



## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, prekursorem cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU (fosforylaza tymidynowa) jest obecny w tkankach guza, a także w mniejszym stężeniu w prawidłowych tkankach. Działanie kapecytabiny prowadzi do blokady metylacji kwasu dezoksyurydylowego do kwasu tymidylowego, co powoduje upośledzenie syntezy DNA. Lek hamuje też syntezę RNA i białek, ostatecznie prowadząc do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki nowotworowej. Po podaniu doustnym kapecytabina wchłania się szybko (i w dużym stopniu), następnie jest przekształcana do metabolitów. Jednoczesne przyjęcie pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania kapecytabiny, co jednak tylko nieznacznie wpływa na wielkość AUC metabolitów. Kapecytabina i jej metabolity wydalone są głównie z moczem - 95,5% podanej dawki leku wykrywa się w moczu, a około 3% podanej dawki wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej.

## Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie źródeł naukowych oraz opinii ekspertów można stwierdzić, że substancjami alternatywnymi, najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu są: 5-fluorouracyl łącznie z leukoworyną (LV), cisplatyna oraz oksaliplatyna. Należy jednak mieć na uwadze, że wymienione substancje występują w różnych schematach terapeutycznych i mogą także występować w połączeniu z innymi lekami.

Inną substancją stosowaną dotychczas w programie chemioterapii niestandardowej jest DOTATATE znakowana Lutetem 177 we wskazaniu C80, która została poddana ocenie AOTM. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+177Lu w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.80, C.74.1, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości.

## Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Odnaleziono badania wtórne oceniające skuteczność leczenia nowotworów o nieokreślonej lokalizacji pierwotnej, wśród nich wymieniono 4 badania pierwotne, które oceniały skuteczność schematów terapeutycznych zawierających kapecytabinę. Autorzy podkreślają, że nadal nie ma jednoznacznej odpowiedzi dotyczącej skutecznego i efektywnego leczenia tego typu nowotworów. Lee i wsp. (2013) wnioskuje, że po skorygowaniu wyników analizy o istotne czynniki prognostyczne, różnica pomiędzy schematami opartymi o związki platyny i schematami opartymi o inne leki, nie jest statystycznie istotna. W początkowej analizie jednak różnica przemawia na korzyść leczenia związkami platyny lub teksanami. Zaobserwowano statystycznie istotne, jednak z niewielkim efektem klinicznym, wydłużenie przeżycia średnio o 1,52 miesiąca ( $p=0,03$ ) oraz wzrost odsetka 1-rocznego przeżycia o 6,25% ( $p=0,05$ ).

Amela i wsp. (2012) wnioskuje, że nie ma jednoznacznych dowodów określających przewagę zastosowania chemioterapii nad leczeniem objawowym podtrzymującym życie, nawet w przypadku pacjentów o słabym rokowaniu. Brak także jednoznacznych dowodów na skuteczność chemioterapii zawierającej związek platyny w porównaniu do schematów bez tych związków; dyskusyjnym jest wybór pomiędzy oksaliplatyną, cisplatyną czy karboplatyną. Nie ma jednoznacznych dowodów na skuteczność schematów dwu- czy trzylekowych w porównaniu do monoterapii. Nie ma także określonej substancji towarzyszącej związkowi platyny, teksany czy gemcytabina. Wśród pacjentów o słabym rokowaniu jakość życia oraz tolerancja chemioterapii jest kluczowym warunkiem leczenia. Profil bezpieczeństwa winien być brany pod uwagę w pierwszej kolejności ze względu na brak jednej skutecznej terapii dla nowotworów o nieokreślonej lokalizacji. Brakuje badań klinicznych skupiających się na nowotworach o zawężonej diagnozie histopatologicznej. Nie ma badań dowodzących na klinicznie efektywne leczenie II linii.

Autorzy opracowań wtórnych nie wyróżniają kapecytabiny ze względu na jej efektywność terapeutyczną w przedmiotowym wskazaniu.

W opinii Konsultanta Krajowego w dz. onkologii klinicznej stosowanie kapecytabiny u chorych na złośliwe nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (ICD-10 – C80) nie jest uzasadnione. Kolejny ekspert stwierdza, że kapecytabina jest lekiem skutecznym tylko w pewnej grupie nowotworów złośliwych bez określenia ich umiejscowień – są to nowotwory wywodzące się najpewniej z przewodu pokarmowego. Takie przypadki stanowią tylko około 25-30% wszystkich nowotworów, gdzie punkt wyjście nie został określony. Nie posiadamy badań III fazy oceniających skuteczność tego preparatu w omawianej grupie pacjentów w porównaniu z komparatorem (5-Fu). Kapecytabina jest podawana doustnie, co być może wpływa na jakość życia chorych (we wskazaniu C80 nie oceniono tego parametru .w ramach badań klinicznych).

Profil bezpieczeństwa kapecytabiny został określony w charakterystyce produktu leczniczego zarówno w monoterapii jak i w terapiach wielolekowych. Niektóre choroby i inne okoliczności mogą stanowić przeciwwskazanie do stosowania lub wskazanie do zmiany dawkowania preparatu. W pewnych sytuacjach może okazać się konieczne przeprowadzenie określonych badań kontrolnych. Leczenie może być prowadzone wyłącznie pod nadzorem lekarza onkologa, posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu jest odwracalna i nie wymaga bezwzględnego zaprzestania stosowania preparatu; niekiedy konieczne jest dostosowanie dawek lub tymczasowe zaprzestanie leczenia. Należy zachować ostrożność u osób z ciężką chorobą serca, zaburzeniami rytmu serca lub chorobą niedokrwienną serca (także w przeszłości). Preparat może mieć działanie kardiotoksyczne i zwiększać ryzyko wystąpienia zawału serca, dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, wstrząsu kardiogenego i nagłego zgonu. Ryzyko kardiotoksycznego działania preparatu jest zwiększone u osób z chorobą niedokrwienną serca. U osób z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby zalecane jest monitorowanie parametrów określających czynność wątroby. Osoby z zaburzeniami czynności nerek (łagodnymi do umiarkowanych) są bardziej narażone na wystąpienie działań niepożądanych. Stosowanie preparatu u osób z ciężką niewydolnością nerek jest przeciwwskazane. Należy zachować ostrożność u osób z chorobami ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, chorych na cukrzycę, z zaburzeniami elektrolitowymi, przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, z zaburzeniami stężenia wapnia. Osoby leczone preparatem (zarówno mężczyźni jak i kobiety) powinny bezwzględnie skonsultować się z lekarzem w sprawie stosowania skutecznej antykoncepcji aby zapobiec ciąży w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu.

Na podstawie 4 badań klinicznych (Hainsworth, 2010; Moller, 2010; Schuette, 2009; Schneider, 2007) opisujących skuteczność schematów chemioterapeutycznych zawierających kapecytabinę w przedmiotowym wskazaniu, oceniono toksyczność głównie w zakresie 3-4 stopnia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty, osłabienie, anemia, trombocytopenia, biegunki.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Brak danych

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

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52): wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014, kapecytabina jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego (załącznik programu B.9.): Leczenie raka piersi (ICD-10 C50).

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 kapecytabina w rozpoznaniu: C80 jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji wskazują, że w latach 2012 i 2013 liczba wniosków na leczenie kapecytabiną w każdym roku wynosiła tyle samo co zgód — 1, na kwoty odpowiednio: 6700,84 PLN oraz 2912,00 PLN.

## **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania baz medycznych oraz źródeł rekomendacji postępowania klinicznego, odnaleziono dwie rekomendacje (NCCN, ESMO), gdzie podanie kapecytabiny znajduje się w schematach chemioterapeutycznych. NCCN, między innymi, wskazuje podanie kapecytabiny jako jeden ze składników terapii wielolekowej w leczeniu gruczolakoraków o nieokreślonej lokalizacji pierwotnej, ESMO wskazuje na podanie kapecytabiny w leczeniu paliatywnym nowotworów bez określenia umiejscowienia, także jako składnik schematu wielolekowego.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianych substancji w wskazaniach pozarejestacyjnych. Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualanej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

## **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

## **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Kapecytabina we wskazaniu: nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-44/2013, luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.