



**Uchwała 15/04/2008 z dnia 1 kwietnia 2008 r.
sprawie finansowania ze środków publicznych
kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu uzupełniającym
po całkowitej resekcji pierwotnego raka okrężnicy
w stadium III (stadium C wg Dukes'a)**

Rekomendacja

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).

Uzasadnienie

Rada nie może wydać pozytywnej rekomendacji wobec wielu zastrzeżeń w stosunku do przedstawionego we wniosku materiału. Dotyczą one komparatorów (np. brak porównania kapecytabiny do najlepszej obecnie terapii – fluorouracyl z folinianem wapnia i oksaliplatyną podawane dożylnie), przyjętego horyzontu czasowego, niskiej wiarygodności analizy wpływu na budżet.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-4650-6132-1/CK/08) z dnia 3 stycznia 2008 r., na podstawie wniosku dotyczącego wdrożenia programu terapeutycznego złożonego do Narodowego Funduszu Zdrowia.

Problem zdrowotny

Rak jelita grubego zajmuje drugie miejsce u obu płci pod względem częstości zachorowań (ok. 10% wszystkich nowotworów złośliwych) jak i umieralności z powodu chorób nowotworowych w Polsce. Zapadalność na raka jelita grubego w Polsce wynosi 30-35/100 000/rok. Ryzyko rozwoju raka jelita grubego wzrasta wraz z wiekiem. Szczyt zachorowalności przypada po 64. roku życia. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że w 2005 roku standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka okrężnicy wyniósł 15,6/100 000 u mężczyzn i 10,2/100 000 u kobiet, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności na raka okrężnicy wyniósł odpowiednio 12,0/100 000 u mężczyzn i 7,5/100 000 u kobiet.

Rak jelita grubego rozwija się niezauważalnie przez wiele lat. Czas do wystąpienia objawów szacuje się na kilka do kilkudziesięciu lat. Biorąc pod uwagę fakt braku swoistych i wczesnych objawów wskazujących na podejrzenie raka jelita grubego, podstawą jego wczesnej diagnostyki są badania przesiewowe. Brak prewencji wtórnej przyczynia się do wzrostu liczby zachorowań i zgonów na ten nowotwór. W Polsce w ok. 60–70 % rozpoznaje się i leczy raka jelita grubego w stopniu zaawansowania III (choroba zaawansowana tylko do regionalnych węzłów chłonnych, bez przerzutów odległych) i IV (kiedy nowotwór zdążył dać przerzuty odległe) wg klasyfikacji TNM.

Typowe leczenie raka jelita grubego obejmuje, zależnie od stopnia zaawansowania choroby, postępowanie operacyjne, chemioterapię adiuwantową lub chemioterapię paliatywną. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi chemioterapię adiuwantową w raku okrężnicy stosuje się w przypadku III stopnia zaawansowania choroby (T1-4, N1-2, M0; wg podziału TNM; stopień zaawansowania C1-3 wg Dukes'a) po uprzednim chirurgicznym wycięciu guza pierwotnego, w celu wyeliminowania ewentualnie obecnych jeszcze po zabiegu ukrytych mikroprzerzutów oraz zmniejszenia częstości występowania nawrotu choroby.

Obecna, standardowa terapia

Według stanowiska eksperta popartego dostępnymi wytycznymi klinicznymi standard w chemioterapii adiuwantowej raka okrężnicy w Polsce stanowi podawanie oksaliplatyny w połączeniu z 5-fluorouracylem oraz folinianem wapnia (5FU w trwającym krótko wstrzyknięciu). Stosowanie kapecytabiny jest wskazane u chorych u których nie jest możliwe prowadzenie leczenia drogą dożylną. W chemioterapii adiuwantowej raka okrężnicy stosuje się również terapię 5-fluorouracylem i folinianem wapnia (5FU/LV) [1].

Proponowana terapia

Kapecytabina jest prekursorem fluorouracylu. Mechanizm działania preparatu wykorzystuje analogiczną budowę jej aktywnego metabolitu fluorouracylu (FU) do pirymidyny wchodzącej w skład DNA. Ponieważ FU wykazuje wyższe powinowactwo do syntazy tymidylanowej (enzymu zaangażowanego w syntezę DNA) niż pirymidyna, wiążąc się z enzymem w jej miejsce prowadzi do zaburzenia syntezy kwasów nukleinowych i do blokowania ich przemian w komórkach. W efekcie hamuje wzrost komórek nowotworowych i doprowadza do ich zniszczenia. Ponieważ enzym fosforylaza tymidynowa katalizujący przemianę kapecytabiny do fluorouracylu podlega większej ekspresji w szybko dzielących się komórkach, stężenie fluorouracylu jest wyższe w komórkach nowotworowych niż w otaczających zdrowych tkankach.

Standardowa dawka w terapii uzupełniającej raka okrężnicy wynosi 1250 mg/m² dwa razy dziennie i jest podawana przez 6 miesięcy (8 cykli 21 dniowych).

Xeloda[®] jest zarejestrowana w leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III zaawansowania wg klasyfikacji TNM (stadium C wg Dukes'a) i stosowana jest w monoterapii. Preparat jest również zarejestrowany do leczenia chorych z rakiem jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy) z przerzutami, pacjentek z rakiem sutka (miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) oraz chorych z zaawansowanym rakiem żołądka [2].

Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Analiza została oparta na jedynym dostępnym, międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym, badaniu III fazy, z grupą kontrolną, bez zaślepienia (X-ACT [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]) porównującym skuteczność chemioterapii uzupełniającej raka okrężnicy III stopnia zaawansowania po resekcji guza pierwotnego opartej na monoterapii kapecytabiną podawaną doustnie (N=1004) do terapii opartej na fluorouracylu (5-FU) i folinianie wapnia (LV) podawanymi dożylnie (N=983). W ramieniu kontrolnym badania X-ACT, 5-fluorouracyl i folinian wapnia podawane były w krótkich iniekcjach dożylnych zgodnie ze schematem Mayo Clinic.

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego (przeżycia bez choroby - disease-free survival, DSF), badanie zostało zaprojektowane by wykazać, że kapecytabina nie jest mniej skuteczna (non-inferiority) względem 5FU/LV (górną granicą 95% CI ryzyka względnego HR nie większą niż 1.25). Po obserwacji o medianie wynoszącej 3,8 lat 35% pacjentów w grupie kapecytabiny miało nawrót choroby lub zmarło, w porównaniu z 39% w grupie 5-FU/LV. Analiza typu „superiority” wykazała trend na korzyść kapecytabiny (HR= 0,87; 95% CI: 0,75-1,00; p=0,05), co odpowiada 13% zmniejszeniu ryzyka wznowy lub zgonu i różnicę w czasie przeżycia bez choroby równą 3,6%. Wyniki zaktualizowanej analizy [4] (nieuwzględniona w protokole badania) opisanej w odnalezionym opracowaniu wtórnym, wykazują że przy dłuższym okresie obserwacji (minimum 3 lata i medianie 4,4 lat) kapecytabina pozostaje co najmniej tak samo skuteczna jak dożylna terapia 5-FU/FA wg schematu Mayo Clinic.

Przeżycie bez wznowy (Relapse-free survival, RFS) było istotnie dłuższe w grupie otrzymującej kapecytabinę niż w przypadku chorych otrzymujących 5-FU/LV (HR=0,86; 95% CI: 0,74-0,99; p=0,04), co odpowiada 14% zmniejszeniu ryzyka wznowy.

W momencie analizy (uwzględnionej w protokole oraz analizy ad hoc) wyników badania, dane dotyczące całkowitego przeżycia (overall survival, OS) nie były pełne. Dla mediany 3,8 lat obserwacji stwierdzono trend na korzyść kapecytabiny, jednak różnica w całkowitym przeżyciu między terapiami

nie jest istotna statystycznie, HR=0,84; 95% CI:0,69-1,01, p=0,07). Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 3 lata wynosił 81,3% w grupie otrzymującej kapecytabinę oraz 77,6% wśród otrzymujących FU/LV (P=0,05).

Jakość życia oceniana była przy użyciu kwestionariusza opracowanego przez Europejską Organizację Badania i Leczenia Raka (EORTC-QLQ-C30), z globalnym stanem zdrowia jako pierwszorzędownym parametrem oceny. W obu analizowanych grupach wyniki globalnego stanu zdrowia były stałe (od włączenia do badania aż do 25 tygodni terapii) i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa oparta została na wynikach badania X-ACT. Ponieważ kapecytabina jest przekształcana do 5-FU, jej profil toksyczności jest jakościowo zbliżony, jednak różni się częstością występowania niektórych zdarzeń niepożądanych. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu grupach była podobna (kapecytabina 18% vs 5-FU/LV 19%), podobna była również liczba zgonów związanych z otrzymywaną terapią. W grupie pacjentów otrzymujących kapecytabinę istotnie rzadziej występowały biegunki, nudności i wymioty, zapalenie jamy ustnej, alopecia (p<0,001).

Neutropenia niezależnie od stopnia ciężkości (32 versus 63%; p < 0,001) oraz neutropenia jako działanie niepożądane wymagające interwencji medycznej, występowały istotnie rzadziej w grupie leczonej kapecytabiną (2% vs 8%; p < 0,001).

U pacjentów przyjmujących kapecytabinę istotnie częściej stwierdzano występowanie zespołu „ręka-stopa” (60 vs 9%; p < 0,001) oraz hiperbilirubinemii (50% vs 20%).

Wyniki analizy ekonomicznej

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza efektywności kosztowej sugeruje, że dodatkowy rok życia (LYG) z perspektywy płatnika będzie kosztował 2 187 zł w dla horyzontu czasowego „lifetime”, a dla horyzontu 36 miesięcy 24 189 zł.

Natomiast dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) z perspektywy płatnika będzie kosztował 2 475zł dla horyzontu czasowego „life time” oraz 21 829zł dla horyzontu 36 miesięcy.

Odnalezione w drodze niezależnego wyszukiwania opracowanie **[Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]** sugeruje że koszty LYG czy QALY mogą wzrosnąć dwukrotnie tzn. wynieść ok. 4,3 tys. zł/LYG (lifetime) i ok. 48,7 tys. zł/LYG (36 miesięcy) oraz ok. 4,9 tys. zł/QALY (lifetime) i ok. 48,7 tys. zł/QALY (36 miesięcy), gdy w analizie przyjmie się koszt terapii kapecytabiną oszacowany w oparciu o dane z Katalogu świadczeń onkologicznych NFZ, a nie koszt wskazany w analizie efektywności kosztowej przedstawionej przez wnioskodawcę. W analizie wykazano, że głównym czynnikiem wpływającym na efektywność kosztową i koszt użyteczności jest koszt terapii uzupełniającej. Jednokierunkowa analiza wrażliwości zakładająca wzrost kosztu refundacji kapecytabiny o 20% wykazała, że w perspektywie „lifetime” LYG kosztowałyby ok. 6,2 tys. zł, a QALY ok. 7 tys. zł. Przy zmniejszeniu kosztu refundacji kapecytabiny o 20% monoterapia kapecytabiną mogłaby być dominującą względem terapii 5FU/LV wg schematu Mayo Clinic.

Wyniki analizy wpływu na budżet

Analiza wnioskodawcy została przeprowadzona przy założeniu, że kapecytabina stosowana jest w ramach podstawowej listy leków refundowanych z odpłatnością ryczałtową (refundacja 100%). Koszt inkrementalny wnioskowanej technologii przedstawiono jako koszt roczny dla analizowanej grupy pacjentów w założonym okresie 3 lat. Przyjęto populację 3226 chorych ze wskazaniem do chemioterapii adiuwantowej w ciągu roku, przy czym obecnie wg stanowiska konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, liczba chorych na raka okrężnicy ze wskazaniem do uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej wynosi około 4000. Całkowity roczny koszt leczenia analizowanej grupy pacjentów w czasie 3 lat, z zastosowaniem w ramach chemioterapii adiuwantowej schematu opartego na 5-FU/LV (schemat Mayo Clinic) w chemioterapii I rzutu schematu FOLFIRI, a w chemioterapii II rzutu schematu FOLFOX wynosi ok. 89,6 mln. zł rocznie. Roczny koszt leczenia analizowanej grupy

pacjentów przez okres 3 lat, z zastosowaniem w ramach chemioterapii adiuwantowej kapecytabiny, w chemioterapii I rzutu schematu FOLFIRI, a w chemioterapii II rzutu schematu FOLFOX wynosi ok. 96 mln. zł i jest wyższy o ok. 6,5 mln zł. Analiza wrażliwości zakłada zmniejszenie liczby pacjentów ze wskazaniem do chemioterapii adiuwantowej o 20% i 40%, gdzie dodatkowy koszt ponoszony przez płatnika przy zastosowaniu wnioskowanej terapii wynosi odpowiednio ok. 5,2 mln. zł i 3,9 mln. zł.

Odnaleziono opracowanie, w którym przyjęto koszt kapecytabiny oszacowany w oparciu o dostępne publicznie dane katalogu świadczeń onkologicznych NFZ, sugeruje że różnica w rocznym koszcie ponoszonym przy płatnika publicznego między analizowanymi opcjami wyniesie ok. 10,5 mln. zł.

Podsumowanie

W analizie skuteczności klinicznej dostarczonej przez wnioskodawcę brak porównania wnioskowanej terapii do wskazanej przez konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej najskuteczniejszej terapii (fluorouracyl z folinianem wapnia i oksaliplatyną podawane dożylnie), czy najczęściej stosowanej terapii 5FU/LV podawanej dożylnie w postaci infuzji.

W analizie efektywności kosztów oraz użyteczności kosztów wnioskodawca dla analizy podstawowej przyjął dożywny horyzont czasowy, co wiązało się z koniecznością ekstrapolowania efektów zdrowotnych ponad czas trwania badania X-ACT oraz ekstrapolowania kosztów.

Piśmiennictwo:

1. Dziki A, Wallner G (red). Wytyczne diagnostyczno-terapeutyczne w raku jelita grubego. Stowarzyszenie Popierania Rozwoju Proktologii; Warszawa 2007.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego EMEA 2007.
3. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696–704.
4. Pandor A, Eggington S, Paisley S et al. The clinical and cost-effectiveness of oxaliplatin and capecitabine for the adjuvant treatment of colon cancer: Systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 2006, 10:41.
5. Kawalec P, Jaskóła K, Szkulciecka-Dębek M, Nowacki M. Leczenie uzupełniające chorych na raka okrężnicy kapecytabiną (Xeloda**R). Analiza efektywności klinicznej, efektywności kosztów oraz wpływu na budżet płatnika w warunkach polskich. *Nowotwory* 2007: 57 suppl. 3 s.3-45.