



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 109/2014 z dnia 28 marca 2014 r.  
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:  
C64. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach  
świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C64 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Nie znaleziono przekonujących dowodów naukowych dokumentujących skuteczność działania kapecytabiny we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C64. Kapecytabina rzadko jest stosowana w monoterapii i najczęściej w kolejnych liniach leczenia. Badania dotyczące leczenia w monoterapii dotyczyły chorych o niskim indeksie prognostycznym i przy braku odpowiednich grup kontrolnych. Uzyskiwano obiecujące wyniki leczenia kapecytabiną w terapiach skojarzonych, zwłaszcza z gemcytabiną, ale jest to postępowanie znacznie bardziej kosztochłonne w porównaniu z innymi schematami terapeutycznymi z wykorzystaniem komparatorów dla kapecytabiny. Warto jest podkreślić, że w roku 2013 do płatnika publicznego wpłynęły tylko 2 wnioski o refundację terapii kapecytabiną we wskazaniach objętych kodem C64 (w roku 2012 nie było żadnego takiego wniosku). Refundacja rozpatrywanej technologii we wskazaniu C64 nie znajduje również uzasadnienia w opinii eksperta. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania kapecytabiny w leczeniu raka nerki. Nie odnaleziono również dokumentów świadczących o refundacji kapecytabiny w leczeniu raka nerki w innych krajach.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie kapecytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C64 9 - nowotwory złośliwe nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)



Według klasyfikacji ICD-10, kod C64 obejmuje: nowotwory złośliwe nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej. W wyniku przeglądu systematycznego literatury odnaleziono publikacje dotyczące stosowania kapecytabiny tylko w zaawansowanym raku nerki, w związku z czym skupiono się na zawężonej populacji.

### **Problem zdrowotny**

Rak nerkowokomórkowy (RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. (PUO 2013)

RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej po 40. r.ż., a średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi ok. 60 lat. Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób/rok) na nowotwory złośliwe nerki (ICD-10: C64) w 2011 r. w Polsce wyniósł 9,8 dla mężczyzn i 5,1 dla kobiet. Odnotowano 4515 nowe zachorowania (2702 u mężczyzn i 1813 u kobiet) i 2534 zgonów (odpowiednio, 1546 i 988) spowodowanych RCC. Standaryzowany współczynnik umieralności miał wartość, odpowiednio, 5,2 i 2,2 (KRN 2011).

Etiologia jest nieznana. Rolę odgrywają zarówno zaburzenia genetyczne, jak i czynniki nabyte.

Klasyfikacja WHO wyróżnia 3 główne typy histologiczne raka nerki: typ jasnokomórkowy (80–90% przypadków), typ brodawkowaty (10–15% przypadków), typ chromofobny (4–5% przypadków). Typ brodawkowaty obejmuje dodatkowo 2 podtypy — podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2. Rzadsze (< 1%) typy RCC obejmują raka z kanalików zbiorczych i raka rdzeniastego. Różnicowanie mięsakowate nie stanowi odrębnego typu histologicznego, ale może towarzyszyć wymienionym rodzajom RCC.

Klasyczne objawy guza nerki (triada Virchowa): guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej, krwimocz, współwystępują obecnie tylko u <5% chorych, zwykle w stadium zaawansowanym.

Objawy podmiotowe obejmują: krwimocz – zwykle występuje okresowo i nie towarzyszy mu ból, mogą być obecne cylindryczne skrzepy, objawy ogólne – zmniejszenie masy ciała i osłabienie, okresowa gorączka z nocnymi potami. Do objawów przedmiotowych zalicza się: guz w jamie brzusznej, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych spowodowane przez przerzuty, obrzęk kończyn dolnych i żylaki powrózka nasiennego (zwykle po lewej stronie) wskutek masywnego zajęcia węzłów chłonnych zaotrzewnowych oraz (rzadziej) bezpośredniego naciekania naczyń żylnych, wyniszczenie (w zaawansowanej chorobie), nadciśnienie tętnicze (związane z wydzielaniem reniny przez komórki rakowe).

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę postępowania u chorych na RCC. Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji. Leczenie systemowe RCC można podejmować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych.

W badaniu EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995 - 1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001 - 2002 wyniósł: I - 80,9%; II - 73,7%; III - 53,3%; IV - 8,2%.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyrydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (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.

Oryginalny produkt leczniczy zawierający kapecytabinę – Xeloda, został zarejestrowany w procedurze centralnej w 2001 roku. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jest wskazany do stosowania w:

- leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa),
- leczeniu chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami
- leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny,
- w skojarzeniu z docetakselem (patrz punkt 5.1) 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.
- w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

Produkty lecznicze zawierające kapecytabinę znajdują się na wykazach leków refundowanych, w katalogu chemioterapii, jednak przypisane im kody ICD-10 nie obejmują kodu C64. Chemioterapia kapecytabiną jest finansowana ze środków publicznych w zakresie takich wskazań, jak: nowotwór złośliwy żołądka, nowotwór złośliwy jelita grubego, nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, nowotwór złośliwy odbytnicy, nowotwór złośliwy sutka.

Kapecytabina w raku nerki jest finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ, w 2012 r. nie wpłynął wniosek na realizację przedmiotowego świadczenia, zaś w 2013 r., na 2 wnioski zrealizowano 2 świadczenia na łączną kwotę 9 171,39 PLN.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, leczenie przerzutowego RCC zależy od czynników prognostycznych oraz linii leczenia RCC. Do podstawowych interwencji należą: immunoterapia (IL-2, IFN- $\alpha$ ) oraz terapia celowana (TKI, inhibitory kinazy serynowo-treoninowej, bewacizumab – przeciwciało monoklonalne). Chemioterapia (tylko skojarzona) ma niewielkie znaczenie; jedynie dwie rekomendacje (NCCN i PUO) wspominają o możliwości zastosowania doksorubicyny w skojarzeniu z gemcytabiną lub kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną, w przypadku mRCC z różnicowaniem mięsakowatym (leczeniei kolejnej linii, 3 kategorii).

W ramach katalogu chemioterapii, ze środków publicznych są w Polsce refundowane: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum – C64.9 Nephroblastoma (guz Wilmsa), interferon alfa, interferonum alfa-2a, interferonum alfa-2b, temozolomidum, thiotepum, topotecanum i.v., vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum. Ponadto w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki” refundowane są: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus.

Zgodnie z opinią eksperta: „Chemioterapia nie ma zastosowania u większości chorych z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego. Wyjątek stanowią chorzy z rozpoznaniem raka kanalików zbiorczych i raka z różnicowaniem mięsakowatym, u których chemioterapia w stadium zaawansowanym może być rozważana (najczęściej – doksorubicyna i gemcytabina)”.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Analiza efektywności klinicznej została przygotowana w oparciu o systematyczne przeszukanie literatury.

Odnaleziono 1 systematyczne opracowanie wtórne (*Buti 2013*), którego celem była ocena efektywności klinicznej chemioterapii, w tym kapecytabiny u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Do przeglądu włączono 46 badań klinicznych, głównie II fazy, obejmujących różne schematy chemioterapii stosowane w I, II lub III linii u pacjentów w przerzutowym stadium choroby. 16 badań dotyczyło kapecytabiny, w tym stosowanej w monoterapii, w skojarzeniu z gemcytabiną, immunoterapią lub terapią celowaną. Autorzy przeglądu wnioskuje, iż chemioterapia

może wykazywać obiecującą aktywność przeciwnowotworową w niektórych przypadkach przerzutowego RCC, zwłaszcza w RCC mięsakowatym lub wysoko progresywnej choroby oraz po niepowodzeniu terapii celowanych i immunoterapii. Interesujące wyniki uzyskano dla leczenia skojarzonego doksorubicyna + gemcytabina lub gemcytabina + kapecytabina.

Jako uzupełnienie przeglądu *Buti 2013* do analizy klinicznej włączono dodatkowo 6 badań pierwotnych: *Marur 2008*, *Zheng 2012* (polichemioterapia), *Amato 2008*, *Oevermann 2000*, *Recchia 2000* (chemioimmunoterapia) oraz *Chung 2011* (skojarzenie z terapią celowaną).

Skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii kapecytabiną w leczeniu przerzutowego raka nerki oceniano w 3 badaniach II fazy, które charakteryzowały się brakiem referencyjnej grupy kontrolnej i małą liczebnością próby. Dwa badania (*Petroli 2007* i *Wenzel 2003*) dotyczyły pacjentów z rakiem jasnokomórkowym, którzy otrzymali terapię kapecytabiną w II lub III linii leczenia. W badaniu *Wenzel 2003* mediana TTP i OS dla monoterapii kapecytabiną w II i III linii leczenia wyniosły odpowiednio 6,5 i 11,5 miesięcy oraz 5 i 14,5 miesięcy. Kliniczną korzyść z leczenia (PR, MR lub SD) odniosło 83,4% pacjentów, w tym: 91,7% w II linii oraz 66,7% w III linii. W badaniu *Petroli 2007* wyniki leczenia były gorsze: u jednego pacjenta nastąpiła odpowiedź na leczenie (4,8%), u 42,8% zaobserwowano stabilizację choroby, mediana TTP oraz OS wyniosły odpowiednio 3,6 i 7,2 miesięcy, jednak większość włączonych do badania pacjentów odznaczała się wieloma ogniskami przerzutowymi i niskim indeksem prognostycznym. Badanie *Tsimafeyeu 2012* dotyczyło pacjentów z niejasnokomórkowym RCC, u których monoterapię kapecytabiną zastosowano w II lub III linii leczenia. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 26% pacjentów (CR-4%, PR 22%), mediana przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio 10,1 i 18,3 miesięcy. We wszystkich badaniach kapecytabina była dobrze tolerowana, u żadnego pacjenta nie wystąpiła toksyczność IV stopnia, a toksyczność III stopnia przekroczyła częstość 10% tylko w jednym badaniu.

Wśród badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo kapecytabiny w skojarzeniu z innym chemioterapeutycznym, włączono do analizy 4 badania dotyczące kapecytabiny z gemcytabiną (*Van Veldhuizen 2009*, *Tannir 2008*, *Stadler 2006*, *Waters 2004*) oraz 2 badania odnoszące się do terapii skojarzonej: z docetaxelem (*Marur 2008*) oraz oksaliplatyną (*Zheng 2010*). Skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną, w 3 badaniach, wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi w zakresie od 8,4% po 11%, a nawet 15,8% w grupie otrzymującej wyższe dawki leków. Mediana PFS wyniosła od 4,6 do 7,6 mies (chemioterapia wysokodawkowa), przeżycie całkowite sięgało 14,2 (chemioterapia wysokodawkowa) do 17,9 mies. Profil bezpieczeństwa obejmował działania niepożądane zarówno 3 jak i 4 stopnia, głównie w postaci neutropenii. W badaniu *Van Veldhuizen 2009* pacjentom podano niższą dawkę kapecytabiny i gemcytabiny, co zaowocowało mniejszą częstością działań niepożądanych, zwłaszcza najcięższych, nie wpływając jednocześnie na skuteczność: odpowiedź na leczenie (RR) uzyskano u 10% pacjentów, mediana PFS oraz OS wynosiły 5 i 23 miesiące.

W wyniku zastosowania kapecytabiny w skojarzeniu z docetaxelem, w badaniu *Marur 2008*, nie obserwowano odpowiedzi na leczenie, ale stabilizację choroby osiągnęło 40% pacjentów, z czego większość przedłużających się stabilizacji dotyczyła pacjentów z niejasnokomórkowym mRCC. Mediana TTP oraz OS wynosiła 1,8 i 11,1 miesięcy. 1-roczny OS wyniósł 50% (90% CI: 0,33-0,66), 2-letni – 16% (90% CI: 0,04-0,28). Leczenie było dobrze tolerowane. Toksyczność 3. stopnia zaobserwowano u 40% pacjentów, a toksyczność 4. stopnia tylko u 4% (anemia u 1 pacjenta).

Schemat kapecytabina + oksaliplatyna, w I linii leczenia mRCC, w badaniu *Zheng 2010*, wiązał się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u 38,1% pacjentów. Mediana PFS wyniosła 7,5 mca.

W żadnym z ww. badań typ mięsakowaty nie stanowił większej części populacji, ani nie był przedmiotem oddzielnej subanalizy. Tylko w jednym badaniu (*Marur 2008*) wskazano, iż wśród 3 pacjentów z typem mięsakowatym RCC, u 2 nastąpiła stabilizacja choroby.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia kapecytabiny z immunoterapią włączono 9 badań II fazy bez komparatora oraz jedno randomizowane badanie kliniczne: *Walter 2012*, *Sunela 2010*, *Segota 2007*, *Amato 2006 (pilotażowe)*, *Atzpodien 2006 (RCT)*, *Padrik 2004*, oraz: *Amato 2008*, *Oevermann 2000*, *Recchia 2007*. W badaniach *Atzpodien 2006*, *Oevermann 2000* oraz *Recchia 2007* oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo kapecytabiny w skojarzeniu z IFN- $\alpha$ , IL-2 oraz kwasem 13-cis-retinowym. W pozostałych badaniach oceniano skojarzenie kapecytabiny z IFN- $\alpha$ , w badaniu *Wenzel 2003* analizowano również skojarzenie z IFN- $\gamma$  + IL-2.

Do wieloramiennego badania RCT *Atzpodien 2006* włączono 379 pacjentów (ramię A: IFN- $\alpha$  + IL-2 + kwasem 13-cis-retinowy, B: A + inhalowana IL-2, C: A + 5-FU, D: A + kapecytabina). Skuteczność oraz bezpieczeństwo kapecytabiny w skojarzeniu z immunoterapią oceniano w ramieniu D obejmującym 120 pacjentów. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 4 i 16 miesięcy. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 32 pacjentów (26%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w OS, PFS i obiektywnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy ramieniem A i B oraz ramionami C i D. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia należało złe samopoczucie (28%) oraz utrata łaknienia (26%).

W badaniu *Oevermann 2000* odpowiedź na leczenie uzyskano dla 34% pacjentów (CR 7%, PR 27%). Stabilizacja choroby wystąpiła u 40%, progresja u 27%. Toksyczność 2 i 3 stopnia związaną ze stosowaniem kapecytabiny zaobserwowano odpowiednio u 5 oraz 2 pacjentów i ograniczała się do zmęczenia, nudności/wymiotów, biegunki, zapalenia jamy ustnej, zapalenia skóry i zespołu ręka-stopa.

W badaniu *Recchia 2007* uzyskano większą odpowiedź na leczenie – 54% (CR 24%, PR 30%). Stabilizacja choroby wystąpiła u 34%, progresja u 12%. Mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 14,7 i 27,9 miesięcy. Leczenie było dobrze tolerowane, neutropenia i trombocytopenia 3 i 4 stopnia wystąpiła odpowiednio u 5% i 7% pacjentów.

W badaniu *Walter 2012* oceniano skojarzenie kapecytabiny z IFN- $\alpha$ , etorikoksybem oraz pioglitazonem, w II i III linii leczenia. Włączono 45 pacjentów. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 7,2 i 26,9 miesięcy. Odpowiedź na leczenie uzyskało 36% pacjentów, w tym u 9% była to odpowiedź kompletna. U 40% pacjentów uzyskano stabilizację choroby, u 24% nastąpiła progresja. Do zaobserwowanych AE 4. stopnia należały: zespół ręka-stopa (36%), biegunka (9%) i zapalenie płuc (4%).

Do badania *Sunela 2010* włączono 26 pacjentów z RCC, w badaniu oceniano skojarzenie kapecytabiny z pegylovanym IFN- $\alpha$  w I linii leczenia. Mediana PFS oraz OS wyniosły 7,5 i 17 miesięcy. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 27% pacjentów, u 4% (n=1) wystąpiła odpowiedź kompletna. 42% pacjentów uzyskało stabilizację choroby, u 15% nastąpiła progresja. U 46% pacjentów zaobserwowano występowanie toksyczności 3-4 stopnia, do najczęściej występujących należały: zmęczenie (23%), biegunka (15%) oraz nudności i wymioty (12%).

Badanie *Segota 2007* obejmowało 32 pacjentów z przerzutowym RCC, u których zastosowano w I linii leczenia skojarzenie kapecytabiny z IFN- $\alpha$ . Mediana PFS i OS wyniosły 4,3 i 29,2 miesięcy. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 12% pacjentów, u 3% (n=1) wystąpiła odpowiedź kompletna. 38% pacjentów uzyskało stabilizację choroby, u 28% nastąpiła progresja. Toksyczność 3-4 stopnia odnotowano u 23 pacjentów. Do najczęściej występującej toksyczności 3. stopnia należał zespół ręka-stopa (34%). Toksyczność 4. stopnia zaobserwowano u 1 pacjenta – nudności/wymioty.

W badaniu pilotażowym *Amato 2006* oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo skojarzenia kapecytabiny z IFN- $\alpha$  oraz talidomidem w II/III linii leczenia. Progresję choroby zaobserwowano u 52% pacjentów. U 20% pacjentów uzyskano odpowiedź częściową (PR), stabilizacja choroby (SD) wystąpiła u 24%. Do najczęściej występujących toksyczności 3/4 stopnia należały: zespół ręka stopa, neuropatia, zmęczenie, niedokrwistość i zakrzepica żył głębokich.

W badaniu *Amato 2008* również oceniano skojarzenie kapecytabiny z IFN- $\alpha$  oraz talidomidem, w I/II/III/IV linii leczenia przerzutowego RCC (gł. jasnokomórkowego). Mediana TTP i OS wyniosły 3,8 oraz 16+ miesięcy. Odpowiedź na leczenie (RR) uzyskano u 30% pacjentów (CR 7%, PR 23%). Progresja choroby wystąpiła u 33%. Leczenie było dobrze tolerowane, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie (30%), parestezje (17%) i zespół ręka-stopa (13%). Leukopenię 3/4 stopnia odnotowano u 83%.

Do badania *Padrik 2004* włączono 25 pacjentów z przerzutowym RCC, u których w I linii leczenia zastosowano skojarzenie kapecytabiny z IFN- $\alpha$ . Mediana TTP i OS wyniosły odpowiednio 126 oraz 248 dni. Odpowiedź na leczenie (RR) uzyskano u 24% pacjentów, zaś u 36% stabilizację choroby. Toksyczność 3-4 stopnia odnotowano u 12 pacjentów, obejmowała: zmęczenie (33,3%), nudności (12,5%), zespół ręka-stopa (12,5%), brak łaknienia (8,3%), wymioty, niedokrwistość i neutropenię (wszystkie 4,2%).

W badaniu *Wenzel 2003* oprócz kapecytabiny w monoterapii oceniano również leczenie skojarzone z INF- $\alpha$ , a także z INF- $\gamma$  + IL-2. Mediana TTP i OS wyniosły odpowiednio 4 i 8 miesięcy dla skojarzenia z INF- $\gamma$  + IL-2 oraz 4+ i 6+ miesięcy dla skojarzenia z INF- $\alpha$ . Kapecytabina była dobrze tolerowana, nie zaobserwowano żadnej toksyczności 4. stopnia. Toksyczność 3. i 2. stopnia była generalnie niska i kontrolowana po dostosowaniu odpowiedniej dawki. W badaniu na podstawie porównania pośredniego wykazano podobną odpowiedź na leczenie oraz częstość i nasilenie objawów toksyczności u pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub terapii skojarzonej z immunoterapią.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia kapecytabiny z terapią celowaną włączono 4 badania: *Jonasch 2010*, *Bellmunt 2010*, *Stadler 2008*, *Chung 2011*.

Retrospektywne badanie *Jonasch 2010* dotyczyło analizy skuteczności kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną i bewacyzumabem w I/II linii leczenia. Do badania włączono 28 pacjentów z przerzutowym RCC. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 5,9 i 10,4 miesięcy. W publikacji nie podano danych nt. profilu bezpieczeństwa terapii, autorzy stwierdzają jednak, że skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i bewacyzumabem wykazuje akceptowalne bezpieczeństwo u pacjentów z pośrednim i złym rokowaniem w przerzutowym RCC.

W badaniu *Chung 2011* także oceniano skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i bewacyzumabem. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 24% pacjentów (brak odpowiedzi całkowitej, PR 24%). Mediana PFS i OS wyniosły 5,3 i 9,8 miesięcy. Schemat był dobrze tolerowany. Toksyczność hematologiczna, zmęczenie i wysypka występowały najczęściej. Poważne zdarzenia niepożądane obejmowały drgawki (3%), sepsę (3%), perforację jelit (3%) oraz zator płucny/zakrzepicę żył głębokich (10%). Według autorów badania skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i bewacyzumabem jest dość dobrze tolerowane i posiada umiarkowaną aktywność w leczeniu pacjentów z przerzutowym RCC, zwłaszcza u pacjentów ze złym rokowaniem, u których stosowano TKI.

W badaniu *Bellmunt 2010* oceniano skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i sorafenibem. Mediana PFS i OS wyniosły 11,1 i 25,8 miesięcy. Większość zdarzeń niepożądanych było 1 i 2 stopnia. Zdarzenia niepożądane 3. stopnia obejmowały zmęczenie lub osłabienie (22%), zespół ręka-stopa (28%), zapalenie błony śluzowej (8%), biegunkę (5%), zakażenie (5%) oraz reakcję alergiczną, nadciśnienie i wysypkę (wszystkie 2%). Hematologiczną toksyczność 3. stopnia odnotowano u 9 pacjentów. Jeden zgon z powodu zatorowości płucnej odnotowano jako duszność 5. stopnia prawdopodobnie związaną z badanym lekiem.

W badaniu *Stadler 2008* ocenianą interwencją było skojarzenie kapecytabiny z 20-merem oligonukleotydu fosforotioianu komplementarnego z komponentem R2 reduktazy rybonukleotydu – GTI-2040. W publikacji opisano wyniki dla I i II fazy badania. Odpowiedzi na leczenie nie odnotowano u żadnego z pacjentów włączonych do badania II fazy. Mediana TTP i OS wyniosły 3,1 i 12,1 miesięcy. Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla pacjentów włączonych do I i II fazy badania. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3. stopnia należały: limfopenia (18%), trombocytopenia (15%), zmęczenie/osłabienie (15%). Toksyczność 4. stopnia obejmowała m.in.: sepsę (9%), duszność/niedotlenienie (3%), migotanie/trzepotanie przedsionków (3%), zakrzepicę (3%). We wnioskach końcowych badania autorzy stwierdzili, że dalsze badania dotyczące skojarzenia GTI-2040 i kapecytabiny w przerzutowym RCC w analizowanej dawce i schemacie nie jest wskazane. Niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań mających na celu określenie powodu niskiej aktywności badanej interwencji.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xeloda, 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, kardiotoxyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach URPL, EMA i FDA, odnaleziono dodatkowo 2 informacje o bezpieczeństwie stosowania kapecytabiny dotyczące przeciwwskazania stosowania kapecytabiny u chorych z ciężką niewydolnością nerek oraz ostrożnego stosowania u chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek, a także konieczności zmodyfikowania dawki doustnych leków

przeciwwzkrzepowych z grupy pochodnych kumaryny, jeśli są stosowane jednocześnie z kapecytabiną, ponieważ zaobserwowano u tych pacjentów istotne klinicznie wydłużenie czasu protrombinowego oraz INR.

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

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących ocenianej technologii.

Na podstawie rekomendacji klinicznych oraz opinii eksperckich, które wymieniały kapecytabinę tylko w kontekście chemioterapii skojarzonej z gemcytabiną, obok skojarzenia gemcytabiny z doksorubicyną, w ściśle określonych przypadkach raka nerki, tj. typie mięsakowatym, analizę ekonomiczną ograniczono tylko do tego schematu stosowania kapecytabiny.

Z uwagi na brak badania RCT, w którym porównywano schemat kapecytabina + gemcytabina ze schematem gemcytabina + doksorubicyna lub z jakimkolwiek innym komparatorem, odstąpiono od wykonania analizy efektywności kosztów i szacowania współczynnika ICER. Na podstawie wyników analizy klinicznej obejmującej jednoramienne badania II fazy, dokonano analizy kosztów konsekwencji. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich medycznych różniących, tj. koszty leków oraz koszty podania.

Na podstawie odnalezionych badań II fazy można stwierdzić, iż chemioterapia skojarzona z zastosowaniem kapecytabiny z gemcytabiną u chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym o różnej histologii, po niepowodzeniu immunoterapii, wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u 8,4% do 15,8% pacjentów. Uzyskiwane przez pacjentów mediany PFS i OS wyniosły odpowiednio: 4,6 do 7,6 mies. oraz 14,2 do 23 mies. Ciężkie działania niepożądane dotyczyły głównie zaburzeń hematologicznych, które wyraźnie można zredukować zmniejszając dawki leków.

Na podstawie 2 badań II fazy oraz badania retrospektywnego, oceniającego zastosowanie schematu gemcytabina + doksorubicyna w terapii pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym o nietypowej histologii (21-100% typu mięsakowatego), można stwierdzić, że od 3,4% do 37% pacjentów uzyskuje odpowiedź na leczenie. Mediana PFS i OS w badaniach wyniosła odpowiednio: 3,5-3,7 mca oraz 4,8-8,8 mca. Leczenie było dobrze tolerowane: nie obserwowano toksyczności IV stopnia, a toksyczność III stopnia, głównie hematologiczna i związana z przewodem pokarmowym nie przekraczała 14%.

Z porównania rocznych kosztów terapii skojarzonej z zastosowaniem kapecytabiny z gemcytabiną oraz gemcytabiny z doksorubicyną wynika, iż pierwszy ze schematów jest ponad dwukrotnie droższy (21 tys. vs 10 tys.).

### **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 odstąpiono od wykonania analizy.

Z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż rocznie wydaje się zaledwie kilka zgód na leczenie kapecytabiną pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. W 2013 roku wydano 2 takie zgody (obydwie dotyczyły rozpoczęcia terapii) na łączną kwotę 9 171,39 PLN.

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

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną uwzględniającą ocenianą technologię. W rekomendacji NCCN 2014 chemioterapia - skojarzenie gemcytabiny i kapecytabiny jest określone jako leczenie 3. kategorii w RCC z różnicowaniem mięsakowatym.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania kapecytabiny w leczeniu raka nerki. Nie odnaleziono dokumentów świadczących o refundacji kapecytabiny w leczeniu raka nerki w innych krajach.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

**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 w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C64 (nowotwory złośliwe nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej), AOTM-DS-431-2/2014, marzec 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.