



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Kapecytabina we wskazaniach:
nowotwór złośliwy jelita czczego (C17.1),
zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia
w obrębie jelita cienkiego (C17.8)**
**- Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii
niestandardowej**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-7/2014

Warszawa, 25 kwietnia 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Zastosowane skróty:

5-FU- 5-fluorouracyl

5FU/LV- schemat leczenia oparty na fluorouracylu i leukoworynie

AAC- nowotwory brodawki Vatera

AIDS- zespół nabytego niedoboru odporności

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ATC - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej

b/d – brak danych

CAPOX- schemat leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CLL- ang. *chronic lymphocytic leukemia*, Przewlekłe białaczki limfatyczne

NSCLC- (ang. *Non-small-cell lung carcinoma*), niedrobnokomórkowy rak płuca

CR – ang. *complete response* –całkowita odpowiedź

DDD – ang. *defined daily dose* – dobową dawkę leku

DNA- kwas deoksyrybonukleinowy

DPD- dehydrogenaza pirymidynowa

ECOG- ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*, amerykańska organizacja

EF- łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca

EMA – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków

FAM - schemat leczenia fluorouracylem, mitomycyną i doksorubicyną

FAP- ang. *familial adenomatous polyposis*, zespół polipowatości rodzinnej

FDA - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

FOLFOX 4- schemat leczenia oparty na leukoworynie, oksaliplatynie, fluorouracylu

HNPCC- ang. *hereditary non-polyposis colorectal cancer*, zespół Lyncha

KS- mięsak Kaposiego

KT- tomografia komputerowa

MTM- mięsaki tkanek miękkich

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NCCN- ang. *National Comprehensive Cancer Network* , amerykańska organizacja

NCI- ang. *National Cancer Institute*, amerykańska organizacja

n/d – nie dotyczy

NET- nowotwory neuroendokrynne

NHL- ang. *non-Hodgkin's lymphoma*, chłoniaki nieziarnicze

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite

PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź

PTOK- Polskie Towarzystwo Onkologiczne

RCHOP- schemat leczenia rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną, prednizolonem

RCT – ang. *randomized controlled trial* – badanie randomizowane

RP – Rada Przejrzystości

RR – ang. *relative risk, risk ratio* – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SBA- nowotwory jelita cienkiego

SCLC- ang. *small cell lung cancer*, drobnokomórkowy rak płuca

SD- ang. *stabilization of disease*, stabilizacja choroby

SJS- Zespół Stevensa-Johnsona

TNM- klasyfikacja tumor (wielkość guza pierwotnego), nodles (przerzuty w węzłach chłonnych), metastases (przerzuty odległe (narządowe))

TTP – ang. *time to progression* - czas do progresji

UICC/AJCC- ang. *Union for International Cancer Control/American Joint Cancer Committee*, amerykańskie organizacje

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

USCLC- ang. *United States Cutaneous Lymphoma Consortium*, amerykańskie towarzystwa

Ustawa o świadczeniach – Ustawa 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.)

WHO – ang. *World Health Organization*, organizacja międzynarodowa

Wytoczne – „Wytoczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

XELOX- schemat leczenia oksaliplatyną i kapecytabiną

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	7
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	12
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	12
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	12
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	14
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	19
2.3. Interwencje oceniane i komparatory	19
2.3.1. Interwencje	19
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....	19
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	20
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena.....	20
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	21
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.	22
2.3.2. Komparatory	24
2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	25
3. Opinie ekspertów.....	31
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	32
4.1. Rekomendacje kliniczne	32
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	32
4.3. Podsumowanie rekomendacji	33
5. Finansowanie ze środków publicznych	34
5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce	34
5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	37
5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	37
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	38
6.1. Analiza kliniczna.....	38
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	38
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	38
6.1.2.1. Opracowania wtórne	38
6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych.....	38
6.1.2.3. Bezpieczeństwo	40
6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	42
6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.....	42
6.2.1. Szczegółowe przyczyny uniemożliwiające przeprowadzenie analizy ekonomicznej	43
6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia	44

7.	Podsumowanie	45
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	45
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	45
8.	Piśmiennictwo.....	48
9.	Załączniki.....	49
9.1.	Schemat PRISMA – etapy selekcji badań.....	50
9.2.	Badania niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (przeglądane w pełnym tekście, jeżeli było to możliwe)	51

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 26.03.2014 r.

MZ-PLA-460-19199-98/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Kapecytabina we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita czczego (C17.1), zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego (C17.8) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

-
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
-

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Kapecytabina

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

- Nowotwór złośliwy jelita czczego (C17.1),
 - Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego (C17.8)
-

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Kapecytabina

- Capecitabine Accord: Accord Healthcare Limited
 - Capecitabine Medac: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
 - Capecitabine SUN : Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V
 - Capecitabine Teva: TEVA Pharma B.V
 - Ecansya (dawniej Capecitabine Krka): KRKA, d.d.,
 - Xeloda: Roche Registration Limited
-

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Fluorouracyl:

5-Fluorouracil –Ebewe: EBWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA

Efudix: MEDA PHARMA GMBH & CO.KG, NIEMCY

Fluorouracil 1000 medac: MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY

Fluorouracil Accord: ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA

Mitomycyna:

Mitomycin C KYOWA: KYOWA HAKKO UK LTD., WIELKA BRYTANIA

Doksorubicyna:

Adriblastina PFS: PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA

Adriblastina R.D.: PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA

Biorubina: INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., POLSKA

Caelyx: DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA/ JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV, BELGIA

Debdox (Doxorubicin Teva): TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA

Doxorubicin Actavis: ACTAVIS GROUP PTC EHF., NORWEGIA

Doxorubicin Ebewe: EBWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA

Doxorubicin medac: MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY

Doxorubicinum Accord: ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA

Myocet: TEVA PHARMA B.V., HOLANDIA

Xorucin: ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie MZ dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: Kapecytabina we wskazaniach:

- Nowotwór złośliwy jelita czczego (C17.1),
- Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego (C17.8).

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje:

W korespondencji z dnia 26 marca 2014 roku, pismo znak MZ-PLA-460-19199-98/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej: substancja czynna **Kapecytabina we wskazaniach: Nowotwór złośliwy jelita czczego (C17.1), zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego (C17.8)**.

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o dane dotyczące aktualnego stanu finansowania świadczeń w ocenianej populacji chorych. Zwrócono się także do Konsultantów Krajowych i Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej, zidentyfikowanych przez analityków AOTM, jako posiadających doświadczenie w stosowaniu ocenianej interwencji, z prośbą o opinię w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podanie kapecytabiny we wnioskowanych wskazaniach w ramach chemioterapii niestandardowej oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach.

Źródło: korespondencja MZ

2.1. Problem zdrowotny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy kodów ICD-10: C17.1 (nowotwór złośliwy jelita czczego), C17.8 (zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego). Problem zdrowotny przedstawiony poniżej dotyczy całego jelita cienkiego.

Definicja

Według klasyfikacji Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych Kod ICD-10: C17.1 określa nowotwory złośliwe jelita czczego, natomiast kod: C17.8 dotyczy zmiany przekraczającej granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego.

Zgodnie z klasyfikacją Union for International Cancer Control/American Joint Cancer Committee (UICC/AJCC) zaawansowanie nowotworu określa się na podstawie systemu TNM.

Tabela 1 Definicje cech TNM w nowotworach jelita cienkiego według UICC/AJCC (7. edycja z 2010 r.)

Cecha	Definicja
T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza
T0	Guz nieobecny
Tis	Rak przedinwazyjny
T1	Guz ograniczony do trzustki o średnicy ≤ 2 cm
T2	Guz ograniczony do trzustki o średnicy > 2 cm
T3	Guz przekraczający granice trzustki, ale bez naciekania pnia trzewnego i tętnicy krezkowej górnej
T4	Guz naciekający pień trzewny lub tętnicę krezkową górną
N	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych*
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych

N0	Nieobecność przerzutów do węzłów chłonnych
N1	Obecność przerzutów do węzłów chłonnych
M	Przerzuty odległe narządów
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

Tabela 2 Klasyfikacja zaawansowania nowotworów jelita cienkiego według UICC/AJCC (7. edycja z 2010 r.)

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	Każde N	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Epidemiologia

Nowotwory jelita cienkiego stanowią mniej niż 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych i około 1–3% złośliwych nowotworów przewodu pokarmowego. W 2010 roku w Polsce rozpoznano je u 120 mężczyzn i 121 kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi, odpowiednio, 0,42 i 0,34/10⁵).

Etiologia i patogeneza

Kilkukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia raka jelita cienkiego towarzyszy chorobie Leśniowskiego-Crohna. Jest ono podwyższone również u chorych z polipami sporadycznymi, zespołem polipowatości rodzinnej (FAP, familial adenomatous polyposis), zespołem Lyncha (HNPCC, hereditary non-polyposis colorectal cancer), zespołem Peutz-Jeghersa (polipy żołądka i jelit, pigmentacja połączeń śluzówkowo-skrónych) oraz chorobą trzewną i AIDS. Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo zachorowania należą przebyta cholecystektomia, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

Obraz kliniczny

Raki jelita cienkiego długo przebiegają bezobjawowo, dlatego we wczesnych stadiach rozpoznaje się je przypadkowo. Z upływem czasu połowa złośliwych i większość niezłośliwych nowotworów staje się guzami objawowymi. Objawy przez długi czas są niespecyficzne, co powoduje opóźnienie postawienia prawidłowej diagnozy o 6–8 miesięcy.

Przedoperacyjne rozpoznanie tego nowotworu dotyczy około 50% chorych; pozostali są leczeni według wskazań nagłych lub poddawani zabiegom diagnostycznym — laparotomii bądź laparoskopii zwiadowczej. Nowotwory jelita cienkiego często powodują zwężenie światła jelita, a także wgłobienie i niedrożność, rzadziej — napadowe (popoślukowe) bóle brzucha oraz jawne lub utajone krwawienia do przewodu pokarmowego. U części chorych występuje utrata masy ciała, a w badaniu przedmiotowym wyczuwa się ruchomy guz w jamie brzusznej. U około 10% chorych (najczęściej z chłoniakami lub mięsakami) dochodzi do perforacji guza.

Diagnostyka

W diagnostyce endoskopowej od niedawna są dostępne dwie metody: kapsułka endoskopowa oraz enteroskopia balonowa.

Badanie z wykorzystaniem kapsułki endoskopowej polega na połknięciu kapsułki, która wykonuje 4–16 zdjęć na sekundę i wysyła uzyskane obrazy drogą radiową do czytnika umieszczonego przy chorym. Kapsułka przemieszcza się ponad 10 godzin przez przewód pokarmowy. Z wykonanych zdjęć powstaje film obrazujący jelito cienkie — obecnie nie ma możliwości uzyskania tym sposobem materiału do badania histologicznego. Metodę tę wykorzystuje się głównie w diagnostyce niewyjaśnionego krwawienia z przewodu pokarmowego, ale także w diagnozowaniu nowotworów jelita cienkiego. Jest ona nieinwazyjna i bezpieczna, a jedyny problem może stanowić zatrzymanie kapsułki u osób ze zwężeniem, związane z koniecznością planowej operacji (zwykle i tak niezbędnej).

Enteroskopia dwubalonowa to inwazyjny zabieg endoskopowy przeprowadzany za pomocą długiego endoskopu z systemem balonowym na końcu, umożliwiającym wprowadzenie aparatu przez znaczną część jelita cienkiego. Przy wprowadzeniu endoskopu od strony jamy ustnej i przy drugim podejściu przez odbyt można uwidocznic całe jelito cienkie. Endoskop umożliwia pobieranie wycinków, usuwanie polipów i tamowanie krwawienia. Jednak jest to procedura czasochłonna (trwa ok. 2 h), trudna technicznie i wymagająca znieczulenia.

Poza wymienionymi metodami podczas diagnostyki raka jelita grubego wykorzystuje się również tomografie komputerową (KT). Obszar badania powinien obejmować jamę brzuszną i miednicę. Istotna jest technika badania pozwalająca uwidocznic ścianę jelita cienkiego — jest to możliwe przy odpowiednim wypełnieniu jelita środkiem kontrastowym (w praktyce najczęściej jest to woda), podawanym przez cewnik położony w dwunastnicy (enterokliza KT) lub doustnie (enterografia KT). Badanie należy wykonać w hipotonii farmakologicznej (podanie hioscyny) oraz po dożylnym podaniu kontrastu. Odpowiednia technika badania umożliwia ocenę nacieku ściany jelita i szerzenia się guza na otoczenie oraz wykrycie obecności powiększonych węzłów chłonnych, rozsiewu śródtrzewnowego oraz przerzutów krwiopochodnych.

Leczenie i cele leczenia

Jedyną metodą leczenia radykalnego nowotworów jelita cienkiego jest leczenie operacyjne. Wykonanie resekcji R0 jest możliwe u 40–65% chorych i powinno obejmować zmieniony odcinek jelita z marginesem zdrowych tkanek oraz regionalnym układem chłonnym.

Pierwotne chłoniaki jelita cienkiego leczy się operacyjnie oraz stosując chemioterapię i radioterapię. Dane dotyczące użyteczności leczenia systemowego nowotworów jelita cienkiego pochodzą głównie z badań retrospektywnych na niewielkiej populacji chorych. W badaniu prospektywnym II fazy u chorych z nieoperacyjnym rakiem jelita cienkiego lub brodawki Vatera **skojarzenie kapecytabiny z oksaliplatyną** pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi obiektywnej u połowy pacjentów, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 13 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego osiągnęła 20 miesięcy (jedne z najlepszych wyników opisanych w piśmiennictwie). U chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, będących w dobrym stanie sprawności ogólnej leczenie uzupełniające, oparte na fluoropirymidynie pozwala osiągnąć dłuższy czas wolny od progresji choroby. Schematem stosowanym podczas leczenia nowotworów jelita cienkiego jest również schemat skojarzenie fluorouracylu, mitomycyny i doksorubicyny (schemat FAM).

Źródło: Szczeklik 2013, PTOK 2013 Nowotwory układu pokarmowego

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Rokowanie zależy głównie od zaawansowania oraz resekcyjności guza. Odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji wynosi 10–30%. Zastosowanie skojarzenia fluorouracylu, mitomycyny i doksorubicyny (schemat FAM) umożliwia uzyskanie około 20% odpowiedzi obiektywnych i mediany czasu przeżycia wynoszącej 8 miesięcy. Pewną korzyść, zwłaszcza w odniesieniu do czasu wolnego od progresji oraz odsetka odpowiedzi bezpośrednich, może przynieść dołączenie do fluorouracylu analogu platyny, przede wszystkim cisplatyny.

Źródło: PTOK 2013

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

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

[REDACTED] nie określił wpływu świadczenia na stan zdrowia obywateli.

Źródło: ChPL Xeloda, opinia ekspercka, [REDACTED]

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

W opinii eksperta [REDAKTOR] kapecytabina nie zastępuje żadnego obecnie stosowanego schematu leczenia we wskazaniach ujętych w zleceniu MZ. Najczęściej w danych wskazaniach stosowanymi opcjami terapeutycznymi są: FOLFOX 4 oraz 5FU/LV.

Na podstawie zaleceń postępowania diagnostyczno- terapeutycznego w nowotworach złośliwych na rok 2013 r. można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu są fluorouracyl, mitomycyna oraz doksyrubicyna. Skrótowe opisy tych technologii znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 3. Charakterystyka komparatorów

	Fluorouracil Accord	Mitomycin C Kyowa	Caelyx
Kod ATC	L01BC02	L01D	L01DB
Grupa farmakoterapeutyczna	Analogi pirymidyn	Inne cytotoksyczne antybiotyki	Leki cytotoksyczne (antracykliny i substancje pochodne)
Dawka DDD	B.d.		
Substancja chemiczna	fluorouracyl	mitomycyna	doksyrubicyna
Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań lub wlewu	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

	Fluorouracil Accord	Mitomycin C Kyowa	Caelyx
Zarejestrowane wskazania	stosuje się w leczeniu paliatywnym nowotworów złośliwych, zwłaszcza raka okrężnicy i piersi, w monoterapii lub leczeniu skojarzonym	Zalecana w niektórych rodzajach raków , w połączeniu z innymi lekami lub po niepowodzeniu w ramach leczenia I linii. Można go stosować w: Monoterapii w leczeniu powierzchniowego raka pęcherza moczowego; monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami w przerzutowym raku sutka; połączeniu z innymi lekami w zaawansowanym raku płaskonabłonkowym szyjki macicy; terapii skojarzonej w raku żołądka, trzustki i płuc (szczególnie nie drobnokomórkowego); monoterapii lub w połączeniu w przypadku raka wątroby; w połączeniu z innymi lekami cytotoksycznymi w raku jelita grubego; monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w raku głowy i szyi; monoterapii w leczeniu raka prostaty; raku skóry; w białaczce i innych guzach litych; leczeniu mięsaków; kombinacji z zabiegiem chirurgicznym, przed zabiegiem (przełyku, raka płaskonabłonkowego) lub po operacji (rak żołądka); połączeniu z radioterapią	w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego. - w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem. - w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują. - w leczeniu mięsaka Kaposiego (ang. KS) w przebiegu AIDS u pacjentów z małą liczbą CD4 (<200 limfocytów CD4/mm3) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych. Produkt Caelyx może być stosowany u pacjentów z AIDS-KS w chemioterapii pierwszego lub drugiego rzutu, gdy pomimo wcześniej stosowanej terapii skojarzonej złożonej z co najmniej dwóch spośród następujących leków: alkaloidów barwinka, bleomycyny i standardowej postaci farmaceutycznej doksorubicyny (lub innej antracykliny) obserwowano postęp choroby lub brak tolerancji.
Dawkowanie	W monoterapii zaleca się następujący schemat leczenia. Leczenie początkowe: Dawkę początkową można podać we wlewie lub wstrzyknięciu; wlew jest zwykle korzystniejszy ze względu na mniejszą toksyczność.	Dożylnie dawkę należy podać jak najwolniej w celu uniknięcia wynaczynienia. Standardowa dawka mieści się w zakresie 4-10 mg 0.06-0.15 (mg / kg) podano na 1-6 tygodniowych odstępach. W wielu schematach skojarzonych, dawka wynosi 10 mg/m2 pola powierzchni ciała, przebieg powtarza się w odstępach tak długo jak wymagane to jest . W zakresie od 40-80 mg (0,58	Rak piersi lub rak jajnika: Produkt Caelyx podawany jest dożylnie w dawce 50 mg/m2 pc. co 4 tygodnie do czasu progresji choroby, tak długo jak pacjent toleruje leczenie. Szpiczak mnogi: Produkt Caelyx podawany jest dożylnie w dawce 30 mg/m2 w 4. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia bortezomibem w postaci 1.-godzinnej

	Fluorouracil Accord	Mitomycyn C Kyowa	Caelyx
	<p>Wlew dożylny:</p> <p>15 mg/kg mc. lub 600 mg/m², ale nie więcej niż 1 g na wlew, należy rozcieńczyć w 500 ml 5% roztworu glukozy lub w 0,9% roztworu chlorku sodu i podawać we wlewie dożylnym trwającym 4 godziny, z szybkością 40 kropeł na minutę. Dawkę dobową można również podawać we wlewie trwającym od 30 do 60 minut, albo we wlewie ciągłym przez 24 godziny. Wlew można powtarzać codziennie, aż do wystąpienia pierwszych objawów toksyczności (zapalenie jamy ustnej, biegunka, leukopenia lub małopłytkowość) lub osiągnięcia dawki całkowitej wynoszącej od 12 g do 15 g.</p> <p>Wstrzyknięcie dożylne:</p> <p>12 mg/kg mc. lub 480 mg/m² na dobę można podawać przez kolejne 3 dni. Jeśli nie wystąpią objawy toksyczności (zapalenie jamy ustnej, biegunka, leukopenia lub małopłytkowość), należy podać 3 kolejne dawki leku 6 mg/kg mc. lub 240 mg/m², w 5., 7. i 9. dniu leczenia (co drugi dzień). Produkt leczniczy można również podawać w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym raz w tygodniu w dawce 15 mg/kg mc. na cykl leczenia.</p> <p>Wlew dotętniczy:</p> <p>5 do 7,5 mg/kg mc. lub 200 do 300 mg/m² na dobę można podawać w ciągłym wlewie dotętniczym trwającym 24 godziny.</p> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <p>Leczenie podtrzymujące można rozpocząć bezpośrednio po zakończeniu początkowego cyklu</p>	<p>-1,2 mg / kg) podaje się często w celu uzyskania zadowalającej odpowiedzi Wyższa dawka może być stosowana ale należy nie przekraczać łącznej skojarzonej dawki powyżej 2 mg / kg.</p> <p>Stosowanie u pacjentów z guzami pęcherza moczowego W leczeniu powierzchniowych nowotworów pęcherza zwykle dawka wynosi 20-40 mg rozpuszczonego w 20-40 ml rozpuszczalnika, podawanych co tydzień lub trzy razy w tygodniu, w sumie 20 dawek . Podana dawka powinna być zachowana przez pacjenta przez co najmniej jedną godzinę. W ciągu tej godziny pacjent powinien być obracany raz na 15 minut, aby upewnić się, że mitomycyna opływa we wszystkich obszarach nabłonek pęcherza.</p> <p>W zapobieganiu nawrotom w przypadku powierzchniowego nowotworu pęcherza , zalecane są różne dawki (np. 20 mg w 20 ml rozpuszczalnika , co dwa tygodnie lub 40 mg w 40 ml rozcieńczalnika). Dawkę podawano do pęcherza poprzez cewnik . Dawka powinna być dostosowana w zależności od wieku i stanu pacjenta.</p>	<p>wlewu podanego niezwłocznie po wlewie bortezomibu. Schemat leczenia bortezomibem obejmuje podanie dawki 1,3 mg/m² w 1., 4., 8. oraz 11. dniu w 3-tygodniowych cyklach leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane dopóki utrzymuje się odpowiedź na leczenie, tak długo jak pacjent toleruje leczenie. Dzień leczenia skojarzonego (4. Dzień cyklu) może być odroczone do 48 godzin, jeżeli wystąpią powody medyczne. Jednak przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami bortezomibu nie może być mniejsza niż 72 godziny.</p> <p>Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS Produkt Caelyx podawany jest dożylnie w dawce 20 mg/m² pc. co 2 do 3 tygodni. Należy unikać przerw krótszych niż 10 dni, gdyż nie można wykluczyć kumulacji leku i nasilenia toksyczności. W celu uzyskania odpowiedzi terapeutycznej zaleca się prowadzenie leczenia przez 2 do 3 miesięcy. Leczenie kontynuować w miarę potrzeb tak, aby utrzymać odpowiedź na terapeutyczną.</p>

	Fluorouracil Accord	Mitomycin C Kyowa	Caelyx
	<p>leczenia pod warunkiem, że u pacjenta nie występują istotne objawy toksyczności. Leczenia podtrzymującego nie należy rozpoczynać zanim nie ustąpią toksyczne działania niepożądane.</p> <p>Leczenie można kontynuować podając dawkę 5 do 10 mg/kg mc. lub 200 do 400 mg/m² we wstrzyknięciu dożylnym raz w tygodniu.</p> <p>Leczenie skojarzone z napromienianiem: Napromienianie skojarzone z 5-FU jest przydatne w leczeniu niektórych rodzajów zmian przerzutowych w płucach oraz w łagodzeniu bólu spowodowanego guzami nawracającymi i nieoperacyjnymi. Należy zastosować standardową dawkę 5-FU.</p> <p>Leczenie skojarzone z innymi lekami cytostatycznymi: Fluorouracil Accord może być stosowany z innymi lekami cytostatycznymi. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę standardową.</p>		
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA we wnioskowanym wskazaniu	24.03.2010	05.1981	21.06.1996
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce			
Informacje dotyczące mechanizmu działania	Fluorouracyl jest analogiem uracylu, składnika kwasu rybonukleinowego. Uważa się, że produkt leczniczy działa przeciwnowotworowo. Po przemianie wewnątrz komórki w aktywny deoksynukleotyd, hamuje	Mitomycyna jest antybiotykiem przeciwnowotworowym, który jest aktywowany przez tkanki środkiem alkilującym, który zakłóca działanie kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) w komórkach raka przez utworzenie kompleksu	Substancją czynną produktu Caelyx jest chlorowodorek doksorubicyny, cytotoksyczny antybiotyk antracyklinowy otrzymywany z <i>Streptomyces peucetius</i> var. <i>caesius</i> . Dokładny mechanizm

	Fluorouracil Accord	Mitomycin C Kyowa	Caelyx
	<p>on syntezę DNA, blokując konwersję kwasu deoksyurydylowego do kwasu tymidylowego przez enzym syntetazę tymidylową. Fluorouracyl może również hamować syntezę RNA.</p>	<p>z DNA, a także działa hamująco na podział komórek rakowych poprzez zakłócanie biosyntezy DNA.</p>	<p>przeciwnowotworowego działania doksorubicyny nie jest znany. Ogólnie uważa się, że zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białka jest odpowiedzialne za większość efektów cytotoksycznych. Jest to prawdopodobnie wynik wstawienia antracykliny między sąsiednie pary zasad w podwójnej helisie DNA, co uniemożliwia jej rozwinięcie konieczne do replikacji.</p>
<p>Przeciwwskazania i ostrzeżenia</p>	<p>Nadwrażliwość na fluorouracyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Fluorouracil Accord jest przeciwwskazany do stosowania w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciężkich zakażeń (np. półpasiec, ospa wietrzna). • U pacjentów w ciężkim stanie ogólnym. • U pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego po radioterapii lub stosowaniu innych leków przeciwnowotworowych. <p>Leczenia chorób niezłośliwych</p>	<p>Pacjenci, którzy wykazują nadwrażliwość idiosynkratyczne reakcje na mitomycynę lub któregośkolwiek ze składników produktu.</p> <p>Przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z małopłytkowością, zaburzeniami krzepnięcia i tendencją do nadmiernego krwawienia.</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Produktu Caelyx nie należy stosować w leczeniu pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS, u których może być skuteczne leczenie miejscowe lub ogólne alfa-interferonem. Ze względu na różnice w profilach farmakokinetycznych i schematach dawkowania nie należy stosować produktu Caelyx zamiennie z innymi produktami zawierającymi chlorowodorek doksorubicyny.</p>

Źródło:

- <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26917/SPC/Mitomycin+C/> (dostęp w dniu 18.04.2014 r.)
- http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000089/WC500020180.pdf (dostęp w dniu 18.04.2014 r.)
- http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2010-10-15_07012010_m1-3-1-SPC_clear.doc. (dostęp w dniu 18.04.2014 r.)

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Nie jest możliwe na podstawie źródeł literaturowych oszacowanie populacji docelowej.

W opinii [REDAKT] populacja dla obu wskazań wynosi ok. 100 pacjentów/ rok. Do dnia 25.04.2014 r. nie otrzymano danych od NFZ.

Źródło: opinie ekspercka, [REDAKT]

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych przedmiotowej technologii.

Tabela 4. Interwencje oceniane

	Xeloda
Substancja czynna	kapecytabina
Kod ATC	L01BC06
Grupa farmakoterapeutyczna	cytostatyki (antymetabolity)
Dawka DDD wg WHO	brak
Postać farmaceutyczna	Tabletka powlekana
Droga podania	doustna
Dawkowanie na podstawie ChPL	Monoterapia: Rak okrężnicy, rak jelita grubego i odbytnicy oraz rak piersi W monoterapii zalecana dawka początkowa kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy, raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami oraz chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m ² pc. podawana dwa razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m ² pc.) przez 14 dni, z następującą po tym 7-dniową przerwą. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III zaleca się prowadzić przez okres 6 miesięcy. Leczenie skojarzone: Rak okrężnicy, rak jelita grubego i odbytnicy oraz rak żołądka W leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800-1000 mg/m ² pc. przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni, z następującą po tym 7-dniową przerwą, lub do 625 mg/m ² pc. dwa razy na dobę przy podawaniu bez przerwy. Dołączenie do schematu leczenia skojarzonego czynników biologicznych nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej kapecytabiny. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i cisplatyną przed podaniem cisplatyny należy zastosować wstępnie leczenie utrzymujące właściwe nawodnienie oraz przeciwwymiotne, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego cisplatyny. U pacjentów otrzymujących kapecytabinę w skojarzeniu z oksaliplatyną, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego oksaliplatyny, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji. Leczenie uzupełniające u pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III zaleca się przez

	Xeloda
	okres 6 miesięcy. Rak piersi: W przypadku kojarzenia z docetakselem zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m ² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni, z następującą po tym 7-dniową przerwą, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m ² pc. w 1-godzinny wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i docetakselem przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego docetakselu.
Status leku sierocego	NIE
Procedura rejestracyjna	Centralna
Data pierwszego dopuszczenia do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lutego 2001 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 lutego 2006 Brak rejestracji w procedurze centralnej dla wnioskowanego wskazania.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none">• Nadwrażliwość na kapecytabinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą,• Wywiad obciążony ciężkimi i nietypowymi odczynami na leczenie fluoropirymidynami,• Wiadomy niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD)• Okres ciąży i laktacji,• Ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia,• Ciężką niewydolność wątroby,• Ciężką niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min),• Leczenie sorywudyną lub jej analogami np. brywudyną• Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów leczniczych wykorzystywanych w kombinacji z kapecytabiną, wówczas takiego produktu leczniczego nie należy stosować.
Inne informacje	-

Źródło: ChPL Xeloda, http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/xeloda_.pdf (dostęp 18.04.2014 r.)

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Kapacytabina (na przykładzie ChPL preparatu Xeloda) jest wskazana 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 ,
- skojarzeniu z docetakselem wskazana jest w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny. Produkt Capecitabine Polpharma jest również wskazany w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

Źródło: ChPL Xeloda http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/xeloda_.pdf (dostęp 18.04.2014 r.)

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach

programu chemioterapii niestandardowej: Kapecytabina we wskazaniach: Nowotwór złośliwy jelita czczego (C17.1), zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego (C17.8).

Źródło: korespondencja MZ

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Przedmiotowy produkt leczniczy może być stosowany w zarejestrowanych wskazaniach. Zostały one wymienione w pkt. 2.3.1.2 niniejszego opracowania.

Źródło:

ChPL Xeloda http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/xeloda_pdf (dostęp 18.04.2014 r.)

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Substancja czynna kapecytabina była przedmiotem prac AOTM, ale w innym niż obecnie wskazaniu. Wydane stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące kapecytabiny


Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie medyczne	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 85/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2014 z dnia 28 marca 2014 r.</p>	<p>C25.1- nowotwór złośliwy trzustki (trzon trzustki)</p> <p>C64 -nowotwory złośliwe nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C64 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C25.1.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie kapecytabiny, we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C64 (nowotwory złośliwe nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 26/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</p>	<p>C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, C24 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C23, C24 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C23 (nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego) i C24 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych).</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</p>	<p>temozolomid i kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone)</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zadane usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancje czynne temozolomid i kapecytabinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.</p>	<p>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.</p>


Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie medyczne	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 26/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.	C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, C24 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C23, C24 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C23 (nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego) i C24 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych).
	C80- Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia	-	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: C80 (Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia)
Uchwała nr 57/16/2008 z dnia 28 października 2008 r.	rak żołądka	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.	-
Uchwała 15/04/2008 z dnia 1 kwietnia 2008 r.	Leczenie uzupełniające po całkowitej resekcji pierwotnego raka okrężnicy w stadium III	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji pierwotnego raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukes'a).	

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.3.2. Komparatory

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: C17.1 oraz C17.8 w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Wskazanie C17.1/ C17.8					
	Najczęściej w danych wskazaniach stosowanymi opcjami terapeutycznymi są: FOLFOX 4 oraz 5FU/LV.	Brak takiej technologii	5FU	5FU lub 5FU+LV+OX	FOLFOX 4

Źródło: stanowisko eksperta, 

2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Wydane w tej sprawie stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 37/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49, C49.5, C57.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, jednakże tylko u pacjentów z przeciwwskazaniami do doksorubicyny w innej postaci.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego doksorubicynę liposomalną pegylowaną, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał, że doksorubicyna liposomalna pegylowana jest, ale stosunkowo rzadko, rekomendowana we wnioskowanych wskazaniach (częstsze są odwołania do doksorubicyny konwencjonalnej). Spośród sześciu rekomendacji dotyczących mięsaków tkanek miękkich (MTM), czterech dotyczących trąbki Fallopie oraz pięciu dotyczących choroby Sézary’ego, tylko trzy uwzględniały stosowanie doksorubicyny liposomalnej w toku leczenia. Amerykańska organizacja NCCN (2007, 2013) zaleca stosowanie przedmiotowej technologii lekowej w leczeniu nowotworów tkanek miękkich (jako jedną z opcji leczenia nowotworów nieoperacyjnych i/lub z przerzutami) oraz w nowotworze trąbki Fallopie (jako druga linia leczenia w</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C49, C49.5; C57.0.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C84.1, jednakże tylko u pacjentów z przeciwwskazaniami do doksorubicyny w innej postaci.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii z zastosowaniem doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C49; C49.5; C57.0; C84.1. Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał, że doksorubicyna liposomalna pegylowana jest, ale stosunkowo rzadko, rekomendowana we wnioskowanych wskazaniach (częstsze są odwołania do doksorubicyny konwencjonalnej). Spośród sześciu rekomendacji dotyczących mięsaków tkanek miękkich (MTM), czterech dotyczących trąbki Fallopie oraz pięciu dotyczących choroby Sézary’ego, tylko trzy uwzględniały stosowanie doksorubicyny liposomalnej w toku leczenia. Amerykańska organizacja National Comprehensive Cancer Network (2007, 2013) zaleca stosowanie przedmiotowej technologii lekowej w leczeniu nowotworów tkanek miękkich (jako jedną z opcji leczenia nowotworów nieoperacyjnych i/lub z przerzutami) oraz w nowotworze trąbki Fallopie (jako druga linia leczenia w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatiną). Inne z amerykańskich towarzystw – United States Cutaneous Lymphoma Consortium, zaleca m.in. włączenie doksorubicyny liposomalnej do drugiej linii leczenia choroby Sézary’ego.</p> <p>Liposomalna i liposomalna pegylowana postać doksorubicyny wykazały korzystny profil toksyczności z lepszymi wynikami dotyczącymi kardiotoxyczności oraz mniejszą liczbą zdarzeń w postaci mielosupresji,</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
	<p>monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatyną). Inne z amerykańskich towarzystw – USCLC, zaleca m.in. włączenie dokсорubicyny liposomalnej do drugiej linii leczenia choroby Sezary’ego.</p> <p>Liposomalna i liposomalna pegylowana postać dokсорubicyny wykazały korzystny profil toksyczności z lepszymi wynikami dotyczącymi kardiotoxyczności, mniejszą liczbą zdarzeń w postaci mielosupresji, alopecji, mdłości oraz wymiotów. Korzystniejsza wartość indeksu terapeutycznego liposomalnych postaci antracyklin, bez pogarszania wyników skuteczności klinicznej, świadczy o korzyści z ich zastosowania, czyniąc je odpowiednim wyborem terapeutycznym w przypadku terapii osób starszych, pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności oraz chorych uprzednio poddawanych terapii antracyklinami.</p> <p>W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w żadnym z omawianych wskazań.</p>	<p>alopecji, mdłości oraz wymiotów w porównaniu z dokсорubicyną konwencjonalną. Korzystniejsza wartość indeksu terapeutycznego liposomalnych postaci antracyklin, bez pogarszania wyników skuteczności klinicznej, świadczy o korzyści z ich zastosowania, czyniąc je odpowiednim wyborem terapeutycznym w przypadku terapii osób starszych, pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności oraz chorych uprzednio poddawanych terapii antracyklinami.</p> <p>W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono żadnych zaleceń dotyczących zasadności finansowania dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w żadnym z omawianych wskazań.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego dokсорubicynę liposomalną pegylowaną, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odnośnego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 154/2013 z dnia 28 października 2013 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 230/2013 z dnia 28 października 2013 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 49.4, C 49.6, C 56”, pod warunkiem stosowania leczenia jedynie u pacjentów ze wskazaniami do dokсорubicyny, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia dokсорubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej ≥ 200 mg/m².</p> <p>Uzasadnienie: Korzyści sercoprotekcyjne produktu leczniczego Myocet nie zależą od rodzaju nowotworu w jakim terapia ta jest stosowana. Brak dowodów dotyczących mniejszej skuteczności przeciwnowotworowej Myocetu w porównaniu do innych postaci dokсорubicyny.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej dokсорubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.49.4; C.49.6; C.56, rozumianego, jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 49.4, C 49.6, C 56”, pod warunkiem stosowania leczenia jedynie u określonej grupy pacjentów, u których można oczekiwać największych korzyści terapeutycznych. Subpopulacja ta powinna obejmować chorych ze wskazaniami do dokсорubicyny, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych takich jak: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia dokсорubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej ≥ 200 mg/m².</p> <p>Prezes Agencji, zgodnie z opinią Rady Przejrzystości, podkreśla, iż brak jest</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
		dowodów świadczących o mniejszej skuteczności przeciwnowotworowej Myocetu w porównaniu do innych postaci doksorubicyny, a korzyści kardioprotekcyjne doksorubicyny liposomalnej nie zależą od rodzaju nowotworu w jakim terapia ta jest stosowana.
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 35/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014. W polskiej rekomendacji znajdującej się na stronie Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTOK) nie ma informacji o zastosowaniu przedmiotowej technologii medycznej. Zgodnie z polskimi wytycznymi lekami stosowanymi w przewlekłej białaczce limfocytowej są: fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, chlorambucyl, bendamustyna, alemtuzumab. W rekomendacji NCCN 2014 wspomniano o doksorubicynie podawanej w schemacie RCHOP, jednak bez zaznaczenia, że chodzi o doksorubicynę liposomalną niepegylowaną. Nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących zastosowania tej technologii lekowej u pacjentów z CLL. Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w przewlekłej białaczce limfocytowej.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii doksorubicyną liposomalną niepegylowaną we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa. Odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w wymienionym wskazaniu, które ukazały się w latach 2012-2014 nie wymieniają przedmiotowej interwencji jako opcji terapeutycznej. Nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania tej technologii lekowej u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 87/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34.8.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca:</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
	<p>ocenianym wskazaniu nie znajduje uzasadnienia w badaniach klinicznych, na co powołują się też eksperci. Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Również żadna z rekomendacji dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) lub drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</p>	<p>zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca), realizowanej w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu nie znajduje uzasadnienia w badaniach klinicznych, na co powołują się także eksperci. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Żadna z odnalezionych rekomendacji dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) lub drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 284/2013 z dnia 21 października 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię dot. stosowania preparatu Myocet (doxorubicin), EAN 5909990213559, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu chłoniaków, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przeżyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej ≥ 200 mg/m², z uwzględnieniem wymienionych w zleceniu przeciwwskazań.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Doksorubicyna konwencjonalna jest jednym z podstawowych środków stosowanych w schematach wielolekowych leczenia wielu nowotworów w tym także chłoniaków. Ograniczeniem stosowania doksorubicyny jest istotne ryzyko kardiotoksyczności, stanowiącej drugą przyczynę zgonu po progresji choroby wśród pacjentów z chłoniakami. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na doksorubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej. W przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną, zastosowanie postaci liposomalnej (Myocet), pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych, może umożliwić uzyskanie zamierzonej efektywności terapeutycznej przy istotnie obniżonym ryzyku występowania powikłań, w tym kardiotoksyczności. Wymienione czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych: choroba wieńcowa, cukrzyca insulinozależna, utrwalone</p>	<p>-</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
	<p>migotanie przedsionków, łagodna arytmia komorowa, nadciśnienie tętnicze z powikłaniami nie stanowią przeciwwskazania do zastosowania doksorubicyny konwencjonalnej. Ze względu na konieczność indywidualizacji kwalifikacji do leczenia preparatem liposomalnym doksorubicyny, zastosowaniem poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz wyższymi kosztami leczenia w porównaniu z doksorubicyną konwencjonalną, finansowanie powinno odbywać się w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2012 z dnia 24 września 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 73/2012 z dnia 24 września 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych”, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem NHL, leczonych z zastosowaniem schematu R-CHOP, u których przekroczona została skumulowana dawka życiowa antracyklin (500 mg/m²).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Podawanie doksorubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową, zależną od wieku, chorób i terapii przebytych. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na doksorubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem z ektywności klinicznej. W przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną (przekroczenie skumulowanej dawki życiowej) zastosowanie postaci liposomalnych, pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych o ograniczonej wiarygodności, może umożliwić uzyskanie zamierzonej efektywności terapeutycznej. Ze względu na konieczność indywidualizacji kwalifikacji do leczenia i zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi, finansowanie powinno nadal odbywać się w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych”, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaków nieziarniczych NHL (ang. non- Hodgkin's lymphoma). Prezes Agencji przychyliła się do wnioskowania zawartego w stanowisku Rady Przejrzystości, iż podawanie doksorubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową, zależną od wieku, chorób i przebytych terapii. Doksorubicyna liposomalna w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa odnośnie kardiotoksyczności, wyjaśniany mechanizmem polegającym na zmniejszeniu dystrybucji leku do serca, błony śluzowej żołądka i jelit w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną, przy równoczesnym utrzymaniu skuteczności przeciwnowotworowej. Pomimo niewielkiej ilości dostępnych danych klinicznych (ponadto o ograniczonej wiarygodności), można wnioskować, że w przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną spowodowanego występowaniem przeciwwskazań kardiologicznych, zastosowanie postaci liposomalnej umożliwi dostęp do leczenia m. in. dla tej populacji chorych. Ze względu na stosowanie Myocetu® w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, jako terapii poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz z uwagi na konieczność zindywidualizowania kwalifikacji pacjentów do leczenia, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej powinno nadal odbywać się w ramach programu</p>

*Kapecytabina we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita czczego (C17.1),
zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego
(C17.8) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej*

AOTM-OT-431-7/2014

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
		lekowego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Źródła: www.aotm.gov.pl

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 6 ekspertów. 5 z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi, odmowa, wskazanie innego eksperta).

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania kapecytabiny we wskazaniu: C17.1 oraz C17.8

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDAKTOWANE]	Brak danych	Brak danych uzasadnia usunięcie	Nie rekomenduje finansowania

Źródło: stanowisko eksperta, [REDAKTOWANE]

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów jelita cienkiego

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Kapecytabina
Polska	PTOK 2013	Zastosowanie skojarzenia fluorouracylu, mitomycyny i doksorubicyny (schemat FAM) umożliwia uzyskanie około 20% odpowiedzi objektywnych i mediany czasu przeżycia wynoszącej 8 miesięcy. Pewną korzyść, zwłaszcza w odniesieniu do czasu wolnego od progresji oraz odsetka odpowiedzi bezpośrednich, może przynieść dołączenie do fluorouracylu analogu platyny, przede wszystkim cisplatyny. U chorych z nieoperacyjnym rakiem jelita cienkiego lub brodawki Vatera skojarzenie kapecytabiny z oksaliplatyną pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi objektywnej u połowy pacjentów, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 13 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego osiągnęła 20 miesięcy (jedne z najlepszych wyników opisanych w piśmiennictwie). U chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, będących w dobrym stanie sprawności ogólnej leczenie uzupełniające, oparte na fluoropirymidynie pozwala osiągnąć dłuższy czas wolny od progresji choroby.	Rekomendacja wymienia kapecytabinę stosowaną z oksaliplatyną u chorych na nieoperacyjnego raka jelita cienkiego lub brodawki Vatera
USA	NCI 2014	Standardowe opcje leczenia: radykalne wycięcie chirurgiczne zmian nowotworowych, a w przypadku nieresekcyjnych nowotworów - bypass zmian zatorowych w jelicie i paliatywna radioterapia. Prowadzone są badania nad możliwością zastosowania w pierwotnych nieresekcyjnych nowotworach jelita cienkiego radioterapii z użyciem substancji zwiększających wrażliwość komórek nowotworowych na radioterapię w połączeniu z chemioterapią systemową, a w przerzutowych nieresekcyjnych nowotworach badania z zastosowaniem nowych cząsteczek chemicznych i biologicznych (I i II faza). W przypadku nawrotów choroby z obecnością przerzutów nie ma dotychczas efektywnej terapii. Pacjenci powinni być kwalifikowani do badań klinicznych z użyciem nowych leków. W przypadku miejscowego nawrotu choroby można zastosować także leczenie chirurgiczne, paliatywną radioterapię lub chemioterapię. Źródło: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/smallintestine/HealthProfessional/page1/AllPages	Rekomendacja nie wymienia kapecytabiny

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 22 kwietnia 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA. Użyto słów kluczowych *capecitabine*, *jejunum*, *small intestine* i *small bowel*. Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania kapecytabiny w ocenianych wskazaniach, tj. nowotworów złośliwych jelita czczego (C17.1 wg ICD-10) i zmian przekraczających granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego (C17.8).

4.3. Podsumowanie rekomendacji

W rekomendacji PTOK z 2013 r. wymieniona jest kapecytabina stosowana w skojarzeniu z oksaliplatyną u chorych na nieoperacyjnego raka jelita cienkiego lub brodawki Vatera. W opinii Towarzystwa stosowanie w danym wskazaniu jest uzasadnione. W przypadku rekomendacji NCI z 2014 r. nie jest wymieniony rodzaj chemioterapii jaki należałoby stosować w jelicie cienkim. Brak jednoznacznego stanowiska. Nie odnaleziono rekomendacji finansowych w danych wskazaniach.

Tabela 10. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTOK 2013				Pozytywna rekomendacja dla stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną u chorych na nieoperacyjnego raka jelita cienkiego lub brodawki Vatera
	USA	NCI 2014				Brak rekomendacji dotyczącej konkretnego typu schematu chemioterapii
Rekomendacje refundacyjne	-	-	-	-	-	-

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem 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., kapecytabina jest finansowana w ramach środków publicznych jednak refundacja dotyczy innych wskazań niż nowotwór złośliwy jelita czczego lub zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego. W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających substancję czynną kapecytabinę, która jest finansowana według załącznika B9 Obwieszczenia, tj. w ramach programu leczenia raka piersi C50 oraz według załącznika C5 Obwieszczenia w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań tj. C16, C18, C19, C20.

Tabela 11. Finansowanie produktów leczniczych zawierających kapecytabinę w ramach obowiązującego Obwieszczenia MZ [PLN]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań rejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego							
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	1006.0, Capecitabinum	183,60	192,78	181,44	<ul style="list-style-type: none"> • C16 (we wszystkich rozszerzeniach) • C18 (we wszystkich rozszerzeniach) • C19 • C20 • C50 (we wszystkich rozszerzeniach) 	bezpłatnie
	Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg		1 223,64	1 284,82	1 209,60		bezpłatnie
	Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg		367,20	385,56	362,88		bezpłatnie
	Capecitabine Actavis, tabl. powl., 150 mg		183,60	192,78	181,44		bezpłatnie
	Capecitabine Actavis, tabl. powl., 500 mg		1 231,20	1 292,76	1 209,60		bezpłatnie
	Capecitabine		183,60	192,78	181,44		bezpłatnie

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań rejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego							
	Adamed, tabl. powł., 150 mg						
	Capecitabine Adamed, tabl. powł., 500 mg		1 188,00	1 247,40	1 209,60		bezpłatnie
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg		1 166,40	1 224,72	1 209,60		bezpłatnie
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg		174,96	183,71	181,44		bezpłatnie
	Capecitabine Polpharma, tabl. powł., 150 mg		174,96	183,71	181,44		bezpłatnie
	Capecitabine Polpharma, tabl. powł., 500 mg		1 166,40	1 224,72	1 209,60		bezpłatnie
	Capecitabine Teva, tabl. powł., 150 mg		172,80	181,44	181,44		bezpłatnie
	Capecitabine Teva, tabl. powł., 500 mg		1 152,00	1 209,60	1 209,60		bezpłatnie
	Capecitabine medac, tabl. powł., 150 mg		174,96	183,71	181,44		bezpłatnie
	Capecitabine medac, tabl. powł., 300 mg		163,30	171,47	169,34		bezpłatnie
	Capecitabine medac, tabl. powł., 500 mg		1 166,40	1 224,72	1 209,60		bezpłatnie

Kapecytabina we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita czczego (C17.1),
zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego
(C17.8) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

AOTM-OT-431-7/2014

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań rejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego							
	Coloxet, tabl. powl., 150 mg		189,00	198,45	181,44		bezpłatnie
	Coloxet, tabl. powl., 500 mg		1 260,00	1 323,00	1 209,60		bezpłatnie
	Xeloda, tabl. powl., 150 mg		267,79	281,18	181,44		bezpłatnie
	Xeloda, tabl. powl., 500 mg		1 776,33	1 865,15	1 209,60		bezpłatnie

Źródło: http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zaldoobw_20140224_poz42.pdf (data dostępu 22.04.2014 r.)

5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Z uwagi na brak danych od NFZ dotyczących komparatorów do dnia 25.04.2014r. nie było możliwe wykonanie analizy.

5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

W dniu 18.04.2014 r. znak pisma AOTM-OT-431-7(9)/[REDACTED]/2014 wystąpiono do Podmiotu Odpowiedzialnego produktu leczniczego Xeloda z prośbą o informacje dotyczące aktualnego stanu finansowania ze środków publicznych leku Xeloda w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.1 (nowotwór złośliwy jelita czczego), C17.8 (zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego), w innych krajach (kraj, wysokość refundacji (%), typ finansowania). W dniu 22.04.2014 r. otrzymano pismo od Podmiotu, w którym to Podmiot nie przedstawił danych dotyczących finansowania w innych krajach. Analitykom AOTM nie udało dotrzeć się do wiarygodnych informacji związanych z finansowaniem w innych krajach w danych wskazaniach.

Źródło: Korespondencja

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Informacje dotyczące metodologii przyjętej przy zbieraniu danych dotyczących zastosowania przedmiotowych substancji czynnych opisano w rozdziale 4. *Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej*. Najważniejszym ograniczeniem było przeprowadzenie przeglądu przez jedną osobę.

Szczegóły dotyczące przyjętego schematu PICOS zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji (opracowanie własne)

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Populacja	chorzy z nowotworami jelita czczego, chorzy ze zmianami przekraczającymi granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	kapecytabina	inne niż kapecytabina; skojarzenia leków
Komparator	dowolny	nie określono
Punkty końcowe	Dowolne dotyczące skuteczności klinicznej	nie określono
Typ badania	<ul style="list-style-type: none">metaanalizy, przeglądy systematycznew przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych badania eksperymentalne (RCT i nRCT, badania II fazy)badania I fazy wyłącznie, gdy stanowiły najwyższy dostępny poziom dowodów naukowych	<ul style="list-style-type: none">przeglądy niesystematyczneartykuły pogładowe, opiniebadania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemiibadania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznejopisy przypadków
Inne	<ul style="list-style-type: none">publikacje w językach: angielskim, polskimbadania na ludziach	<ul style="list-style-type: none">publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączeniabadania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i> bądź liniach komórkowychabstrakty konferencyjne

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Opracowania wtórne

Nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących zastosowania kapecytabiny we wskazaniu nowotwór złośliwy jelita czczego (C17.1), zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego (C17.8).

6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono badanie obserwacyjne Overman 2009, oceniające korzyści leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną (CAPOX) u pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem jelita cienkiego lub gruczolakorakiem brodawki Vatera.

Należy mieć na uwadze fakt, iż są to wyniki jednoramiennego badania obserwacyjnego bez grupy kontrolnej. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla wskazań ujętych w zleceniu MZ tj. nowotwór złośliwy jelita czczego (C17.1), zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w

obrębie jelita cienkiego (C17.8). Dodatkowym ograniczeniem w metodyce badania jest fakt, że populacje stanowiła jedynie grupa 30 osób w tym 12 z nich stanowili pacjenci z rakiem brodawki Vatera. Jedynie 18 pacjentów zostało zdiagnozowanych jako osoby posiadające gruczolakoraka jelita cienkiego.

Celem badania była ocena korzyści leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną (CAPOX) u pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem jelita cienkiego lub gruczolakorakiem brodawki Vatera.

Badanie było prowadzone między 1 listopada 2004, a 31 lipca 2007. Z grupy 31 pacjentów jeden nie spełniał kryteriów włączenia. Poza tym jeden z pacjentów po otrzymaniu pierwszej dawki leczenia został wyłączony z kontynuowania badania z uwagi na nagły atak choroby Leśniowskiego-Crohna.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu był: całkowity odsetek odpowiedzi radiologicznej. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: toksyczność, czas do progresji choroby (TTP), i przeżycie całkowite(OS).

Było to otwarte, jednoramienne badanie II fazy. Schemat leczenia obejmował podawanie dożylnie oksaliplatyny w dawce 130mg/m² pierwszego dnia i doustnie kapecytabina w dawce 750mg/m² razy dziennie w 1 i 14 dniu cyklu. Cykle leczenia były powtarzane po 21 dniach.

Pacjenci z przerzutowymi nowotworami stanowili 83%. Pacjenci którzy zostali ocenieni według skali ECOG 0-1 stanowili 96% badanych. Compliance związany z przyjmowaniem kapecytabiny był na wysokim poziomie (95%).

Wyniki: Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z rakiem jelita cienkiego (bez podziału na odcinki jelita) wyniósł 61% (95% CI, 36% - 83%). Trzech pacjentów z przerzutami miało odpowiedź całkowitą na leczenie schematem CAPOX, jednym z nich był pacjent ze zdiagnozowanym rakiem jelita cienkiego. Dwóch pacjentów otrzymywało sam schemat leczenia CAPOX, jeden z nich otrzymywał dodatkowo radioterapie w okolice dwunastnicy oraz do przerzutów do węzłów chłonnych pachowych. Dodatkowo u 11 pacjentów zanotowano stabilizację choroby.

W przypadku całej populacji leczonych tj. 30 pacjentów przy medianie obserwacji wynoszącej 14 miesięcy czas do progresji choroby (TTP) wyniósł 11.3 mies. (95% CI, 4.7-35 mies.). Średnia przeżycia wyniosła 20,4 mies. (95% CI, 14.4 -35 mies.). Roczny wskaźnik przeżywalności wyniósł 75% (95% CI,39%- 92%), 3-letni – 26% (95% CI, 0% - 74%).

W przypadku subpopulacji z przerzutami tj. 25 pacjentów, czas do progresji choroby (TTP) wyniósł 9,4 mies. (95%CI, 4.4 - 17.7 mies.). Średnia przeżycia wyniosła 15,5 mies. (95%CI, 12.8 - 31.2 mies.). Roczny wskaźnik przeżywalności wyniósł 70% (95% CI, 33% - 89%), 3-letni –19% (95% CI, 0% - 66%).

Wnioski autorów: U chorych w dobrym stanie ogólnym, schemat CAPOX jest dobrze tolerowany i wysoce skuteczna. Wskaźnik odpowiedzi TTP oraz OS są bardzo korzystne w porównaniu do innych schematów. Autorzy sugerują, że to połączenie powinno oznaczać nowy standard do leczenia zaawansowanego SBA i AAC.

Z uwagi na brak wyników w przeglądzie systematycznym wykonano przegląd niesystematyczny uwzględniający doniesienia o niższym stopniu wiarygodności tj. abstrakty, publikacje przeglądowe, opisy przypadków, badania obserwacyjne (w dużym stopniu ograniczone wyniki do wnioskowanej populacji). Poniżej umieszczono wyniki.

Bajetta 2007:

Celem tego badania była ocena bezpieczeństwa i efektywności oksaliplatyny i kapecytabiny (XELOX) w leczenie guzów neuroendokrynnych (NET). W badaniu raportowano całkowitą odpowiedź na leczenie(CR), częściowe odpowiedź na leczenie (PR) stabilizację choroby (SD). 8 pacjentów zostało zdiagnozowanych jako posiadających nowotwór jelita cienkiego.

U 7 pacjentów z nowotworem jelita cienkiego poddanych terapii kapecytabiną zaobserwowano stabilizację choroby, nie odnotowano czynnej odpowiedzi na leczenie.

Benhammane 2012 (opis przypadku):

Mężczyzna w wieku 46 lat został poddany konsultacji lekarskiej z powodu bólu brzucha i utraty masy ciała przez okres 6 miesięcy. Badanie fizykalne ujawniło w jamie brzusznej nieprawidłowość wielkości 7 × 6 cm

pochodzącą z lewej części dołu biodrowego. Usunięto guza chirurgicznie. Włączono chemioterapię uzupełniającą oparta o schemat CAPOX.

Ferrarotto 2013:

Celem tego badania była ocena aktywności leczenia kapecytabiną w połączeniu z oksaliplatyną (CAPOX) w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych (NET) w niewyselekcjonowanej populacji. Do badania włączono 24 pacjentów z rozpoznaniem nowotworem NET leczonych schematem CAPOX w dwóch brazylijskich instytutach onkologicznych. 2 pacjentów stanowiły osoby z nowotworem jelita cienkiego. W badaniu nie wyodrębniono w żaden sposób populacji osób z ww. nowotworem stąd też nie jest możliwa ocena terapii prowadzona schematem CAPOX.

Kunz 2010 (abstrakt):

Celem badania II fazy była ocena wpływu kapecytabiny, oksaliplatyny, bewazycumabu w leczeniu przerzutowych lub nieresekcyjnych guzów neuroendokrynnych. Do badania włączono 40 pacjentów z czego 5 pacjentów stanowiły osoby z nowotworem jelita cienkiego. W badaniu nie wyodrębniono w żaden sposób populacji osób z ww. nowotworem stąd też nie jest możliwa ocena terapii kapecytabiną. Brak możliwości dotarcia do pełnotekstowej publikacji.

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny zebrano na podstawie ChPL Xeloda oraz badania Overman 2009. Podanie kapecytabiny w podanych dawkach było przerwane dla 4 lub 3 stopnia hematologicznej toksyczności (wyluczając anemię), bądź też dla 2 stopnia niehematologicznej toksyczności (wyluczając nudności i wymioty).

Dawka kapecytabiny została zmniejszona w przypadku 2 stopnia toksyczności o 25%, w przypadku 3 i 4 o 50%.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu toksyczności 3- 4 były: fatigue (30%), Neuropatia obwodowa(10%), Neutropenia (10%), biegunka (10%) oraz wymioty (10%). U jednego pacjenta wystąpił zator w tętnicy płucnej. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Tabela 13 Zestawienie działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Stopień toksyczności		
	2	3	4
Hematologiczne (I. pacjentów)			
Neutropenia	7	3	-
Neutropenia z gorączką	-	-	-
Anemia	4	-	-
Trombocytopenia	5	2	-
Niehematologiczne (I. pacjentów)			
fatigue	8	9	-
Neuropatia obwodowa	10	3	-
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	4	-	-
Nudności	10	1	-
Biegunka	5	3	-
Wymioty	6	3	-
Anoreksja	4	1	-

AST	3	1	-
Ból	5	-	-
Bilirubina	2	-	-
Zator tętnicy płucnej	-	-	1

Źródło: badanie Overman 2009

Pozostałe dane dotyczące bezpieczeństwa zostały zgromadzone na podstawie ChPL Xeloda.

W celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych leku przyjęto następujące przedziały: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Kapecytabina w monoterapii

Do bardzo często występujących objawów niepożądanych zalicza się: jadłowstręt, biegunkę, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej, zmęczenie, astenię.

Do często występujących można zaliczyć: zakażenia wirusem opryszczki, zapalenia nosogardła, zakażenia dolnych dróg oddechowych, neutropenię, niedokrwistość, odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, depresję, bóle głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, zakrzepowe zapalenie żył, duszność, krwawienie z nosa, kaszel, płynotok, krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, bóle w górnej części brzucha, objawy dyspeptyczne, wzdęcia, suchość w ustach, luźne stolce, hiperbilirubinemia, odchylenia wyników testów wątrobowych, wysypkę, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentację skóry, wysypkę plamistą, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci, bóle kończyn, bóle pleców, bóle stawów, gorączkę, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej.

Kapecytabina w leczeniu skojarzonym

Do bardzo często występujących objawów niepożądanych zalicza się: neutropenię, leukopenię, niedokrwistość, gorączkę neutropeniczną, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, parestezje i zaburzenia czucia, neuropatię obwodową, obwodową neuropatię czuciową, nieprawidłowe odczuwanie smaku, bóle głowy, nadmierne łzawienie, obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, zatorowość i zakrzepica, ból gardła, zaburzenie czucia w obrębie gardła, zaparcia, niestrawność, łysienie, zaburzenia dotyczące paznokci, bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, gorączkę, osłabienie, senność, nietolerancję temperatur.

Do często występujących można zaliczyć: półpaśca, zakażenie układu moczowego, kandydozę jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, grypę, zakażenie, opryszczkę wargową, depresję szpiku kostnego, gorączkę neutropeniczną, nadwrażliwość, hipokaliemię, hiponatremię, hipomagnezemię, hipokalcemię, hiperglikemię, zaburzenia snu, niepokój, neurotoksyczność, drżenia, nerwobóle, reakcje nadwrażliwości, niedoczulicę, zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, zaburzenie widzenia, nieostre widzenie, szumy uszne, niedosłuch, migotanie przedsionków, niedokrwienie/zawał serca, uderzenia gorąca, hipotonię, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żyły, czkawkę, ból gardła i krtani, dysfonię, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie żołądka, powiększenie obwodu brzucha, chorobę refluksową żołądkowo-przełykową, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbytnicy, bóle w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, niedoczulica okolicy ust, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, nadmierną potliwość, wysypkę, rumieniową, pokrzywkę, poty nocne, ból szczęki, skurcze mięśni, szczękocisk, osłabienie mięśni, krwimocz, białkomocz, spadek klirensu nerkowego kreatyniny, bolesne oddawanie moczu (dyzuria), zapalenie błony śluzowej, bóle kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, gorączkę, reakcję związaną z podaniem wlewu, reakcję w miejscu iniekcji, ból w miejscu podania wlewu, ból w miejscu iniekcji stłuczenia.

Źródło: ChPL Xeloda http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/xeloda_pdf (dostęp 18.04.2014 r.)

6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

URPL:

Na stronie URPL odnaleziono bezpośredni komunikat firmy Roche do pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Xeloda. W komunikacie zaznaczono, że „podczas leczenia produktem Xeloda zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak Zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN); część tych przypadków była zakończona zgonem. Fachowi Pracownicy Ochrony Zdrowia powinni mieć świadomość ryzyka ciężkich reakcji skórnych u pacjentów leczonych produktem Xeloda; w razie ich wystąpienia powinni przerwać stosowanie leku. U pacjentów, u których w czasie leczenia produktem leczniczym Xeloda wystąpią ciężkie reakcje skórne, należy na stałe odstawić lek. Pacjenci leczeni produktem Xeloda powinni zostać poinformowani o możliwości wystąpienia ciężkich reakcji skórnych oraz o konieczności uzyskania pilnej porady medycznej w przypadku ich wystąpienia.”

W komunikacie zawarto także informację o uaktualnieniu zapisów w ChPL odnośnie bezpieczeństwa stosowania leku. Zaznaczono także, iż komunikat został przygotowany w porozumieniu z EMA oraz CHMP.

Źródło:

http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/5195/original/20131213_Xeloda_DHPC_SJS_komunikat_final.pdf?1387205655 (data dostępu 23.04.2014 r.)

EMA:

Brak komunikatów związanych z bezpieczeństwem.

FDA:

Brak komunikatów związanych z bezpieczeństwem.

6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analizę ekonomiczną wykonuje się zgodnie z Wytocznymi AOTM¹ zgodnymi z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r.² w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego, które do 2013 r. określało sposób przygotowania analizy ekonomicznej danego świadczenia opieki zdrowotnej porównywanego z odpowiednim alternatywnym świadczeniem opieki zdrowotnej oraz zgodnie z art. 5 przedmiotowego Rozporządzenia, w którym określono, że:

1. „Analizę ekonomiczną przeprowadza się na podstawie wyników analizy klinicznej.
2. Analiza ekonomiczna składa się z:
 - a. zestawienia kosztów i uzyskanych efektów zdrowotnych porównywanych świadczeń opieki zdrowotnej;
 - b. analizy stosunku kosztów do uzyskanych efektów zdrowotnych porównywanych świadczeń opieki zdrowotnej.
3. W przypadku braku różnicy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa między porównywanymi świadczeniami opieki zdrowotnej, analizę stosunku kosztów do uzyskanych efektów zdrowotnych zastępuje się analizą minimalizacji kosztów.
4. Dokonując analizy ekonomicznej przeprowadza się dodatkowo analizę obejmującą:

¹ Wytoczne oceny technologii medycznych AOTM v. 2.1 2009 r.

² Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego Dz.U.09.222.1773 z dnia 28 grudnia 2009 r.)

- a. Zidentyfikowanie parametrów obciążonych błędem oszacowania, zwanych dalej „niepewnymi parametrami”, które mają największy wpływ na wynik analizy;
- b. Określenie zakresu zmienności niepewnych parametrów;
- c. Obliczenie wyników analizy, przy założeniu określonej zmienności niepewnych parametrów”.

Analizę ekonomiczną technologii medycznej można, zgodnie z Wytycznymi AOTM, przeprowadzić na drodze 3 strategii:

1. Uwzględnić polskie dane kosztowe w dostępnej wiarygodnej analizie ekonomicznej oraz wykorzystać model (np. wykonany w innym kraju), na którym opierała się analiza oraz dane kliniczne;
2. Wykonać analizę ekonomiczną w oparciu o aktualną i wiarygodną analizę efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny), wykonaną za granicą lub w Polsce. Wtedy analizę ekonomiczną można oprzeć na danych pochodzących z analizy efektywności klinicznej lub na modelowaniu danych z analizy efektywności klinicznej;
3. Wykonać analizę efektywności klinicznej i analizę ekonomiczną. Po określeniu efektywności klinicznej w drodze przeglądu systematycznego uzyskane dane dotyczące wyników wykorzystuje się w analizie ekonomicznej.

Ze względu na brak wiarygodnej analizy ekonomicznej i modelu, a także ze względu na brak aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej badającej przedmiotowy problem, wykonanie analizy ekonomicznej przedmiotowego zlecenia wiązałoby się z koniecznością wykonania analizy ekonomicznej *de novo* opartej na danych dotyczących wyników pochodzących z wykonanej analizy efektywności klinicznej.

Stosowane techniki analityczne w analizie ekonomicznej to:

- Analiza kosztów-konsekwencji (ang. *cost-consequence analysis*);
- Analiza kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*);
- Analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*);
- Analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimisation analysis*);
- Analiza kosztów-korzyści (ang. *cost-benefit analysis*).

Wybór metody analitycznej zależy od zidentyfikowanych i mierzonych wyników zdrowotnych. Nie rekomenduje się wykorzystywania analizy kosztów-korzyści.

Analiza powinna składać się z analizy kosztów-konsekwencji i analizy kosztów efektywności lub kosztów-użyteczności. Przy braku różnicy w efektywności klinicznej między porównywalnymi technologiami medycznymi analizę kosztów efektywności można uprościć do analizy minimalizacji kosztów.

6.2.1. Szczegółowe przyczyny uniemożliwiające przeprowadzenie analizy ekonomicznej

1. Konieczności ścisłego sprecyzowania populacji, interwencji i komparatora:
 - Populacja: całkowitego czasu stosowania takiej terapii, zróżnicowania schematu podania i dawkowania kapecytabiny w zależności od indywidualnego stanu pacjenta i decyzji lekarza;
 - Interwencję stanowi kapecytabina podawana w programie chemioterapii niestandardowej wówczas, gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych metod postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danych wskazaniach. Nieznany jest sposób dawkowania kapecytabiny w poszczególnych przypadkach, ilość przyjmowanych dawek, długość i liczba cykli terapii;
 - Komparator: brak możliwości porównania kapecytabiny z jakąkolwiek interwencją alternatywną w takiej samej populacji. Należy zauważyć, że nie ma możliwości porównania podawania kapecytabiny (która stanowi kolejną opcję terapeutyczną) z obecnie refundowanymi i zalecanymi komparatorami, ponieważ stanowią one pierwszą linię leczenia, nie zaś kolejną – po niepowodzeniu wcześniejszych terapii.
2. Kalkulacja kosztów, w tym kosztów inkrementalnych:
 - nie odnaleziono żadnych publikacji, na podstawie których możliwe byłoby oszacowanie kosztów stosowania kapecytabiny w ramach programu chemioterapii niestandardowej (różne schematy dawkowania i związana z tym różna cena za DDD);
 - nie odnaleziono żadnych badań dwuramiennych, w ramach których możliwe byłoby określenie komparatora dla kapecytabiny w przedmiotowych wskazaniach oraz oszacowanie

kosztów stosowania tego komparatora w tej samej linii co kapecytabina i w tej samej populacji;

- nie jest możliwe porównanie chemioterapii z udziałem kapecytabiny z naturalnym przebiegiem choroby z powodu braku badań, które porównywałyby przebieg leczenia kolejną opcją terapeutyczną jaką jest kapecytabina zazwyczaj u pacjentów *heavily-pretreated* i źle rokujących z osobami niepoddanymi żadnej terapii. Badania takie m.in. ze względów etycznych nie są prowadzone.

W związku z czym niemożliwe jest wyznaczenie kosztów inkrementalnych.

3. Kalkulacja efektów zdrowotnych

- Wyniki zdrowotne: dla większości przypadku stosowania chemioterapii niestandardowej, w tym kapecytabiny w przedmiotowych wskazaniach, dostępne są jedynie badania jednoramienne, nieporównawcze lub serie przypadków, które nie pozwalają na pozyskanie danych dotyczących wskaźnika efektywności wyrażonego w jednostkach naturalnych a także na przeprowadzenie obliczeń wskaźnika zyskanych lat życia LYG (ang. *life years gained*) lub QALY (ang. *quality adjusted life years*).

Dla kalkulacji uzyskanych korzyści zdrowotnych i maksymalnej wartości *willingness to pay* należy odnaleźć badania z podanymi jednostkami umożliwiającymi określenie zyskanych korzyści zdrowotnych, w tym:

- liczbę leczonych osób,
- liczbę unikniętych powikłań/komplikacji;
- liczbę dni wolnych od objawów choroby;
- liczbę dni wolnych od objawów toksyczności;
- liczbę dni w dobrym stanie zdrowia;
- liczbę lat bez powikłań/komplikacji;
- liczbę lat w stanie odpowiedzi na leczenie;
- liczbę lat życia.

Źródło: Annemans L.: Cost-effectiveness [W:] Health economics for non-economists, Academia Press 2008

Ze względu na brak danych dot. wielkości inkrementalnych kosztów i inkrementalnych efektów zdrowotnych pomiędzy kapecytabiną i potencjalnym komparatorem niemożliwe jest obliczenie wskaźnika ICER/ICUR dla programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - kapecytabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.1, C17.8. Z uwagi na niemożność określenia komparatora wykonanie analizy minimalizacji kosztów również jest niemożliwe. Natomiast przyjęcie *a priori* dowolnego komparatora stanowi na tyle poważne ograniczenie, iż wykonywanie analizy w oparciu o takie założenie wydaje się bezcelowe.

Na podstawie wyników AKL oraz zgodnie z wytycznymi Prezesa AOTM (pismo znak: AOTM-P-079-1(1)/[REDACTED]/2014 z dnia 07-03-2014 r.), a także ze względu na fakt, iż ostatecznie nie włączono żadnego badania RCT (brak wyodrębnienia populacji z umiejscowieniem nowotworu zgodnie z przedmiotowym zleceniem MZ) oraz braku jakichkolwiek danych z NFZ, odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej.

W związku z tym, że kapecytabina jest już dostępna na wykazach refundacyjnych, wydaje się, że jej cena w chemioterapii niestandardowej nie powinna być wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (zgodnie z pismem z dnia 07.03.2014 r. znak: AOTM-P-079-1(1)/[REDACTED]/2014).

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych odstąpiono od wykonania analizy.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie MZ dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: Kapecytabina we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita czczego (C17.1), zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego (C17.8).

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Według klasyfikacji Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych Kod ICD-10: C17.1 określa nowotwory złośliwe jelita czczego, natomiast kod: C17.8 dotyczy zmiany przekraczającej granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego.

Zgodnie z klasyfikacją Union for International Cancer Control/American Joint Cancer Committee (UICC/AJCC) zaawansowanie nowotworu określa się na podstawie systemu TNM.

Nowotwory jelita cienkiego stanowią mniej niż 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych i około 1–3% złośliwych nowotworów przewodu pokarmowego. W 2010 roku w Polsce rozpoznano je u 120 mężczyzn i 121 kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi, odpowiednio, 0,42 i 0,34/105).

Jedyną metodą leczenia radykalnego nowotworów jelita cienkiego jest leczenie operacyjne. Wykonanie resekcji R0 jest możliwe u 40–65% chorych i powinno obejmować zmieniony odcinek jelita z marginesem zdrowych tkanek oraz regionalnym układem chłonnym.

Pierwotne chłoniaki jelita cienkiego leczy się operacyjnie oraz stosując chemioterapię i radioterapię. Według danych przedstawionych przez PTOK można stosować schemat leczenia kapecytabiny z oksaliplatyną u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, będących w dobrym stanie sprawności ogólnej leczenie uzupełniające, oparte na fluoropirymidynie pozwala osiągnąć dłuższy czas wolny od progresji choroby. Schematem stosowanym podczas leczenia nowotworów jelita cienkiego jest również schemat skojarzenie fluorouracylu, mitomycyny i doksorubicyny (schemat FAM).

Rokowanie zależy głównie od zaawansowania oraz resekcyjności guza. Odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji wynosi 10–30%.

Alternatywne technologie medyczne

W opinii eksperta [REDAKTOR] kapecytabina nie zastępuje żadnego obecnie stosowanego schematu leczenia ww. wskazaniach. Najczęściej w danych wskazaniach stosowanymi opcjami terapeutycznymi są: FOLFOX 4 oraz 5FU/LV. Na podstawie zaleceń postępowania diagnostyczno- terapeutycznego w nowotworach złośliwych PTOK na rok 2013 r. można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu są fluorouracyl, mitomycyna oraz doksorubicyna

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono badanie obserwacyjne Overman 2009, oceniające korzyści leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną (CAPOX) u pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem jelita cienkiego lub gruczolakorakiem brodawki Vatera.

Należy mieć na uwadze fakt, iż są to wyniki jednoramiennego badania obserwacyjnego bez grupy kontrolnej. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla wskazań ujętych w zleceniu MZ tj. nowotwór złośliwy jelita czczego (C17.1), zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w

obrębie jelita cienkiego (C17.8). Dodatkowym ograniczeniem w metodyce badania jest fakt, że populacje stanowiła jedynie grupa 30 osób w tym 12 z nich stanowili pacjenci z rakiem brodawki Vatera. Jedynie 18 pacjentów zostało zdiagnozowanych jako osoby posiadające gruczolakoraka jelita cienkiego.

Celem badania była ocena korzyści leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną (CAPOX) u pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem jelita cienkiego lub gruczolakorakiem brodawki Vatera.

Badanie było prowadzone między 1 listopada 2004, a 31 lipca 2007. Z grupy 31 pacjentów jeden nie spełniał kryteriów włączenia. Poza tym jeden z pacjentów po otrzymaniu pierwszej dawki leczenia został wyłączony z kontynuowania badania z uwagi na nagły atak choroby Leśniowskiego-Crohna.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu był: całkowity odsetek odpowiedzi radiologicznej. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: toksyczność, czas do progresji choroby (TTP), i przeżycie całkowite (OS).

Było to otwarte, jednoramienne badanie II fazy. Schemat leczenia obejmował podawanie dożylnie oksaliplatyny w dawce 130mg/m² pierwszego dnia i doustnie kapecytabina w dawce 750mg/m² razy dziennie w 1 i 14 dniu cyklu. Cykle leczenia były powtarzane po 21 dniach.

Pacjenci z przerzutowymi nowotworami stanowili 83%. Pacjenci którzy zostali ocenieni według skali ECOG 0-1 stanowili 96% badanych. Compliance związany z przyjmowaniem kapecytabiny był na wysokim poziomie (95%).

Wyniki: Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z rakiem jelita cienkiego (bez podziału na odcinki jelita) wyniósł 61% (95% CI, 36% - 83%). Trzech pacjentów z przerzutami miało odpowiedź całkowitą na leczenie schematem CAPOX, jednym z nich był pacjent ze zdiagnozowanym rakiem jelita cienkiego. Dwóch pacjentów otrzymywało sam schemat leczenia CAPOX, jeden z nich otrzymywał dodatkowo radioterapie w okolice dwunastnicy oraz do przerzutów do węzłów chłonnych pachowych. Dodatkowo u 11 pacjentów zanotowano stabilizację choroby.

W przypadku całej populacji leczonych tj. 30 pacjentów przy medianie obserwacji wynoszącej 14 miesięcy czas do progresji choroby (TTP) wyniósł 11.3 mies. (95% CI, 4.7-35 mies.). Średnia przeżycia wyniosła 20,4 mies. (95% CI, 14.4 -35 mies.). Roczny wskaźnik przeżywalności wyniósł 75% (95% CI,39%- 92%), 3-letni – 26% (95% CI, 0% - 74%).

W przypadku subpopulacji z przerzutami tj. 25 pacjentów, czas do progresji choroby (TTP) wyniósł 9,4 mies. (95%CI, 4.4 - 17.7 mies.). Średnia przeżycia wyniosła 15,5 mies. (95%CI, 12.8 - 31.2 mies.). Roczny wskaźnik przeżywalności wyniósł 70% (95% CI, 33% - 89%), 3-letni –19% (95% CI, 0% - 66%).

Wnioski autorów: U chorych w dobrym stanie ogólnym, schemat CAPOX jest dobrze tolerowany i wysoce skuteczna. Wskaźnik odpowiedzi TTP oraz OS są bardzo korzystne w porównaniu do innych schematów. Autorzy sugerują, że to połączenie powinno oznaczają nowy standard do leczenia zaawansowanego SBA i AAC.

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie badania Overman 2009 najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu toksyczności 3- 4 były: fatigue (30%), europatia obwodowa(10%), neutropenia (10%), biegunka (10%) oraz wymioty (10%). U jednego pacjenta wystąpił zator w tętnicy płucnej. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Z danych uzyskanych na podstawie ChPL Xeloda do bardzo często występujących objawów niepożądanych podczas stosowania kapecytabiny w monoterapii zalicza się: jadłowstręt, biegunkę, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej, zmęczenie, astenię. Do bardzo często występujących objawów niepożądanych podczas stosowania kapecytabiny w terapii skojarzonej zalicza się: neutropenię, leukopenię, niedokrwistość, gorączkę neutropeniczną, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, parestezje i zaburzenia czucia, neuropatię obwodową, obwodową neuropatię czuciową, nieprawidłowe odczuwanie smaku, bóle głowy, nadmierne łzawienie, obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, zatorowość i zakrzepica, ból gardła, zaburzenie czucia w obrębie gardła, zaparcia, niestrawność, łysienie, zaburzenia dotyczące, paznokci, bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, gorączka, osłabienie, senność, nietolerancja temperatur.

Komunikat Podmiotu Odpowiedzialnego dla leku Xeloda na stronie URPL odnosił się do rzadko występujących reakcji skórnych u pacjentów oraz personelu lekarskiego. Na stronach EMA oraz FDA nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem.

Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych dot. wielkości inkrementalnych kosztów i inkrementalnych efektów zdrowotnych pomiędzy kapecytabiną i potencjalnym komparatorem niemożliwe jest obliczenie wskaźnika ICER/ICUR dla programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - kapecytabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.1, C17.8. Z uwagi na niemożność określenia komparatora wykonanie analizy minimalizacji kosztów również jest niemożliwe. Natomiast przyjęcie *a priori* dowolnego komparatora stanowi na tyle poważne ograniczenie, iż wykonywanie analizy w oparciu o takie założenie wydaje się bezcelowe. Na podstawie wyników AKL oraz zgodnie z wytycznymi Prezesa AOTM (pismo znak: AOTM-P-079-1(1)/[REDACTED]/2014 z dnia 07-03-2014 r.), a także ze względu na fakt, iż ostatecznie nie włączono żadnego badania RCT (brak wyodrębnienia populacji z umiejscowieniem nowotworu zgodnie z przedmiotowym zleceniem MZ) oraz braku jakichkolwiek danych z NFZ, odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej.

W związku z tym, że kapecytabina jest już dostępna na wykazach refundacyjnych, wydaje się, że jej cena w chemioterapii niestandardowej nie powinna być wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (zgodnie z pismem z dnia 07.03.2014 r. znak: AOTM-P-079-1(1)/[REDACTED]/2014).

Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych odstąpiono od wykonania analizy.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W rekomendacji PTOK z 2013 r. wymieniona jest kapecytabina stosowana w skojarzeniu z oksaliplatyną u chorych na nieoperacyjnego raka jelita cienkiego lub brodawki Vatera. W opinii Towarzystwa stosowanie w danym wskazaniu jest uzasadnione. W przypadku rekomendacji NCI z 2014 r. nie jest wymieniony rodzaj chemioterapii jaki należałoby stosować w jelicie cienkim. Brak jednoznacznego stanowiska. Nie odnaleziono rekomendacji finansowych w danych wskazaniach.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Zgodnie z Obwieszczeniem 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., kapecytabina jest finansowana w ramach środków publicznych jednak refundacja dotyczy innych wskazań niż nowotwory złośliwe jelita czczego i zmiany przekraczające granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego. Do dnia 25.04.2014 r. nie otrzymano opinii NFZ dotyczącego ilości zgód oraz środków przeznaczonych w latach ubiegłych na finansowanie kapecytabiny.

8. Piśmiennictwo

Szczeklik 2013	Gajewski P., Szczeklik A., Interna Szczeklika 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013
PTOK 2013	Potemski M., Polkowski W. Nowotwory układu pokarmowego [w:] Krzakowski M., Warzocha K., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Via Medica, Gdańsk 2013, 140-149.
ChPL Xeloda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeloda (data aktualizacji: 03.2014 r.; data dostępu: 18.04.2014 r.)
Komunikat Podmiotu	Komunikat Podmiotu Odpowiedzialnego dla produktu leczniczego Xeloda dot. bezpieczeństwa stosowania (data komunikatu: 13.12.2013 r.)
ChPL Fluorouracil Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracil Accord (data aktualizacji: 24.03.2010 r.; data dostępu: 18.04.2014 r.)
ChPL Mitomycin C Kyowa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitomycin C Kyowa (data aktualizacji: 20.12.2013 r.; data dostępu: 18.04.2014 r.)
ChPL Caelyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Caelyx (data aktualizacji: 09.2013 r.; data dostępu: 18.04.2014 r.)
PTOK 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Via Medica, Gdańsk 2013,
NCI 2014	Small Intestine Cancer Treatment (PDQ®) http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/smallintestine/HealthProfessional/page1/AllPages
Stanowisko, prof. ██████████	Opinia ekspercka, prof. ██████████
Ferrarotto 2011	Ferrarotto, R.T. (2011): Combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) is an effective option for the treatment of neuroendocrine tumours (NET). European Journal of Cancer, Conference: September
Benhammane 2012	Benhammane, H., El M'rabet, F.Z., Idrissi, S.K., El, Y.M., Charif, I., Toughray, I., Mellas, N., Riffi, A.A., Maazaz, K., Ibrahim, S.A., and El, M.O. (2012): Small bowel adenocarcinoma complicating coeliac disease: a report of three cases and the literature review. Case Rep. Oncol. Med, 2012:935183
Kunz 2010	Kunz, P.L.K. (2010): A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumors. Journal of Clinical Oncology, Conference
Bajetta 2007	Bajetta E. Catena (2007): Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 59:637-642
Overman 2009	Overman, M.J., V (2009): Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. Journal of Clinical Oncology, 27:2598-2603.

9. Załączniki

Tabela 14. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania 17.04.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
#13	Search #6 AND #12	33
#12	Search #9 OR #10 OR #11	4015
#11	Search xeloda	4015
#10	Search capecitabine	4004
#9	Search "capecitabine" [Supplementary Concept]	2637
#6	Search #4 OR #5	177551
#5	Search "small intestine" OR "small bowel" OR "jejunum"	119776
#4	Search ("Intestine, Small"[Mesh]) OR "Jejunum"[Mesh]	138149

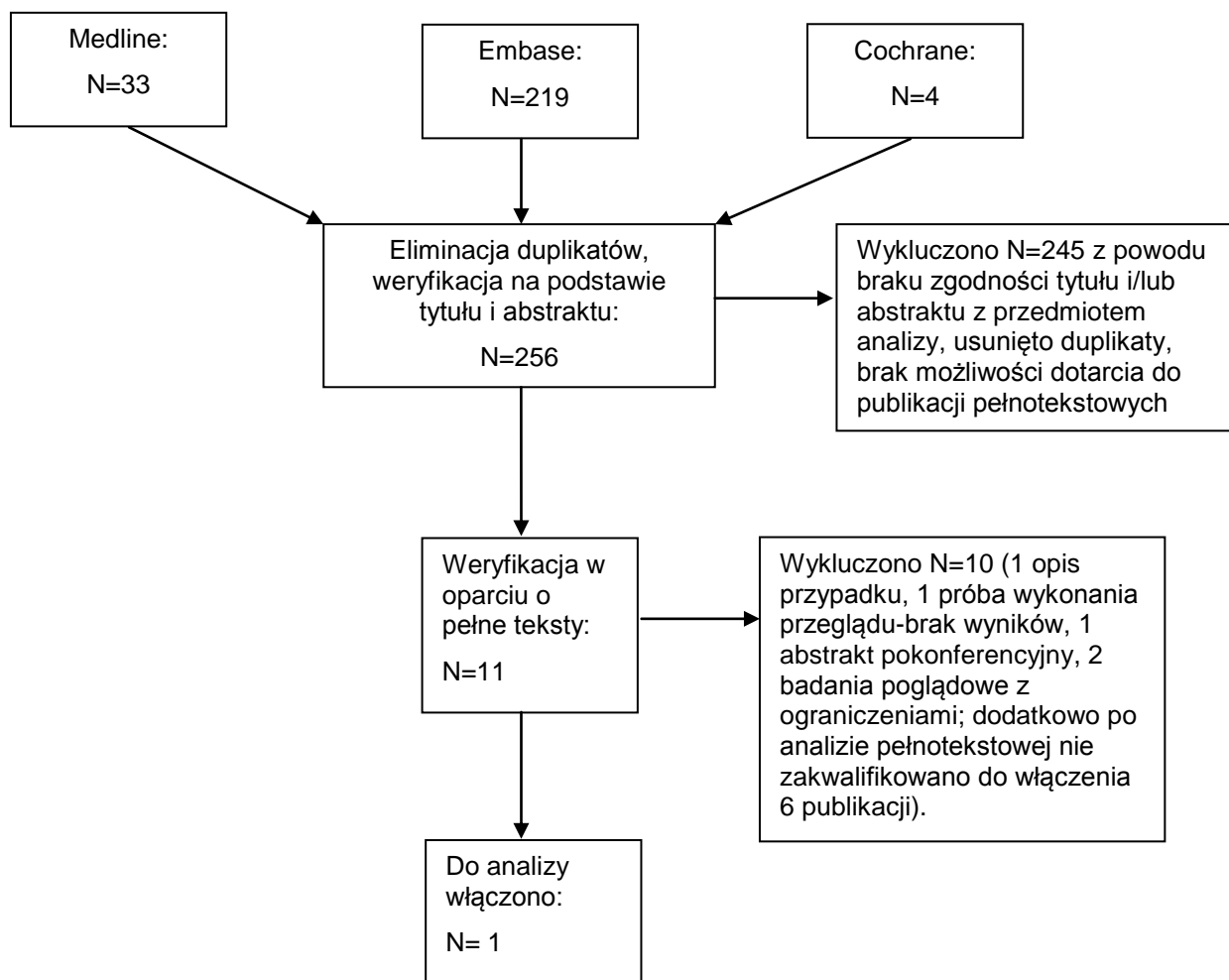
Tabela 15. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 17.04.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Intestine, Small] explode all trees	1658
#2	MeSH descriptor: [Jejunum] explode all trees	320
#3	"small intestine" or "small bowel" or "jejunum"	2217
#4	#1 or #2 or #3	3137
#5	"capecitabine" or "xeloda"	809
#6	#4 and #5	4

Tabela 16. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania 17.04.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
1	small intestine/	28746
2	jejunum/	12481
3	("small intestine" or "small bowel" or "jejunum").af.	89145
4	1 or 2 or 3	89145
5	capecitabine/	16365
6	(capecitabine or xeloda).af.	16883
7	5 or 6	16883
8	4 and 7	219

9.1. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań



9.2. Badania niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (przełądane w pełnym tekście, jeżeli było to możliwe)

Tabela 17 Przyczyny wykluczenia badań z przeglądu

Referencja	Powód wykluczenia
Ferrarotto,R.T. (2011): Combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) is an effective option for the treatment of neuroendocrine tumours (NET). <i>European Journal of Cancer</i> , Conference:September	Brak wyszczególnienia populacji określonej wskazaniem
Benhammane,H., El M'rabet,F.Z., Idrissi,S.K., El,Y.M., Charif,I., Toughray,I., Mellas,N., Riffi,A.A., Maazaz,K., Ibrahimi,S.A., and El,M.O. (2012): Small bowel adenocarcinoma complicating coeliac disease: a report of three cases and the literature review. <i>Case Rep.Oncol.Med</i> , 2012:935183	Opis przypadku
Kunz,P.L.K. (2010): A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumors. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , Conference	Abstrakt pokonferencyjny
Bajetta E.Catena (2007): Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> , 59:637-642	brak związku ze wskazaniem