



**Uchwała nr 57/16/2008 z dnia 28 października 2008 r.
w sprawie finansowania kapecytabiny (Xeloda®)
w leczeniu zaawansowanego raka żołądka**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje finansowanie kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Uzasadnienie rekomendacji

Kapecytabina ma podobną do 5-fluorouracylu skuteczność kliniczną, ale mniej działań ubocznych i może być podawana doustnie. U części pacjentów z rakiem żołądka może stanowić użyteczną alternatywę dla 5-fluorouracylu, ale ze względu na znaczną toksyczność powinna być stosowana na zlecenie i pod nadzorem onkologów klinicznych.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ponowna ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-5227-88/JO/08) z dnia 5.08.2008r., na podstawie wniosku o uruchomienie programu terapeutycznego prowadzonego przez Narodowy Fundusz Zdrowia lub o umieszczenie kapecytabiny na liście substancji stosowanych w chemioterapii oraz na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7136-1/JO/08) z dnia 4.09.2008r., na podstawie wniosku o umieszczenie kapecytabiny w wykazach leków refundowanych.

Problem zdrowotny

W Polsce notuje się ponad 5600 nowych zachorowań na raka żołądka rocznie, co wśród innych nowotworów złośliwych stanowi pod względem częstości występowania 3. miejsce wśród mężczyzn oraz 7. miejsce wśród kobiet. Standaryzowane współczynniki zachorowalności na raka żołądka w Polsce wynoszą odpowiednio 15,2 na 100000 mężczyzn i 5,6 na 100000 kobiet. Rocznie w Polsce umiera z powodu raka żołądka około 3900 mężczyzn i około 2100 kobiet (standaryzowane współczynniki umieralności wynoszą odpowiednio 16,1 i 5,8). Z uwagi na pierwotne zaawansowanie, u około 50% chorych na raka żołądka nie można przeprowadzić radykalnej resekcji [1].

Obecna standardowa terapia

Nie został określony standardowy schemat chemioterapii spośród kilku dostępnych schematów zawierających fluorouracyl (5FU) modulowany biochemicznie folinianem wapnia, cisplatynę, epirubicynę lub doksorubicynę i etopozyd. Wybór jednego spośród wymienionych schematów

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



powinien uwzględniać indywidualną charakterystykę chorych (szczególnie przeciwwskazania do stosowania wymienionych leków).

Najczęściej stosowane w zaawansowanym raku żołądka schematy chemioterapii wskazane przez ekspertów klinicznych:

- FU/FA - 5FU/ folinian wapnia,
- FFP - 5FU / folinian wapnia/ cisplatyna ,
- ELF – etopozyd/ folinian wapnia/ 5FU,
- PLFE – cisplatyna/ folinian wapnia/ 5FU / epirubicyna,
- FP – 5FU/ cisplatyna,
- DCF – docetaksel/ cisplatyna/ 5FU,
- FAM – 5FU / doksorubicyna/ mitomycyna.

We wszystkich w/w schematach terapeutycznych 5-FU podaje się dożylnie z wykorzystaniem dostępu centralnego lub obwodowego.

Proponowana terapia

Kapecytabina jest doustną fluoropirymidyną w formie tabletek powlekanych w dawce 150 i 500 mg, wchłaniającym się z przewodu pokarmowego w 100%. Sama kapecytabina nie jest cytotoksyczna, dopiero po absorpcji przez komórki w fazie podziału (w tym komórki nowotworowe) ulega w nich przekształceniu do formy aktywnej – fluorouracylu będącego antymetabolitem wykazującym działanie cytotoksyczne. Enzym (fosforylaza tymidynowa), katalizujący ostateczną przemianę kapecytabiny do fluorouracylu podlega większej ekspresji w szybko dzielących się komórkach nowotworowych, niż w otaczających zdrowych tkankach [2].

Mechanizm działania kapecytabiny wykorzystuje analogiczną budowę jej aktywnego metabolitu (5FU) do pirymidyny wchodzącej w skład DNA. Fluorouracyl wykazuje wyższe powinowactwo do syntazy tymidylanowej (enzymu zaangażowanego w syntezę DNA) niż pirymidyna. Wiążąc się z enzymem w miejsce pirymidyny 5FU prowadzi do zaburzenia syntezy kwasów nukleinowych i do blokowania ich przemian w komórkach. W efekcie dochodzi do zahamowania wzrostu komórek nowotworowych, a ostatecznie do ich zniszczenia [2].

Skuteczność proponowanej terapii

W analizie wnioskodawcy opartej na dwóch badaniach (ML17032 [3], REAL2 [4]) typu non- inferiority, wykazano dłuższe przeżycie całkowite oraz dłuższe przeżycie bez progresji w grupie kapecytabiny niż w grupie PLFE. Ponadto w badaniu ML17032 uzyskano większą zarówno częściową, jak i ogólną odpowiedź na leczenie w grupie kapecytabiny, niż w grupie fluorouracylu w schemacie chemioterapii z cisplatyną.

Bezpieczeństwo terapii

Działania niepożądane są podobne jak w przypadku 5FU i obejmują wymioty, nudności, neutropenię, anoreksję, biegunkę, bóle brzucha i zaparcia. Ponadto w oparciu o badania włączone do analizy wnioskodawcy [3, 4] wykazano, że w porównaniu do 5FU w przypadku stosowania kapecytabiny częściej występuje zespół dłoniowo-podeszwy, neutropenia 3. lub 4. stopnia oraz senność 3. lub 4. stopnia. Rzadziej natomiast odnotowywano zapalenie jamy ustnej i neuropatię obwodową 3. lub 4. stopnia. W zakresie częstości występowania pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy.

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Analiza wnioskodawcy wykazała, że zastąpienie chemioterapii zaawansowanego raka żołądka 5-fluorouracylem z cisplatyną (CF) przez chemioterapię kapecytabiną z cisplatyną (CX) wiązałaby się dla płatnika publicznego z dodatkowym kosztem leków w wysokości ■■■■ zł oraz jednoczesną oszczędnością związaną z kosztem podania terapii w wysokości oszacowaną na ■■■■ zł. Uwzględniając dodatkowo oszczędności związane z leczeniem ciężkich działań niepożądanych oszacowane na 5,45 zł, koszt inkrementalny oszacowano na -1 614,12 zł wskazując na oszczędności dla płatnika publicznego przy zastąpieniu 5-fluorouracylu przez kapecytabinę. Przy założeniu, że mniej jak 43% pacjentów otrzymujących schemat CF wymaga założenia portu, zastosowanie schematu CX wiąże się ze zwiększeniem kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego (np. dla 20% pacjentów wymagających portu koszt inkrementalny wyniósłby 653,88 zł).

Przedstawiona analiza wpływu na budżet płatnika publicznego nie spełnia krytycznych wymogów wytycznych oceny technologii medycznych AOTM ponieważ nie szacowano pozycji rynkowej kapecytabiny w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, czy udziału schematu CX wśród dostępnych schematów terapii. Nie przedstawiono uzasadnienia dla wybranych scenariuszy przedstawiających „istniejącą praktykę” oraz scenariusza po podjęciu decyzji o finansowaniu. Ponadto nie analizowano alternatywnych scenariuszy w celu oszacowania zakresu wpływu technologii na budżet. Powyższe ograniczenia uniemożliwiają wiarygodne oszacowanie wpływu umieszczenia kapecytabiny w wykazie leków refundowanych na budżet płatnika publicznego.

Analiza zakładająca leczenie w ramach katalogu programów terapeutycznych Narodowego Funduszu Zdrowia pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka żołądka (wg oszacowania ok. 4 404 osób) przez 5 lat porównywała leczenie wszystkich pacjentów schematem CF do stopniowego wprowadzania w jego miejsce terapii CX. W pierwszym roku odsetek pacjentów objętych leczeniem kapecytabiną wyniósłby 10% pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka i stopniowo wzrastał o 10% rocznie do poziomu 50% w 5 roku. Całkowite koszty bezpośrednie wyniósłby dla płatnika publicznego około 200 mln. zł i byłyby o ok. 10,7 mln. zł mniejsze niż w przypadku refundacji wyłącznie schematu CF.

Piśmiennictwo:

1. T. Popiela (red.) Nowotwory żołądka, trzustki i brodawki Vater, wątroby, pęcherzyka i przewodów żółciowych oraz jelita grubego. w: Krzakowski M. (red.) Zalecenia postępowania diagnostycznoterapeutycznego w nowotworach złośliwych dorosłych. Polska Unia Onkologii (praca dostępna on-line http://www.puo.pl/pdf/nowotwory_zoladka.pdf).
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Kapecytabina (Xeloda®).
3. EMEA - Xeloda-H-C-316-II-18 Scientific Discussion (first line treatment of advanced gastric cancer in combination with platinum-based regimen) – wyniki badania ML17032 przedstawione przez podmiot odpowiedzialne w ramach wniosku o rozszerzenie wskazania <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xeloda/Xeloda-H-C-316-II-18%20Scientific%20Discussion.pdf>.
4. Cunningham D, Starling N; Rao S et al Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer; N Engl J Med 2008;358 (1):36-46. (publikacja badania REAL2).