



## Rekomendacja nr 25/2014

z dnia 27 stycznia 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

#### **w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej**

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C22.1 – rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, C24.1 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych - brodawka większa dwunastnicy Vatera, C24.9 – nowotwór złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatyny w ocenianych wskazaniach. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych i międzynarodowymi rekomendacjami, standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny. Polskie Towarzystwo Onkologii klinicznej także nie wymienia oksaliplatyny jako opcji terapeutycznej w tych rozpoznaniach.

#### **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

#### **Problem zdrowotny**

Zlecenia Ministra zdrowia dotyczy zastosowania oksaliplatyny we wskazaniach kwalifikowanych do następujących kodów ICD-10: C22.1 – rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, C24.1 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych - brodawka większa dwunastnicy Vatera, C24.9 – nowotwór złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone.



Rak dróg żółciowych jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z ich nabłonka. Może się rozwinąć w obrębie dróg wewnątrzwątrobowych (ICD-10: C22.1 – rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych) lub zewnątrzwątrobowych. Zapadalność na raka dróg żółciowych wynosi około 1/100 000/rok, najczęściej chorują na niego mężczyźni w wieku > 65 lat. Śmiertelność w ciągu 12 miesięcy od ustalenia rozpoznania jest bliska 100%.

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy także nowotworów złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (ICD-10: C24.1 i C24.9).

Raki okolicy głowy trzustki (tzw. rak brodawki Vatera) 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.

Natomiast 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 o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a pod względem obrazu klinicznego są bardzo zróżnicowaną grupą chorób. Leczenie większości chorych na nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym ma założenie wyłącznie paliatywne i prowadzenie szczegółowej diagnostyki jest uzasadnione jedynie w grupie charakteryzującej się korzystnym rokowaniem (ok. 20% wszystkich przypadków), a zasadnicze znaczenie ma określenie czynników prognostycznych.

Rak pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego) to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka błony śluzowej pęcherzyka żółciowego. Wśród raków pęcherzyka żółciowego pod względem lokalizacji wyróżnia się raka dna (60%), trzonu (30%) i szyi (10%). Rak pęcherzyka żółciowego stanowi 80-95% raków dróg żółciowych.

Leczenie raka pęcherzyka żółciowego opiera się na leczeniu chirurgicznym (metoda z wyboru), którego intencją jest wyleczenie oraz leczeniu paliatywnym poprzez drenaż dróg żółciowych metodą endoskopową z założeniem protezy.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy leków, pochodnych platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem oraz grupą szczawianową. Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego w warunkach *in vitro* oraz działa przeciwnowotworowo w warunkach *in vivo* w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytnicy u człowieka. Wykazuje również aktywność w warunkach zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* w różnych modelach opornych na cisplatynę. Oksaliplatyna, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* wykazuje synergistyczne działanie cytotoksyczne w skojarzeniu z 5-fluorouracylem. Mimo tego, że mechanizm działania oksaliplatyny nie został w pełni wyjaśniony, badania wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny oddziałują z DNA. W wyniku tego powstają wewnątrz- i międzylańcuchowe połączenia krzyżowe, które powodują przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Oxaliplatinum Accord, oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana w:

- leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy stopnia III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego,
- leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Na podstawie opinii eksperckich i wytycznych klinicznych można stwierdzić, iż alternatywną opcją w ocenianym wskazaniu jest chemioterapia przy użyciu schematu gemcytabina+cisplatyna. Również z danych przekazanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia wynika, iż w latach 2010-2013 w rozpoznaniach C22.1, C23, C24.1, C24.9 najczęściej stosowano gemcytabinę i cisplatynę.

### **Skuteczność kliniczna**

We wskazaniu C22.1, C23 oraz C24.1 do analizy skuteczności klinicznej oksaliplatyny włączono 1 badanie o najwyższej wiarygodności, tj. RCT III fazy – Lee 2012. Do badania włączani byli pacjenci z rakiem dróg żółciowych z przerzutami (cholangiocarcinoma n=180, pęcherzyk żółciowy n=82, brodawka Vaterowa n=6). W badaniu stosowano schematy leczenia: gemcytabina + oksaliplatyna (GEM+OX) oraz gemcytabina + oksaliplatyna + erlotinib (GEM+OX+ERL).

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 4,2 miesiąca w grupie leczonej schematem GEM+OX i 5,8 miesiąca w grupie leczonej schematem GEM+OX+ERL, jednak różnica nie była istotna statystycznie ( $p=0,087$ ). Istotnie statystycznie częściej występowała odpowiedź obiektywna w grupie GEM+OX+ERL w porównaniu do grupy GEM+OX (30% vs 16%), ale mediana przeżycia całkowitego (OS) była jednakowa w obu grupach (9,5 miesiąca).

W toku wyszukiwania dla wskazania C24.9 - Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone - nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie wyszukiwano dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Oxaliplatinum Accord (oksaliplatyna), najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania leku w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia układu nerwowego (ostra i nasilająca się podczas podawania kolejnych dawek produktu leczniczego obwodowa neuropatia czuciowa). Ogólnie te działania niepożądane występowały częściej i z większym nasileniem podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-FU/FA niż podczas stosowania 5-FU/FA w monoterapii.

W badaniu Lee 2012, najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3-4 była gorączka neutropeniczna. Nie stwierdzono zgonu związanego z podaniem leków.

Na stronie FDA odnaleziono komunikaty o bezpieczeństwie stosowania oksaliplatyny dotyczące:

- zmiany ulotki dla leku Oxalip<sup>l</sup>atin (oksaliplatyna) w zakresie ostrzeżeń o występowaniu: reakcji alergicznych oraz toksyczności neurologicznej (2012 r.)
- aktualizacji ulotki dla leku Eloxatin (oksaliplatyna), w ramach czego dodano do działań niepożądanych: skurcze krtani, a do ostrzeżeń reakcje alergiczne oraz zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (2012 r.)

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r., oksaliplatyna jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce wyłącznie w chemioterapii niestandardowej.

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia za lata 2010-2013 wskazują, że w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej kapecytabiną:

- we wskazaniu C21.1: leczono 8 pacjentów, koszt refundacji wyniósł 5 670,19 PLN,
- we wskazaniu C23: leczono 11 pacjentów, koszt refundacji wyniósł 5 457,28 PLN,

- we wskazaniu C24.1: leczono 5 pacjentów, koszt refundacji wyniósł 3 444,24 PLN,
- we wskazaniu C24.9: leczono 2 pacjentów, koszt refundacji wyniósł 1 647,72 PLN.

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

Wytyczne amerykańskie National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013) zalecają oksaliplatynę w leczeniu raków dróg żółciowych (rak pęcherzyka żółciowego, rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych i zewnątrzwątrobowych). Wytyczne europejskie wydane przez European Society of Medical Oncology (ESMO 2011) zalecają oksaliplatynę w leczeniu raków dróg żółciowych w przypadku niemożliwości zastosowania schematu cisplatyna + gemcytabina. Wytyczne wydane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013) nie odnoszą się do zastosowania oksaliplatyny w analizowanych wskazaniach.

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do nowotworów nieokreślonych, w tym raka brodawki większej dwunastnicy Vatera.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych odnoszących się do przedmiotowych technologii.

Nie odnaleziono informacji o statusie i warunkach finansowania ocenianych technologii w innych krajach.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 2.10.2013 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oksaliplatyny we wskazaniach w zakresie kodów ICD-10: C24.1, C23, C22.1, C83.9 i C85.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, oraz zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15.10.2013 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13) w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10 C24.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 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 32/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

### **Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport nr: AOTM-OT-431-40/2013. Kapecytabina we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (C24). Oksaliplatyna we wskazaniu: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1), nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.