



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Biuro Prezesa Dział Rekomendacji**

**Paklitaksel**  
**w rozpoznaniu zakwalifikowanym**  
**do kodu ICD-10: C15**

Raport ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego  
realizowanego w ramach programu chemioterapii  
niestandardowej

Raport Nr: AOTM-BP-431-22/2014

Warszawa, lipiec 2014 r.

**Wykaz skrótów**

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych  
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
CTH – chemioterapia  
ESMO – European Society For Medical Oncology  
FU - fluorouracyl  
MDR – ang. *median duration of response* – mediana czasu odpowiedzi  
NCCN – The National Comprehensive Cancer Network  
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia  
OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans  
ORR – ang. *objective response rate* - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie  
OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite  
pc – powierzchnia ciała  
PFS – ang. *progression-free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby  
PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź  
PUO – Polska Unia Onkologii  
RTH - radioterapia  
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  
SCC - Rak płaskonabłonkowy  
TPF – schemat leczenia z zastosowaniem paklitakselu, cisplatyny i fluorouracylu  
TTP – ang. *time to progression* - czas do progresji

## 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.

---

**Spis treści**

1.	Problem decyzyjny .....	7
1.1.	Problem zdrowotny .....	7
1.1.1.	Opis świadczeń alternatywnych .....	11
1.1.2.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	11
1.2.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	11
1.2.1.	Interwencje .....	11
1.2.2.	Status rejestracyjny .....	12
2.2.2.1.	Wskazania zarejestrowane .....	13
1.2.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek .....	13
1.2.4.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	13
2.	Opinie ekspertów .....	16
3.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne .....	17
3.1.	Rekomendacje refundacyjne .....	17
4.	Analiza kliniczna .....	18
4.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	18
4.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	18
4.3.	Bezpieczeństwo .....	24
5.	Analiza ekonomiczna .....	29
5.1.	Wyniki analizy ekonomicznej .....	30
5.2.	Ograniczenia analizy .....	30
6.	Analiza wpływu na budżet .....	31
6.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....	31
6.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	31
7.	Podsumowanie .....	32
7.1.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	32
8.	Załączniki .....	37

## Podstawowe informacje o wniosku

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

08-07-14  
MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: C15 w ramach programu chemioterapii niestandardowej

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

- x 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 będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- X 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

Wnioskowana technologia medyczna:

paklitaksel

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

**C15**

C15 Nowotwór złośliwy (przełyk)

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa	Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Moc
Egilitax	EGIS Pharmaceuticals PLC	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Eucol	Gedeon Richter Plc.	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Paclimedac	Medac Gesellschaft für Klinische Spezialpräparate mbH	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Pacline	EGIS Pharmaceuticals	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Paclitaxel-Ebewe	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Paclitaxelum Accord	Accord Healthcare Limited	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Paclitaxelum Teva	TEVA	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Paclitaxel Dr. Schlichtiger	Dr. Schlichtiger GmbH	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Paclitaxel Hospira	Hospira	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Paclitaxel Kabi	Fresenius Kabi Polska	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Sindaxel	Actavis Polska	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml

Źródło: [urlp.gov.pl](http://urlp.gov.pl)

## 1. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: C15, z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Zlecenie z dnia 8 lipca 2014 roku przekazano pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLD-460-19199-120/DJ/14. W toku prac wystąpiono do eksperta klinicznego - Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, z prośbą o opinie dotyczącą ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań paklitakselu oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

### 1.1. Problem zdrowotny

#### **Rak przełyku - ICD-10: C.15**

Rozwój raka przełyku jest wieloetapowy. Pierwszym stadium jest wystąpienie hiperplazji komórek nabłonka, następnie dysplazji aż do wczesnego raka. Proces jest spowodowany zaburzeniami kontroli proliferacji i różnicowania a także apoptozy komórkowej (zaburzenia funkcji białek kodowanych przez geny supresorowe i onkogeny. Wczesne stadia raka przełyku przebiegają bezobjawowo i najczęściej są przypadkowo wykrywane w trakcie badań endoskopowych (Szczeklik 2005).

#### **Etiopatogeneza**

Do czynników ryzyka zaliczamy: palenie papierosów, alkohol, częste spożywanie bardzo gorących napojów, otyłość, niski status społeczny, refluks żołądkowo – przełykowy, rak głowy i szyi w wywiadzie, stan po radioterapii śródpiersia, achlazja, oparzenia substancjami żrącymi, zespół Plummera i Vinsona (POU 2011).

#### **Obraz kliniczny**

Do najczęstszych objawów zaliczamy: dysfagia, spadek masy ciała, odynofagia, duszność, kaszel, chrypka, ból zamostkowy.

#### **Diagnostyka**

Podstawą rozpoznania raka przełyku jest wynik badania histologicznego wycinków pobranych w czasie endoskopii lub materiału komórkowego uzyskanego z ognisk przerzutowych.

Rak płaskonabłonkowy to najczęściej występujący typ histologiczny raka przełyku, zwykle umiejscowiony w środkowej części narządu.

Gruczolakorak przełyku, którego częstość występowania rośnie, na ogół dotyczy dystalnej części i rozwija się z metaplastycznego nabłonka gruczołowego (tzw. przełyku Barretta). U chorych z przerzutowym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego należy dodatkowo ocenić ekspresję HER2, o ile możliwe jest leczenie trastuzumabem.

Raki neuroendokryne (w tym rak drobnokomórkowy), mięsak gładkokomórkowy i chłoniaki w przełyku występują bardzo rzadko.

#### **Badania pomocnicze:**

- badanie radiologiczne po podaniu środka cieniującego
- endoscopia (podstawowa metoda diagnostyczna)
- TK klatki piersiowej i jamy brzusznej
- Endosonografia EUS
- Markery nowotworowe – mała czułość i swoistość

#### **Leczenie**

Leczenie zależy od stopnia zaawansowania choroby.

Skojarzone leczenie operacyjne z chemioterapią i radioterapią stosuje się u pacjentów z uleczalną chorobą podstawową bez dodatkowych obciążeń. Chorzy w gorszym stanie ogólnym kwalifikowani są do izolowanej resekcji przełyku, związanej z dużą śmiertelnością.

Leczenie radykalne ma zastosowanie u chorych z rakiem bez przerzutów. Stosuje się różne metody radykalnej resekcji raka: od ablacji błony śluzowej we wczesnym stadium raka do resekcji przełyku. Inną standardową metodą leczenia jest radiochemioterapia neoadjuwantowa, stosowana przed operacją, lub sama radiochemioterapia u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Stosuje się 5-fluorouracyl i cisplatynę oraz napromienianie. Operację przeprowadza się 4-8 tygodni po leczeniu neoadjuwantowym. Wybór metody zależy od zaawansowania choroby:

- 1) T1 N0 M0 - wstępna operacja lub wstępna chemioradioterapia
- 2) T4 N1 M0 - nowotwór nieoperacyjny, wstępna chemioradioterapia
- 3) T2I3 N0/1M0/1a
  - a) wstępna operacja + terapia adjuwantowa
  - b) wstępna chemioradioterapia
  - c) chemioradioterapia neoadjuwantowa z późniejszą operacją.

Leczenie skojarzone raka przełyku o zaawansowaniu miejscowym jest skuteczne i powinno mieć charakter wielodyscyplinarny. Można je stosować wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach o dużym doświadczeniu, ze względu na znacznie podwyższone ryzyko powikłań towarzyszących intensywnej terapii.

U osób niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego z powodu współistniejących schorzeń lub niewyrażających zgody na leczenie chirurgiczne i będących w dobrym stanie sprawności należy rozważyć zastosowanie radykalnej chemioradioterapii (CRTH).

Chorzy na raka szyjnego lub szyjno-piersiowego odcinka przełyku (< 5 cm od mięśnia pierścienno-gardłowego) powinni otrzymać CRTH.

Wybór metody leczenia operacyjnego zależy od lokalizacji guza, dostępnego narządu do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego i doświadczenia oraz preferencji chirurga.

Rak przełyku ma złe rokowania — odsetek przeżyć 5-letnich wynosi około 10%.

#### *Leczenie chirurgiczne*

Guzy naciekające warstwę podśluzową (T1b) i głębsze warstwy powinny być leczone chirurgicznie. W terapii raków śródśluzówkowych (T1a) można zastosować endoskopową resekcję śluzówki (EMR, endoscopic mucosal resection) z ablacją lub leczenie operacyjne (w wyspecjalizowanych ośrodkach). Guzy T1–T3 (nawet z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych) są resekcyjne.

#### *Wyłączna radioterapia*

Radioterapia jako samodzielna metoda (teleterapia, brachyterapia wewnątrzprzełykowa) ma zastosowanie jedynie w leczeniu paliatywnym raka przełyku — można dzięki niej uzyskać zmniejszenie bólu i objawów niedrożności przełyku na okres do 12 miesięcy. Odsetek rocznych przeżyć i mediana przeżycia nie przekraczają, odpowiednio, 20% oraz 12 miesięcy.

Wskazaniami do RTH paliatywnej są: znaczne zaawansowanie guza uniemożliwiające leczenie chirurgiczne, nieresekcyjna wznowa nowotworu po operacji oraz dysfagia lub ból u chorego w zaawansowanym stadium choroby.

Przeciwwskazaniami są przede wszystkim: zły stan ogólny chorego, obecność (lub zagrożenie wystąpienia) przetoki do dróg oddechowych lub krwotoku.

Przewagą RTH nad innymi metodami (endoskopowe rozszerzanie, protezowanie, laseroterapia) jest możliwość uzyskania częściowej regresji guza z poprawą przełykania i zmniejszeniem bólu.

W raku płaskonabłonkowym zastosowanie RTH po operacji radykalnej (R0) nie wpływa na poprawę rokowania. Natomiast zawsze należy rozważyć zastosowanie CRTH u chorych po resekcji nieradykalnej (R1/2).

#### *Leczenie pooperacyjne z udziałem radioterapii*

W raku płaskonabłonkowym zastosowanie RTH po operacji radykalnej (R0) nie wpływa na poprawę rokowania. Natomiast zawsze należy rozważyć zastosowanie CRTH u chorych po resekcji nieradykalnej (R1/2).



W raku gruczołowym dolnej części przełyku pooperacyjna CRTH zwiększa odsetek przeżyć 5-letnich i zmniejsza odsetek niepowodzeń miejscowych, w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie operacyjnie. Alternatywnym postępowaniem jest okołooperacyjna CTH zawierająca cisplatynę i fluorouracyl (FU) ± epirubicynę.

#### *Chemioradioterapia neoadiuwantowa*

Chemioradioterapia neoadiuwantowa z następową ezofagektomą pozwala na 2-krotne wydłużenie przeżycia w porównaniu z wyłącznie leczeniem chirurgicznym (mediana — 49 wobec 24 miesięcy) i zwiększenie odsetka przeżyć 5-letnich (47% wobec 34%) chorych na pierwotnie resekcyjnego raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego, co dotyczy raka płaskonabłonkowego i gruczolaka. Takie postępowanie pozwala na wykonanie u ponad 90% chorych resekcji mikroskopowo radykalnych (R0), a u blisko 30% chorych można osiągnąć całkowitą odpowiedź (potwierdzoną mikroskopowo) na leczenie przedoperacyjne. Dość dobrze tolerowane leczenie przedoperacyjne składa się z karboplatyny (2 X AUC) i paklitakselu (50 mg/m<sup>2</sup>) podawanych w dniach 1., 8., 15., 22. i 29. wraz z jednoczesną radioterapią (41,4 Gy w 23 frakcjach po 1,8 Gy przez 5 dni w tygodniu). Ryzyko zgonu pooperacyjnego wynosi 4%.

#### *Chemioradioterapia radykalna*

Chemioradioterapia pozostaje leczeniem z wyboru raka szyjnego odcinka przełyku, ze względu na efekt odległy porównywalny z radykalnym leczeniem operacyjnym, przy jednoczesnym uniknięciu niepożądanych skutków okaleczającego zabiegu. W pozostałych przypadkach stanowi alternatywę dla leczenia chirurgicznego u chorych, którzy nie wyrażają zgody na operację lub nie kwalifikują się do niej z powodu współistniejących chorób.

W leczeniu radykalnym stosuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi frakcjonowanymi po 2 Gy do dawki 60–66 Gy. W obszarze wysokiej dawki powinny znaleźć się zmienione przerzutowo węzły chłonne. Równocześnie z napromienianiem podawana jest CTH: 2 cykle w odstępie 3 tygodni cisplatyna (80 mg/m<sup>2</sup> i.v. w 1. dniu cyklu) oraz FU (800 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniach 1.–4. w ciągłym wlewie 24-godzinny).

U wybranych chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem można zaproponować przedoperacyjną CRTH, a następnie ponowną analizę resekcyjności. Jest to opcja szczególnie polecana u chorych z guzem granicznie resekcyjnym, ponieważ stwarza szansę na radykalną operację oraz poprawę odsetka przeżyć o 5–10%. Zalecana dawka napromieniania w leczeniu przedoperacyjnym wynosi 50 Gy we frakcjach po 1,8 Gy.

Metaanaliza 10 badań porównujących przedoperacyjną CRTH z leczeniem wyłącznie chirurgicznym wskazuje na poprawę przeżyć 2-letnich o 13%. Alternatywą u chorych na raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego jest zastosowanie okołooperacyjnej CTH [schemat ECF (epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl) lub skojarzenie cisplatyny z fluorouracylem].

Nie ma zgodności w sprawie wyboru optymalnego sposobu łączenia metod terapeutycznych u chorych z nowotworem zaawansowanym, pierwotnie resekcyjnym. Dostępными opcjami terapeutycznymi są: radykalna operacja, samodzielna CRTH bądź operacja poprzedzona CRTH lub CTH (rak gruczołowy połączenia przełykowo-żołądkowego).

W nowotworach z cechami cT2–T4 N(+) zaleca się jednak stosowanie CRTH oraz ponowną ocenę zaawansowania klinicznego za pomocą badań obrazowych (PET, KT) i EUS.

W raku płaskonabłonkowym, jeżeli uzyskano całkowitą odpowiedź, proponowana jest tylko obserwacja, ponieważ leczenie chirurgiczne zmniejsza odsetek niepowodzeń miejscowych, ale nie poprawia przeżyć odległych. Jeżeli natomiast nie uzyskano odpowiedzi na leczenie (lub jedynie odpowiedzi częściową), wskazane jest ratujące leczenie chirurgiczne.

W gruczolaku części innej niż szyjna rekomenduje się leczenie chirurgiczne, ponieważ wykonanie zabiegu poprawia rokowanie.

#### *Chemioterapia okołooperacyjna*

Standardem leczenia gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego w stadium zaawansowania miejscowego jest CTH okołooperacyjna schematem ECF we wlewie ciągłym lub cisplatyną z FU w 5-dniowym wlewie. Taka terapia zwiększa częstość doszczętnych resekcji oraz znacząco wydłuża czas przeżycia i czas do nawrotu.

#### *Chemioterapia paliatywna*

Paliatywna CTH w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych na gruczolaka (zwłaszcza połączenia przełykowo-żołądkowego) wydłuża czas życia i poprawia jego jakość.

Chorych kwalifikuje się do leczenia na podstawie typu histologicznego, stanu sprawności, towarzyszących chorób, spodziewanej toksyczności leczenia oraz stanu HER2 w raku połączenia przełykowo-żołądkowego.

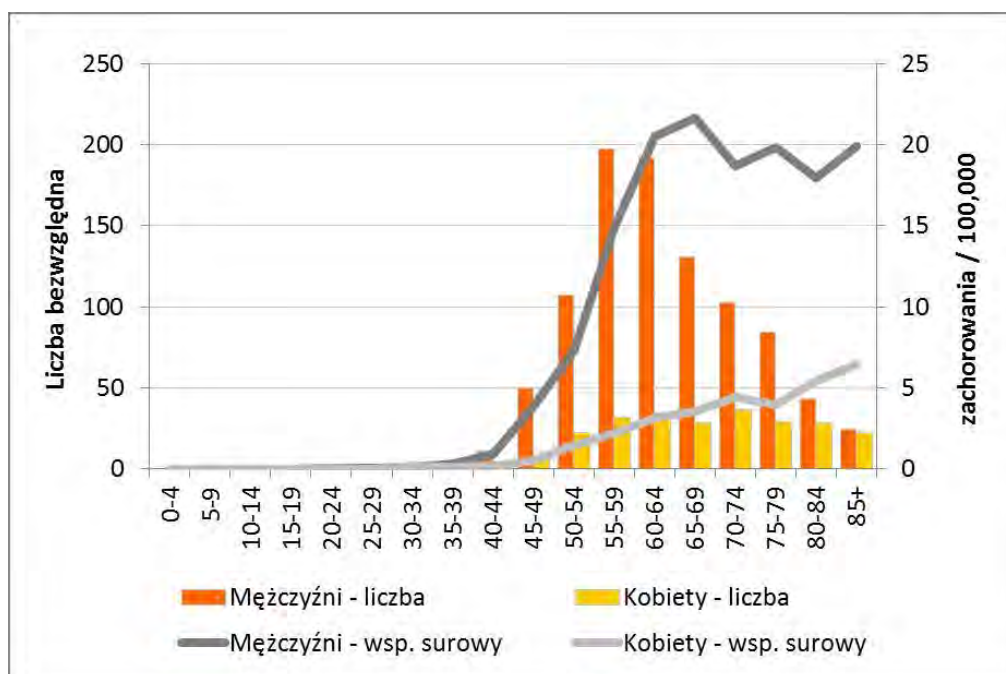
Optymalnymi kandydatami do paliatywnej CTH są chorzy w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0–1), zwłaszcza z rozpoznaniem raka gruczołowego.

Największą skuteczność mają programy 2- lub 3-lekowe z solami platyny, fluoropirymidyną, ± antracykliną lub docetakselem. U chorych na raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego z nadekspresją HER2, opcją leczenia 1. linii jest trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i FU lub kapecytabiną.

W raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anty-HER2, stosuje się schematy CTH podobne jak w gruczolakoraku — najczęściej cisplatynę z FU. Nie udowodniono wpływu leczenia na poprawę rokowania (POU 2011 b; Szczeklik 2005).

## Epidemiologia

Większość zachorowań na nowotwory złośliwe przełyku występuje po 50 roku życia (93% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet). Ryzyko zachorowania na nowotwór wzrasta wraz z wiekiem osiągając szczyt u mężczyzn w siódmej dekadzie życia (około 20/105) i w starszych grupach wiekowych utrzymuje się na tym poziomie. Wśród kobiet począwszy od szóstej dekady życia ryzyko zachorowania zaczyna wzrastać osiągając wartości 3-5/105 (rys. 2).



Rys1. Zachorowalność na nowotwory przełyku w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku <http://onkologia.org.pl/nowotwory-przełyku-c15/>

Tabela 1: Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe C15 w Polsce w latach 2000-2011

ROK	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liczba zgonów Mężczyźni	1007	1010	1055	1030	1066	1013	992	996	895	1025	929	1012
Liczba zgonów Kobiety	256	241	234	270	299	248	232	257	243	250	243	261
Liczba zgonów Razem	1263	1251	1289	1300	1365	1261	1224	1253	1138	1275	1172	1273

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów, Krajowa Baza Danych Nowotworowych <http://epid.coi.waw.pl/>

### 1.1.1. Opis świadczeń alternatywnych

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 24 czerwca 2014 roku we wskazaniu C15 zarejestrowane zostały produkty zawierające substancje lecznicze: bleomycyn sulphate, cisplatinum, doxorubicinum, epirubicinum, fluorouracilum, irinotecanum, lanreotidum, mitomycinum, vinblastinum.

**Tabela 2 Proponowane komparatory (opcje terapeutyczne) do wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu**

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski	Cisplatyna, Fluorouracyl, Epirubicyna, Docetaksel. (wymienione leki –najczęściej wielolekowe schematy)

### 1.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W opinii eksperta „Nie dotyczy – finansowanie z publicznych środków nie jest uzasadnione”.

## 1.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 1.2.1. Interwencje

**Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.**

<b>Substancja czynna</b>	paklitaksel
<b>Kod ATC</b>	L01C D01
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki przeciwnowotworowe (taksoidy)
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny lub bladożółty, lepki roztwór.
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Dawkowanie na podstawie ChPL</b>	<p><u>Chemioterapia pierwszego rzutu raka jajnika</u>: wprowadzie inne schematy dawkowania są obecnie poddawane badaniom, zaleca się stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatiną. Zależnie od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dwie dawki paklitakselu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dawka 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, a następnie cisplatina w dawce 75 mg/ m pc. co 3 tygodnie</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dawka 135 mg/m<sup>2</sup> pc. w 24-godzinnej infuzji dożylniej, a następnie cisplatina w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii (patrz punkt 5.1).</li> </ul> <p><u>Chemioterapia drugiego rzutu raka jajnika</u>: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup></p> <p>pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.</p> <p><u>Chemioterapia uzupełniająca raka piersi</u>: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup></p> <p>pc. podawana przez 3 godziny co 3 tygodnie w czterech cyklach, po zakończeniu leczenia antracykliną i cyklofosfamidem (AC).</p> <p><u>Chemioterapia pierwszego rzutu raka piersi</u>: w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną (50 mg/m<sup>2</sup> pc.) paklitaksel należy podawać 24 godziny po podaniu doksorubicyny. Zalecana dawka paklitakselu wynosi</p>

	<p>220 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia. W leczeniu skojarzonym z trastuzumabem zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc, podawana dożylnie przez 3 godziny z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii. Infuzję paklitakselu można rozpocząć następnego dnia po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu lub bezpośrednio po podaniu kolejnej dawki trastuzumabu, jeśli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana.</p> <p><u>Chemioterapia drugiego rzutu raka piersi:</u> zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.</p> <p><u>Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca:</u> zalecaną dawkę paklitakselu, wynoszącą 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podaje się przez 3 godziny, a następnie podawana jest cisplatyna w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.</p> <p><u>Leczenie mięsaka Kaposi'ego w przebiegu AIDS:</u> zalecana dawka paklitakselu wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w 3-godzinnej infuzji dożylnej co 2 tygodnie. Kolejne dawki paklitakselu należy podawać w zależności od indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta.</p> <p>Paklitakselu nie należy ponownie podawać dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie <math>\geq 1500/\text{mm}^3</math> (<math>\geq 1000/\text{mm}^3</math> u pacjentów z KS), a liczba płytek <math>\geq 100\ 000/\text{mm}^3</math> (<math>\geq 75\ 000/\text{mm}^3</math> u pacjentów z KS). Pacjenci z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów <math>&lt; 500/\text{mm}^3</math> utrzymująca się przez tydzień lub dłużej) lub z ciężką neuropatią obwodową powinni w następnych cyklach leczenia otrzymywać dawkę paklitakselu zmniejszoną o 20% (o 25% u pacjentów z KS).</p> <p><u>Pacjenci z niewydolnością wątroby:</u> dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić zmianę dawkowania u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni paklitaksemem.</p> <p><u>Stosowanie u dzieci i młodzieży:</u> Podawanie paklitakselu dzieciom w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Paclitaxel Kabi jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką nadwrażliwością na paklitaksel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, w szczególności rycynooleinian makrogoliglicerolu (patrz punkt 4.4).</p> <p>Produktu leczniczego Paclitaxel Kabi nie należy podawać pacjentom z początkową liczbą neutrofilów <math>&lt; 1,5 \times 10^9/\text{l}</math> (<math>&lt; 1 \times 10^9/\text{l}</math> dla pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego).</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego Paclitaxel Kabi jest przeciwwskazane w okresie laktacji (patrz punkt 4.6). Paclitaxel Kabi jest przeciwwskazany również u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego, u których występują równocześnie ciężkie, niepoddające się leczeniu zakażenia.</p>

### 1.2.2. Status rejestracyjny

Paklitaksel

Grupa farmakoterapeutyczna: taksany

kod ATC: L01CD01

Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna

dla podstawowych czynności komórek związanych z interfazą i podziałem mitotycznym. Dodatkowo, paklitaxel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy(ChPL).

*Źródło ChPL*

### 2.2.2.1. Wskazania zarejestrowane

Obecne zarejestrowane wskazania dla poszczególnych produktów leczniczych zamieszczono w Tabeli 5.

**Tabela 4 Obecne zarejestrowane wskazania dla poszczególnych produktów leczniczych**

Nazwa, postać i dawka leku	wskazania zarejestrowane			
	I	II	III	IV
PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	tak	tak	tak	tak
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	tak	tak	tak	tak
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	tak	tak	tak	tak
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	tak	tak	tak	tak
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	tak	tak	tak	tak
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	tak		tak	tak

I – Rak jajnika: chemioterapia I rzutu po laporotomii. Leczenie II rzutu po niepowodzeniu leczenia schematami z platyną; II – Rak piersi: leczenie adjuwantowe po terapii antracykliną i cyklofosfamidem; III – Zaawansowany nie drobnokomórkowy rak płuca w skojarzeniu z cisplatyną. Pacjenci nie kwalifikujący się do zabiegu chirurgicznego i/lub radioterapii; IV - Mięśniaki kaposiego w przebiegu AIDS. Po nieskutecznym użyciu antracykliną liposomalną.

### 1.2.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Leczenie nowotworów złośliwych obejmujących podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD – 10: - C15 (nowotwór złośliwy przełyku)

### 1.2.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

**Tabela 5 Wydane dotychczas stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące nowotworu złośliwego przełyku**

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 90/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie docetakselu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.0, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>kodu ICD-10: C15.0 [Nowotwory złośliwe - Szyjna część przełyku] realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego docetaksel, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym. Brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie docetakselu we wspomnianym wskazaniu, natomiast odnalezione badania (II fazy) są heterogeniczne i prezentują rozbieżne wyniki, co utrudnia jednoznaczne wnioskowanie odnośnie skuteczności ocenianej terapii. Jednak część publikacji wykazuje, że docetaksel istotnie wydłuża przeżycie i poprawia jakość życia, co ma znaczenie w terapii paliatywnej. Wyniki przeprowadzonych analiz farmakoekonomicznych wskazują, że lek jest kosztowo efektywny.</p>	<p>gwarantowanego obejmującego podanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C15.0 (nowotwór złośliwy - szyjna część przełyku).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że odnalezione dowody naukowe niskiej jakości, w tym jedno badanie II fazy porównujące docetaksel z 5-fluorouracylem w schematach leczenia, wskazują, że wnioskowana technologia istotnie wydłuża przeżycie i poprawia jakość życia chorych na raka przełyku, co ma znaczenie w terapii paliatywnej.</p> <p>Wyniki przeprowadzonych analiz farmakoekonomicznych, choć obwarowane licznymi ograniczeniami, potwierdzają efektywność kosztową leku w rocznym horyzoncie czasowym. Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną docetaksel, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 252/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Paklitaksel w rozpoznaniu ICD-10: C 15.1”</p> <p>Rekomendacja nr 169/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C15.1, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Paklitaksel w rozpoznaniu ICD-10: C 15.1” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu u chorych na raka przełyku została udokumentowana przez kilka badań klinicznych. W przypadku raka przełyku stosowanie paklitakselu znajduje uzasadnienie w przedoperacyjnej radiochemioterapii (paklitaksel w skojarzeniu z karboplatiną). Jednocześnie, charakterystyka</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C15.1 (rak piersiowej części przełyku), rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że w przypadku raka przełyku stosowanie paklitakselu znajduje uzasadnienie w przedoperacyjnej radiochemioterapii (paklitaksel w skojarzeniu z karboplatiną). Nie odnaleziono żadnych badań</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
	<p>produktu leczniczego paklitaksel nie obejmuje powyższego wskazania, co uzasadnia realizację omawianego świadczenia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>	<p>dotyczących stosowania paklitakselu w monoterapii we wnioskowanych wskazaniach. Wszystkie doniesienia traktują o stosowaniu paklitakselu w terapiach wielolekowych. Oceniane wskazanie charakteryzuje się rzadkością występowania, brak jest również wiarygodnych wysokiej jakości badań klinicznych pozwalających wnioskować o skuteczności paklitakselu w leczeniu nowotworu złośliwego piersiowej części przełyku.</p> <p>Podkreślenia wymaga fakt, że charakterystyka produktu leczniczego paklitaksel nie obejmuje powyższego wskazania, co uzasadnia realizację omawianego świadczenia w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl>

## 2. Opinie ekspertów

Na prośbę Agencji o opinię dotyczącą wnioskowanej technologii medycznej, odpowiedzi udzielił prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski; Krajowy Konsultant – onkologia kliniczna

Tabela 6 Opinia eksperta - finansowanie

Ekspert	Opinia
prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski Krajowy Konsultant – Onkologia Kliniczna	Finansowanie z publicznych środków nie jest uzasadnione



### 3. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych (data ostatniego wyszukiwania 10.07.2014 r., użyte słowa kluczowe: *paclitaxel, esophageal cancer*) zamieszczonych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 3 rekomendacje we wskazaniu rak przełyku: dwie rekomendacje europejskie (POU 2011, ESMO 2013) i jedna z USA (NCCN 2014). Rekomendacja ESMO zaleca stosowanie paklitakselu w obrębie schematów leczenia z innymi lekami. W rekomendacji NCCN 2014 zaleca się stosowanie paklitakselu w ramach schematów wielolekowych jak i leczenia w ramach monoterpii. W POU 2011 nie wymieniono z nazwy paklitakselu.

**Tabela 7 Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia paklitakselem we wskazaniu: rak przełyku**

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
Polska	POLSKA UNIA ONKOLOGII 2011	- leczenie operacyjne U osób niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego z powodu współistniejących schorzeń lub niewyrażających zgody na leczenie chirurgiczne i będących w dobrym stanie sprawności należy rozważyć zastosowanie radykalnej chemioradioterapii (CRTH). Wskazaniami do radioterapii paliatywnej są: znaczne zaawansowanie guza uniemożliwiające leczenie chirurgiczne, nieresekcyjna wznowa nowotworu po operacji oraz dysfagia lub ból u chorego w zaawansowanym stadium choroby W raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anty-HER2, stosuje się schematy CTH podobne jak w gruczolakoraku – najczęściej cisplatynę z FU. Nie udowodniono wpływu leczenia na poprawę rokowania
Europa	ESMO Clinical Practice Guidelines 2013	W zależności od stadium: Zabieg chirurgiczny/endoskopowy – amputacja części narządu, z/bez regionalnych węzłów chłonnych Chemioterapia: cisplatyna, karboplatyna, fluorouracyl, epirubicin Rak płaskonabłonkowy: - Chemioterapia: - Poopeeracyjna: cisplatyna z , fluorouracilem - z radioterpią: oksaliplatyna/fluorouracil lub karboplatyna/paklitasel lub cysplatyna /fluorouracil
USA	NCCN 2014	Chemoterapia : cisplatyna z fluorouracilem; okasliplatyna i fluorouracil; paklitaxel i karboplatyna; cisplatyna z paklitakselem lub docetakselem; irinotekan + cisplatyna docetaxel + paklitaxel + fluoropirimina ramucirumab + paklitaxel Dopuszcza się stosowanie paklitakselu w monoterpii w I i II linii leczenia (kategoria dowodów 2A).

#### 3.1. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach stowarzyszeń lub agencji HTA nie zidentyfikowano rekomendacji finansowych dotyczących stosowania paklitakselu w rozważanym wskazaniu.

## 4. Analiza kliniczna

### 4.1. Metodologia analizy klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (16 lipca 2014r.) W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa badanie kliniczne dla wskazania rak przełyku.

Wyszukiwane hasła: - cancer esophagus, Esophageal Neoplasms, Paclitaxel

Tabela.8 Kryteria selekcji badań.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z nowotworami przełyku	brak
Interwencja	Paklitaksel	brak
Komparatory	dowolne	brak
Kryteria końcowe	Współczynnik odpowiedzi, przeżycie całkowite, czas trwania leczenia, inne	brak
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania prospektywne, badania retrospektywne, serie przypadków	brak
Inne kryteria	brak	brak

### 4.2. Wyniki analizy klinicznej

Badania - analiza kliniczna raka przełyku

#### Badania kliniczne - analiza kliniczna raka przełyku

Van Hagen 2012	
Typ badania: badanie kliniczne z randomizacją, zaślepienie – brak danych, badanie 3 fazy Ocena leczenia za pomocą chemioradioterapii z zabiegiem chirurgicznym (RC) z samym zabiegiem chirurgicznym (C).	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia: Do badania kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem histologicznym: -rakiem płaskonabłonkowym -gruczolakorakiem - duże niezróżnicowane komórki raka umiejscowione w obrębie przełyku. Wielkość guza minimum 3 cm poniżej górnego zwieracza przełyku. Maksymalna wielkość guza nie może przekraczać 8x5cm. Pacjenci z guzami w stadium klinicznym T1N1 lub T2-3N0-1 bez klinicznych objawów przerzutów(M0) wg UICC.	Kryteria wykluczenia: Pacjenci z równocześnie występującymi nowotworami w obrębie żołądka. Wcześniejsza historia nowotworowa, wcześniejsza chemo- i radioterapia.

<p>Wiek pacjentów: 18-75 lat z oceną stanu wg klasyfikacji WHO 2 lub niższej.)</p> <p>Spadek masy ciała 10% lub mniej.</p> <p>Prawidłowa funkcja nerek, układu krwiotwórczego, wątroby i płuc.</p> <p>Podpisanie świadomej zgody pacjenta.</p>	
<b>Metodyka badania</b>	
<b>liczba osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</b>	2 osoby wycofały pisemna zgodę
<b>Miejsce badania</b>	Wieloośrodkowe , Holandia
<b>Okres obserwacji</b>	5 lat
<b>Źródła finansowania badania / konflikt interesów</b>	Funded by the Dutch Cancer Foundation (KWF Kankerbestrijding); Netherlands Trial Register number, NTR487)
<b>Liczba pacjentów</b>	368 (178 chemioradioterapia + zabieg chirurgiczny, 188 zabieg chirurgiczny)
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)</b>	<p>Główny punkty końcowy: przeżycie całkowite</p> <p>Pozostałe wyniki – wtórne punkty końcowe.</p> <p>Mediana całkowitego przeżycia po 22 miesiącach w grupie RC i po 16 miesiącach w grupie Ch;</p> <p>Czas przeżycia był liczony od momentu randomizacji do śmierci.</p>
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczba osób	368
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	Od 18 do 75 lat (mediana wieku = 60 lat)
Wcześniejsze/aktualne leczenie	Podawanie deksametazonu, klemastyny, ranitydyny i standardowych środków przeciwwymiotnych.
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	<p>W dniach 1,8,15,22,29 podanie dożylnie:</p> <p>2 mg/mililitr/minutę karboplatyna</p> <p>i 50mg paklitakselu na m2 powierzchni ciała.</p> <p>Radioterapia: całkowita dawka promieniowania 41,4 Gy w 23 dawkach po 1,8; 5 dawek na tydzień od pierwszego dnia cyklu chemioterapii.</p> <p>Zabieg chirurgiczny:</p> <p>w grupie z radiochemioterapią (CH) w jak najkrótszym czasie po zakończeniu chemioterapii (w ciągu 4-6 tygodni).</p> <p>Pacjenci z grupy chirurgicznej (C) poddawano zabiegowi najszybciej po przydzieleniu do tej grupy. W obu grupach operacja przeprowadzana była wg jednego schematu.</p>
Komparator	Zabieg chirurgiczny
Okres obserwacji	W ciągu pierwszego roku po zakończeniu leczenia kontrola co 3 miesiące. W drugim roku kontrola co 6 miesięcy. Następnie raz w roku aż do 5 lat po leczeniu.
<b>Wyniki</b>	

Większość pacjentów (275 z 366 [75%]) miało gruczolakoraka, 23% rak płaskonabłonkowy (84 z 366), 7-2%- komórki raka niezróżnicowanego (7 z 366, [2%]). W obu grupach średnia długość guza wynosiła 4 cm. Większość guzów zlokalizowane były w dystalnej części przełyku (211 z 366 pacjentów [58%]) i w obrębie połączenia żołądkowo-jelitowego (88/366 [24%])

Łącznie 162 pacjentów (91%) otrzymało pełny tryb leczenia chemioterapeutycznego i 164 (92%) pełną dawkę radioterapii. Dwóch pacjentów otrzymało wyższą dawkę radioterapii (45,0 i 54,0 Gy). Najczęstszą przyczyną nie ukończenia pełnej chemioterapii była niewystarczająca liczba płytek krwi. Pozostałe inne działania toksyczne niehematologiczne stopnia 3 i 4 wystąpiły u mniej niż 13% pacjentów.

U 12 z 171 pacjentów (7%) grupy CH zaobserwowano działanie hematotoksyczne 3 i 4 stopnia i gorączkę neutropeniczną (1 pacjent). Jedna osoba zmarła przed operacją chirurgiczną najprawdopodobniej na skutek perforacji przełyku połączonego z silnym krwawieniem. Najczęstsze nie hematologiczne efekty toksyczne to: anoreksja 5% i zmęczenie 3%.

W grupie CH poddano zabiegowi chirurgicznemu 168 (94%) pacjentów, w grupie C 186 (99%) (P=0,01). Nie przeprowadzono zabiegu na wniosek pacjenta (2 pacjentów w grupie CH) lub w wyniku progresji choroby w trakcie leczenia (7 osób w grupie CH i 1 w C), rozpoznania drugiego nowotworu (1 pacjent w grupie C) i śmierci pacjenta z powodu toksyczności chemioterapii (1 przypadek).

Średni czas między zakończoną chemioterapią a zabiegiem chirurgicznym wyniósł 6,6 tygodnia (zakres 5,7 do 7,9). U 7 pacjentów z grupy CH nie można było przeprowadzić zabiegu chirurgicznego (4%) ze względu na nieoperacyjny charakter zmiany nowotworowej w porównaniu do 25 pacjentów z grupy C (13%; P=0,002).

Nie zaobserwowano znaczących różnic w zakresie powikłań pomiędzy badanymi grupami.

W obu grupach 4% pacjentów zmarło w szpitalu (P=0,7). W grupie CH zmarło 2% pacjentów w ciągu 30 dni po zabiegu chirurgicznym w porównaniu do 3% w grupie C (P=0,85).

Całkowita resekcja guza R0 została zaobserwowana u 148 z 161 pacjentów (92%) w grupie RC w porównaniu do 111 z 161 (69%) pacjentów z grupy C (P<0,001). Całkowita patologiczna odpowiedź wystąpiła u 47 z 161 pacjentów (29%) w grupie RC. W grupie C całkowita patologiczna odpowiedź została zaobserwowana u 28 z 121 pacjentów z gruczolakorakiem (23%) w porównaniu do 18 z 37 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (49%) (p=0,008).

W grupie CH średnio wycięto 15 węzłów chłonnych w porównaniu do grupy C – 18 (P=0,77). Jeden lub więcej węzłów chłonnych z wynikiem pozytywnym w próbce stwierdzono u 50 chorych (31%) w grupie CH w porównaniu do 120 pacjentów (75%) w grupie C (P<0,001).

#### Przeżywalność

Średni czas obserwacji dla pacjentów którzy przeżyli wynosi 45,4 miesiąca (zakres 25,5 do 80,9). Spośród 61 pacjentów z grupy CH którzy zmarli po zakończeniu leczenia 52 (85%) zmarło w wyniku nawrotu raka, 9 (15%) z innych przyczyn (2 – sepsa, 2 – niewydolność serca, 2 - niewydolność oddechowa, 1 – niewydolność nerek, 1 – drugi guz pierwotny, 1 - po operacji trwałej przetoki przełyku). Spośród 83 pacjentów grupy C 78 (94%) zmarło po zakończeniu okresu obserwacji 78 (94%) w wyniku nawrotu raka, 4 (5%) z innych przyczyn (2 – niewydolność serca, 1 – niewydolność oddechowa, 1 – zdarzenie zakrzepowo żylny) 1 osoba zmarła z nieznaną przyczyną (P=0,14).

Średnie przeżycie wolne od choroby dla grupy CH nie została osiągnięta, dla grupy C wyniosła 24,2 miesiące (HR, 0,498, 95% [CI], 0,357 do 0,693, p <0,001). Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem wykazała że średni całkowity czas przeżycia pacjentów wynosi 49,4 miesiące w grupie CH w porównaniu do 24 miesięcy w grupie C (P=0,003 log-rank test; hazard ratio, 0,657; 95% CI, 0,495 to 0,871)

Ogólny wskaźnik przeżycia po 1, 2, 3, 5 lat wynosił odpowiednio 82%, 67%, 58% i 47% w grupie CH, w porównaniu do 70%, 50%, 44% i 34% w grupie C

#### Wnioski

Badanie wskazało na skuteczność leczenia chemioterapeutycznego wraz z leczeniem chirurgicznym. Przeżycie ogólne a także średnie przeżycie wolne od choroby w grupie CH jest dłuższe niż w grupie C. Leczenie CH wiąże się z niską częstotliwością występowania poważnych efektów toksycznych. Leczenie przedoperacyjne za pomocą radiochemioterapii skutkuje 34% mniejszym ryzykiem zgonu w trakcie 5 letniego okresu obserwacji (HR 0,657)

Chemioterapia przedoperacyjna poprawiła przeżywalność pacjentów z rakiem przełyku i rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego. Wysoka częstość występowania wydarzeń pooperacyjnych w obu badanych grupach nie prowadzi do zwiększonej śmiertelności pooperacyjnej która była niska i podobna w obu grupach. Całkowita remisja w guzach pierwotnych i węzłach chłonnych była lepsza w przypadku grupy z zastosowaną chemioradioterapią. Chemioradioterapia przedoperacyjna jest równie korzystna dla pacjentów z gruczolakorakiem jak i z rakiem płaskonabłonkowym. Radioterapia z równoczesną chemioterapią karboplatyna i paklitaksel jest bezpieczna i prowadzi do znaczącego wzrostu przeżycia u chorych na raka przełyku.

<b>Hironaka 2013</b>	
<p>Typ badania: prospektywne, badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepienie, badanie 3 fazy, open-label</p> <p>Porównanie leczenia irynotekaniem z paklitakselu u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka bez przerzutów do otrzewnej po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii obejmującej podanie fluoropirymidyny z platyną</p> <p>Głównym punktem końcowym była ocena przeżycia całkowitego (OS), a wtórne punkty końcowe były przeżycia wolny od progresji (PFS), odsetek odpowiedzi, działania niepożądane, a odsetek pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię trzeciej linii.</p>	
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
<p>Kryteria włączenia: Pacjencie w wieku od 20 do 75 lat z histologicznie potwierdzonym przerzutowym lub nawracającym gruczolakorakiem żołądka. Stan sprawności od 0 do 2 wg ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group), potwierdzona progresja choroby za pomocą badania tomografii komputerowej (CT), endoskopii lub innej techniki obrazowania w czasie lub w ciągu 1 miesiąca od ostatniej dawki chemioterapii pierwszego rzutu z fluoropirymidyną z platyną; bez wcześniejszej chemioterapii za pomocą taksanów lub irynotekanu; bez poważnych przerzutów do otrzewnej. Ciężkie przerzuty do otrzewnej określono jako niedrożność.</p> <p>W przypadku leczenia leczeniem adiuwantowym lub chemioterapią przedoperacyjną obejmującej fluoropirymidyną z platyną, pacjentów z progresją choroby w czasie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia poddawano kwalifikowaniu do badania. Odpowiednie wyniki badań diagnostycznych szpiku kostnego, wątroby i nerek były wymagane.</p>	
<b>Metodyka badania</b>	
<b>liczba osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</b>	<p>Paklitaksel / Irynotekan</p> <p>Wycofano interwencji n=108 / n=110</p> <p>progresji choroby n=93 / n=96</p> <p>zdarzenie niepożądane: n=6 / n=10</p> <p>wycofana zgoda: n=5 / n=2</p> <p>śmierć n=1 / n=1</p> <p>inny powód n=1 / n=1</p> <p>utrata w follow-up: n=2 / -</p>
<b>Miejsce badania</b>	Wieloośrodkowe (37 ośrodków), Japonia
<b>Liczba pacjentów</b>	<p>Paklitaksel otrzymało 108 pacjentów (przydzielono do ramienia 111 pacjentów)</p> <p>Irnotekan otrzymało 110 (przydzielono do ramienia 112 pacjentów)</p>
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)</b>	<p>Główny punkty końcowy: przeżycie całkowite(OS)</p> <p>wtórne punkty końcowe: czas przeżycia wolny od progresji (PFS), odsetek odpowiedzi, działania niepożądane, odsetek pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię w trzeciej linii</p>
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczba osób	223
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	<p>Kobiety średnia 65,5 [37-75]</p> <p>Mężczyźni średnia 65 [38-75]</p>
Wcześniejsze/aktualne leczenie	<p>I linia leczenia rzutu: S-1 z cisplatyną (88,6%),</p> <p>Kapecytabina z cisplatyną +/- anty-receptor naskórkowego czynnika wzrostu lub przeciwciał anty czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (9,6%) i S-1 z oksaliplatyną (1,8%).</p>
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	

Interwencja	Premedykacja: podawano blokery receptora histaminy –1 i 2, i deksametazon 30minut przed podaniem paklitakselu.
Komparator	Irynotekan (150mg/m <sup>2</sup> ) podawano dożylnie w dniach: 1, 15 i co 4 tygodnie. Dopuszczano zmniejszenie dawki. Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, wystąpienia ciężkiej toksyczności lub odmowy pacjenta.
<b>Wyniki</b>	
<p>Mediana obserwacji: 11,5 (1- 46) w grupie z paklitakselem i 4,5 (1 - 39) w grupie z irynotekaniem. Przyczyny przerwania leczenia: postęp choroby (86,7%), zdarzenia niepożądane (7,3%), wycofanie zgody (3,2%) i inne przyczyny (2,8%).</p> <p>Odsetek pacjentów, u których leczenie przzerwano z powodu toksyczności wynosiła 5,6% w grupie z paklitakselem i 9,1% w irynotekaniem grupy.</p> <p>Trzecia linia chemioterapii podawana była u 97 pacjentów (89,8%) w grupie z paklitakselem i 80 pacjentów (72,1%) w grupie z irynotekaniem (P 0.001). Z grupy paklitakselu, oraz trzeciej linii chemioterapii zawierający Irinotekan zastosowano u 81 (75,0%), a w grupie irynotekanu, schemat zawierające taksan użyto 67 pacjentów (60,4%). Włącznie późniejszymi liniami, 87 pacjentów (80,6%) w paklitakselu grupa otrzymała irinotekan, a 75 pacjentów (67,6%) w grupie otrzymującej irynotekanu paklitakselu.</p> <p>W sierpniu 2011, po średnim okresie obserwacji wynoszącym 17,6 miesięcy zmarło 203 pacjentów (92,7%). Dla głównego punktu końcowego OS nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy między grupami z paklitakselem i irynotekaniem (HR 1,13, 95% CI, 0,86 do 1,49; dwustronny P0.38). Mediana OS wynosiła 9,5 miesiąca (95% CI, 8,4 do 10,7) w grupie z paklitakselem i 8,4 miesiąca (95% CI, 7,6 do 9,8) w grupie z irynotekaniem. Mediana PFS wynosiła 3,6 miesiąca (95% CI, od 3,3 do 3,8) w grupie paklitakselu i 2,3 miesiąca (95% CI, od 2,2 do 3,1) w irynotekaniem grupy. Różnica ta nie była istotna statystycznie (HR 1,14, 95% CI, 0,88 do 1,49; dwustronny P0.33).</p> <p>Risk Ratio wyniósł 20.9% (19 z 91 pacjentów) w grupie z paklitakselem 13.6% (12 z 88) w grupie z irynotekaniem (test Fishera P 0,24).</p> <p>Chociaż leczenie paklitakselem łączy się z lekką przewagą w OS w prawie wszystkich grupach nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych.</p>	
<b>Wnioski</b>	
<p>Według autorów, jest to pierwsze randomizowane badanie III fazy porównujące zastosowanie paklitakselu i irynotekanu w chemioterapii drugiego rzutu zaawansowanego raka żołądka. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między paklitakselem i irinotekaniem dla głównego punktu końcowego lub innych parametrów ocenianych w tym badaniu, w tym PFS i RR. Aktywność i tolerancja paklitakselu i irynotekanu były porównywalne w leczeniu drugiego rzutu zaawansowanego raka żołądka.</p> <p><u>Uwaga analityka AOTM:</u></p> <p><u>Pozytywna rekomendacja NCCN 2014.1 dotycząca leczenia nowotworów w obrębie przełyku powołuje się MIĘDZY INNYMI na powyższe badanie. Badanie Hironaka 2013 dotyczy raka żołądka, nie zawiera informacji dotyczących liczby pacjentów którzy mieli najprawdopodobniej nowotwór obejmujący swym zasięgiem połączenie przełykowo-żołądkowe a także wyszczególnionych wyników dla tej populacji.</u></p>	

Ilson 2007

Celem badania była ocena skuteczności podawania paklitakselu w zaawansowanym rak przełyku.

Pacjenci z rozpoznaniem zaawansowanym rakiem przełyku (n=102) byli leczeni paklitakselem w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> co tydzień w 1-godzinym wlewie. Jeden cykl leczenia trwał 4 tygodnie. Dziewięćdziesiąt pięć pacjentów miało ocenianą toksyczność, 86 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej dwa cykle terapii byli oceniani do oszacowania odpowiedzi na leczenie. Gruczolakoraka miało 66 pacjentów (66%), 65 pacjentów (68%) nie miał uprzednio podawanej chemioterapii.

Mediana wyniosła 3 cykle (zakres 1-11). Częściowe odpowiedzi (PRS) zaobserwowano u 11 pacjentów [13%, 95% przedział ufności (CI) 6% do 20%]. U pacjentów bez chemioterapii PRS zaobserwowano u 10 pacjentów (15%, 95% CI: 6% do 24%), o podobnej reakcji gruczolakoraka (8/50, 16%) i raka płaskokomórkowego (2/15, 13%). Ograniczona odpowiedź została zaobserwowana u pacjentów przed chemioterapią (1/21, 5%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 172 dni. Mediana przeżycia wyniosła 274 dni. Leczenie było dobrze tolerowane z minimalną hematologicznych lub toksyczności stopnia 3 lub 4.

Tygodniowe podawanie paklitakselu (co tydzień przez 4 tygodnie = 1 cykl) ma ograniczoną aktywność w leczeniu raku przełyku. Mediana przeżycia, słaba aktywność i tolerancja leczenia wskazują, że podawany schemat paklitakselu może być opcją u pacjentów nie tolerujących schematów chemioterapii.

Ogółem podano 1312 dawek 95 pacjentom. Średnio liczba cykli wyniosła trzy (zakres 1-11). Zmniejszenie dawki z powodu toksyczności dotyczy siedmiu pacjentów (7%). Najczęstszą przyczyną zmniejszenia dawki była toksyczność neurologiczna (trzech pacjentów, 3%), a następnie każdy z dwóch pacjentów biegunki (2%) i neutropenii (2%).

Ajani 2008

Celem badania była ocena skuteczności leczenia raka nieoperacyjnego w obrębie przełyku.

Głównym punktem końcowym było osiągnięcie 77,5% w 1-letnim okresie przeżycia (wyższy wynik w stosunku do 66% Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 9405). Pacjenci z nieoperacyjnym rakiem w obrębie przełyku losowo byli przydzielani do 2 grup:

- otrzymującej do indukcji fluorouracyl, cisplatynę i paklitaksel, a następnie fluorouracyl z paklitaksem z 50,4 Gy promieniowania (ramię A) [fluorouracyl 700 mg/m<sup>2</sup>/24, od 1 do 5 dnia, cisplatyna 15 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1 do 5, i paklitaksel 200 mg/m<sup>2</sup> jako 24-godzinnym wlewie dnia 1. Podczas promieniowania pacjenci otrzymywali fluorouracyl 300 mg/m<sup>2</sup> w ciągłej infuzji przez 96 godzin (od poniedziałku rano, a kończąc w piątek podczas każdego z 5 tygodni radioterapii) i paklitaksel 50 mg/m<sup>2</sup> w ciągu 3 godzin w poniedziałki gdy przeprowadzano radioterapię];

- indukcji paklitaksem z cisplatyną, a następnie ten sam schemat chemioterapii z 50,4 Gy promieniowania (ramię B). [175 paklitaksel mg/m<sup>2</sup> przez 3 godziny, następnie cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu. Podczas promieniowania pacjenci przyjmowali cisplatynę 30 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 8, 15, 22, 29, i 36 i paklitaksel 60 mg/m<sup>2</sup> w postaci ciągłego wlewu ponad 96 godzin w dniach 1, 8, 15, 22, 29, i 36].

Po zakończeniu leczenia pacjenci przechodzili kontrole co 4 miesiące w 1 roku, przez pozostałe dwa lata obserwacji dokonywano co 6 miesięcy i w późniejszym czasie raz w roku. Oceniano także bezpieczeństwo i przeżycie.

Łącznie 84 pacjentów zostało losowo przydzielonych (ramię A, n=41; Ramię B, n=43). Średnia czasu przeżycia wynosiła 28,7 miesięcy dla pacjentów w ramieniu A i 14,9 miesięcy dla pacjentów co nie spełnia wytyczonego progu 77,5%. Dwuletnie przeżycie wynosiło 56% w ramieniu A i 37% dla ramienia B.

Często obserwowane zdarzenia niepożądane stopnia 3 (ramię A 54%, ramię B 43%) i 4 (ramię A 27%, ramię B 40%) toksyczności. Zgon związany z leczeniem wystąpił u 3% pacjentów w ramieniu A i 6% w ramieniu B.

Obie grupy badane charakteryzowały się wysoką zachorowalnością. W badaniu nie osiągnięto założonego progu 1-letniego przeżycia jako punktu końcowego.

W ciągu 1 roku, 76 % pacjentów w ramieniu A (terapii opartej na fluorouracylu) i 69 % pacjentów w ramieniu B (nie fluorouracyl) przeżyło. W 2 roku obserwacji przeżyło 56 % pacjentów w ramieniu A i 37 % chorych w ramieniu B. Średni czas przeżycia pacjentów wynosił 29 miesięcy (95% CI, od 18 miesięcy) w ramieniu A i 15 miesięcy (95% CI: 12 do 26 miesięcy) w ramieniu B. Średnia czasu przeżycia historyczne arm12 (50,4 Gy z fluorouracyl z cisplatyną w RTOG 9405) wynosił 19 miesięcy (95% CI, od 15 do 25 miesięcy). Ani w przypadku grupy A (P 0,103), ani grupy B (P 0,165) nie wykazano statystycznie istotnej poprawy przeżycia całkowitego w stosunku do ramienia 50,4 - Gy RTOG 9405.

Mediana czasu obserwacji wynosi 34 miesięcy dla 16 pacjentów z grupy A i 39 miesięcy dla ośmiu pacjentów żywych w ramieniu B.

Żadna z grup nie spełniła pierwszego punktu końcowego. W obu grupach zaobserwowano niedopuszczalny wysoki poziom zachorowalności. Obecnie trwają badania nad efektem równoczesnego stosowania czynnika biologicznego w radio i chemioterapii u pacjentów z rakiem przełyku. Dalsze badania powinny wyjaśnić molekularne i genetyczne podłoże raka przełyku w celu ulepszenia terapii indywidualnej.

Kato 2011

Celem badania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa w cotygodniowym podawaniu paklitakselu u pacjentów z zaawansowanym lub nawracającym rakiem przełyku. Jest to badanie II fazy, wielośrodkowe przeprowadzone w Japonii. Średnia wieku pacjentów wyniosła 65 [47-76].

Pacjentów (n=53) z nawracającymi lub zaawansowany rakiem przełyku, którzy wcześniej otrzymali leczenie opierające się na podaniu platyny w ramach chemioterapii podano paklitaksel w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> raz na tydzień przez 1-godzinną wlew w dniach 1, 8, 15, 22, 29 i 36 cyklu 49-dniowego. Pięćdziesiąt dwa

pacjenci byli oceniani pod względem skuteczności i 53 dla bezpieczeństwa. Większość pacjentów (52/53) miała raka płaskokomórkowego i jeden miał gruczolakoraka.

Mediana cykli wynosiła 2 (zakres 1-8). Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 44,2% (23/52, 95% (CI) 30,5, 58,7%), a 4 chorych (7,7%) uzyskało pełną odpowiedź. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 4,8 miesiący, a mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 10,4 miesiący.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 to neutropenia (52,8%), leukopenia (45,3%), brak łaknienia (9,4%), zmęczenia (9,4%). Zdarzenia niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 34,0% pacjentów i redukcji dawki w 43,4%. Nie było zgonów związanych z leczeniem.

Podawanie w schemacie cotygodniowym paklitakselu wykazało skuteczność tej terapii. Poziom toksyczność jest akceptowalna u pacjentów z zaawansowanym lub nawracającym rakiem przełyku.

### 4.3. Bezpieczeństwo

W badaniu Van Hagen 2012 do działań niepożądanych występujących u pacjentów poddanych chemioterapii z użyciem karboplatyny i paklitakselu w leczeniu raka przełyku zaobserwowano: jadłowstręt 51 (30%), łysienie 25 (15%), zaparcia 47 (27%), biegunka 30 (18%), perforacja przełyku 1 (1%), zapalenie przełyku 32 (19%), zmęczenie 115 (67%), nudności 91 (53%), efekty neurotoksyczne 25 (15%), wymiotów 43 (25%), leukopenia 103 (60%), neutropenia 16 (9%), małopłytkowość 92 (54%).

W badaniu Ajani 2008 najczęstszym działaniem niepożądanym była mielotoksyczność (38% ramie A i 69% w ramieniu B), gorączka neutropeniczna u 22% w ramieniu A i 17% w ramieniu B.

W badaniu Hironaka 2013 dotyczącego stosowania paklitakselu w raku żołądka (w porównaniu do stosowania irynotekanu) najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi klasy 3 lub 4 były leukopenia (20,4%), neutropenia (28,7%) i niedokrwistość (21,3%) w grupy z paklitaksem. Leukopenia (19,1%), neutropenia (39,1%), niedokrwistość (30,0%), brak łaknienia (17,3%) i hiponatremii (15,5%) była w grupie stosującej irynotekan. W grupie paklitakselu obserwowano neuropatię czuciową 3. lub 4. stopnia (tylko 7,4%). Stopień 3 lub 4 neutropenii był bardziej rozpowszechniony w grupie irynotekanu (9,1%) niż w grupie paklitakselu (2,8%). Trzy (2,7%) i cztery zgony (3,6%) wynikające z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 30 dni wystąpiły odpowiednio po ostatnim podaniu paklitakselu i irynotekanu. W grupy irynotekanu zgon związany z leczeniem (potwierdzony przez niezależny komitet monitorujący bezpieczeństwo danych) zaobserwowano u dwóch pacjentów (1,8%). Przyczyny śmierci obejmowały poważne zapalenie płuc u jednego pacjenta i perforację żołądka u pozostałych.

Badanie Ilson 2007 dotyczy zastosowania paklitakselu w 4 tygodniowym cyklu w którym co tydzień podawana jest nowa dawka leku w leczeniu nowotworów przełyku. Większość działań niepożądanych było 1 i 2 stopnia. Do rzadko występujących efektów toksycznych w skali 3 i 4 należały: astenia (3 pacjentów, 3%), nudności (n=2, 2%). Neurologiczna toksyczność dowolnego stopnia zaobserwowana została u 42 pacjentów (44%), głównie były to 1 (29 pacjentów, 30%) i 2 stopnia (10 pacjentów, 11%). Toksyczność neurologiczna stopnia 3. Zaobserwowana została u trzech pacjentów (3%). Toksyczność dla układu mięśniowo-szkieletowego, w tym bóle mięśni (7%) i bóle stawów (10%), było r niezbyt częste i w stopniu 1 u większości pacjentów.

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 2 pacjentów (2%). Toksyczność hematologiczna z 3 lub 4 stopniem neutropenii wystąpiła u pacjentów (5%). Posocznica neutropeniczna wystąpiła tylko u jednego pacjenta (1%), co doprowadziło do jedyne go zgonu. Małopłytkowość wystąpiła u jednego pacjenta z małopłytkowością w stopniu 4. (1%). Działania niepożądane związane z leczeniem prowadzącym do hospitalizacji wystąpiły u 12 chorych (13%), najczęściej z powodu gorączki, zapalenia płuc lub posocznicy (5 pacjentów, 5%) lub leczenia ciężkich niedokrwistości (2 pacjentów, 2%). Inne przyczyny hospitalizacji to odwodnienie (2 pacjentów), 1 pacjent z ciężką alergią na paklitaksel, neuropatią i dusznością. Siedmiu pacjentów usunięto z badania z powodu wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (7%), najczęściej neuropatii (3 pacjentów) i alergii na paklitaksel (2 pacjentów). Jeden pacjent zmarł z powodu neutropenii z posocznicą.

Badanie Kato 2011 opisuje jako najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4: neutropenie (52,8%), leukopenie (45,3%), brak łaknienia (9,4%), zmęczenie (9,4%). Zdarzenia niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 34,0% pacjentów i redukcji dawki w 43,4%. Nie było zgonów związanych z leczeniem.



Tabela 9 Działania niepożądane paklitakselu na podstawie CHPL

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (głównie zakażenia układu moczowego oraz górnych dróg oddechowych) włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci		Wstrząs septyczny	Zapalenie płuc, zapalenie otrzewnej, posocznica	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, krwawienie			Gorączka neutropeniczna	Ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia układu immunologicznego	Łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka)		Ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioworuchowy, zaburzenia oddychania, uogólniona pokrzywka, dreszcze i bóle pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, bóle kończyn, obfite pocenie się oraz nadciśnienie)	reakcje anafilaktyczne	wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne:					Splątanie

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego:	neurotoksyczność (głównie: neuropatia obwodowa)			neuropatia ruchowa (osłabienie w części dystalnej kończyn)	napady drgawek typu <i>grand mal</i> , neuropatia autonomiczna (prowadząca do niedrożności porażennej jelit i hipotonii ortostatycznej), encefalopatia, napady drgawkowe, zawroty głowy, ataksja, ból głowy
Zaburzenia oka:					zaburzenia nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (mroczki iskrzące), zwłaszcza u pacjentów leczonych dawkami leku większymi niż zalecane
Zaburzenia ucha i błędnika					utrata słuchu, ototoksyczność, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca:		bradykardia	zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym serca		migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie tętnicze		zakrzepica, nadciśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył		Wstrząs

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				niewydolność oddechowa, zator płucny, zwłóknienie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, duszność, naciek opłucnej	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych			niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki	zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii (ang. neutropenic colitis), wodobrzusze, zapalenie przełyku, zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obu przypadkach zgłoszono przypadki zgonu)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	łyseń	przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry		świąd, wysypka, rumień	zespół Stevensa i Johnsona, martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokci od łożyska (pacjenci w trakcie leczenia powinni stosować przeciwsłoneczny krem ochronny do rąk oraz stóp)

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	ból stawów i mięśni				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	reakcje w miejscu podania (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w sporadycznych przypadkach wynacznienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry)			gorączka, odwodnienie, osłabienie, obrzęki i złe samopoczucie	
Badania diagnostyczne:		znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i fosfatazy zasadowej	znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny		zwiększenie stężenia kreatyniny

## 5. Analiza ekonomiczna

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce leku paklitaksel w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym przełyku (C15). Analizę wykonano na podstawie badania Kato 2011 i Van Hagen 2012.

### Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-konsekwencji dla współczynnika 1-rocznego OS.

### Perspektywa

Analizę podstawową wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

### Horyzont czasowy

Czas trwania terapii w badaniu Kato 2011 wyniósł około 98 dni ( 2 cykle po 49 dni, w każdym cyklu 6 razy podawano paklitaksel we wlewie dożylnym) Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 4,8 miesiący, a mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 10,4 miesiący.

### Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

### Koszty

W analizie uwzględniono kosztów bezpośrednie medycznych obejmujące jedynie koszty leków.

Nie zidentyfikowano w analizie kosztów bezpośrednich niemedycznych, a także nie uwzględniono: kosztów pośrednich (kosztów utraconej produktywności), kosztów nieróżniących (kosztów terapii objawowej i zachowawczej oraz kosztów związanych z terapią cisplatyną i radioterapią).

### Model

W analizie przyjęto założenie, że dawkowanie będzie zgodne z dawkowaniem przyjętym na potrzeby badania Kato 2011.

Średnią powierzchnię ciała dorosłego pacjenta przyjęto arbitralnie na podstawie piśmiennictwa.

Cena leku za 1 mg substancji na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014r. (Tabela 15)

Tabela 10 Założenia analizy ekonomicznej

ZAŁOŻENIA	Wg badania Kato 2011	Wg badania Van Hagen 2012
Dawka dzienna (mg/m <sup>2</sup> )	100	50
Liczba podań na cykl	6	5
Liczba cykli	2	1
Zużycie leku w ciągu 1 cyklu (mg/m <sup>2</sup> )	1074	250
Powierzchnia ciała osoby dorosłej (m <sup>2</sup> )	1,79*	1,79*
Średnie zużycie leku w terapii 1 pacjenta (mg)	2148	447,5
Średni koszt za mg leku (PLN)	1,56	1,56

\*powierzchnia ciała została przyjęta na poziomie 1,79 m<sup>2</sup> na podstawie publikacji Sacco JJ, MacBeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: A multicentre retrospective study PLoS ONE. 2010; 5(1)

## 5.1. Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-konsekwencji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11 Analiza kosztów-konsekwencji

Analiza kosztów-konsekwencji	Wg badania Kato 2011	Wg badania Van Hagen 2012
KOSZTY:		
Koszt terapii 1 pacjenta (PLN)	3350,88	698,10
EFEKTY:		
Mediana OS overall survival	10.4 ms (95% CI:7.8, 14.2 ms)	49,4 ms względem samego zabiegu chirurgicznego 24,0 (HR, 0.657; 95% CI, 0.495 to 0.871; P= 0.003

## 5.2. Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy kosztów-konsekwencji jest mała liczba wiarygodnych źródeł danych oceniających skuteczność leczenia paklitakselu w porównaniu z komparatorami.

Dawkowanie uwzględnione w analizie przyjęto na podstawie badania Kato 2011 i badania Van Hagen 2012. Należy nadmienić, że ChPL nie podaje dawkowania dla ocenianego wskazania (*off-label*). W badaniach opisanych w części Analiza Kliniczna stosowanie paklitakselu miało miejsce w różnych dawkach w zależności od badania.

Z uwagi na brak danych medycznych dotyczących poszczególnych pacjentów, powierzchnię ciała przyjęto na podstawie średniej dla dorosłego człowieka, przy czym należy mieć na uwadze, że piśmiennictwo rozróżnia wartość współczynnika w zależności od płci.

Do obliczeń kosztu jednego miligrama substancji czynnej wykorzystano średnią cenę hurtową brutto na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r., z uwagi na brak danych wskazujących na realny koszt zakupu leków jaki ponoszą szpitale.

Nie uwzględniono innych potencjalnych efektów zdrowotnych wynikających ze stosowania paklitakselu. Nie uwzględniono również kosztów podania. Powodem tak zdefiniowanej strategii analitycznej był brak wiarygodnych źródeł danych umożliwiających wykonanie obliczeń.

Należy mieć na uwadze że nie uwzględniono kosztów leczenia wspomagającego (m.in.: kosztów premedykacji), ze względu na nie przedstawienie dokładnych informacji na ten temat we włączonych do analizy badaniach.

Nie przeprowadzono analizy wrażliwości z uwagi na ogólne ograniczenia modelu.

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianych wskazaniach (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych dla rozpoznania wg ICD-10) odstąpiono od wykonania analizy.

## 6. Analiza wpływu na budżet

### 6.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

Ze względu na brak danych klinicznych, umożliwiających porównanie z jakąkolwiek inną opcją medyczną w leczeniu raków przełyku (odnalezione badania są badaniami jednoramiennymi, badanie Hironaka 2013 jest badaniem opisującym stosowanie paklitakselu w raku żołądka zostało opisane ze względu na powoływanie się na to badanie w rekomendacji NCCN 2014.1) odstąpiono od wykonania analizy dla tych substancji czynnych.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52), paklitaksel jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Lek dostępny jest **bezpłatnie**.

Nie otrzymano danych z Narodowego Funduszu zdrowia dotyczących liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią a także związanych z tym kosztów leku.

### 6.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Nie odnaleziono danych dotyczących refundacji w innych krajach paklitakselu we wskazaniu nowotwór złośliwy przełyku (C15).

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: C15, z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

Zlecenie z dnia 8 lipca 2014 roku przekazano pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLD-460-19199-120/DJ/14. W toku prac wystąpiono do eksperta klinicznego - Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, z prośbą o opinie dotyczącą ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań paklitakselu oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

#### Problem zdrowotny

Rozwój raka przełyku jest wieloetapowy. Pierwszym stadium jest wystąpienie hiperplazji komórek nabłonka, następnie dysplazji aż do wczesnego raka. Proces jest spowodowany zaburzeniami kontroli proliferacji i różnicowania a także apoptozy komórkowej (zaburzenia funkcji białek kodowanych przez geny supresorowe i onkogeny). Wczesne stadia raka przełyku przebiegają bezobjawowo i najczęściej są przypadkowo wykrywane w trakcie badań endoskopowych (Szczeklik 2005).

Do czynników ryzyka zaliczamy: palenie papierosów, alkohol, częste spożywanie bardzo gorących napojów, otyłość, niski status społeczny, refluks żołądkowo – przełykowy, rak głowy i szyi w wywiadzie, stan po radioterapii śródpiersia, achlazja, oparzenia substancjami żrącymi, zespół Plummera i Vinsona.

Podstawą rozpoznania raka przełyku jest wynik badania histologicznego wycinków pobranych w czasie endoskopii lub materiału komórkowego uzyskanego z ognisk przerzutowych.

Rak płaskonabłonkowy to najczęściej występujący typ histologiczny raka przełyku, zwykle umiejscowiony w środkowej części narządu.

Gruzołakorak przełyku, którego częstość występowania rośnie, na ogół dotyczy dystalnej części i rozwija się z metaplastycznego nabłonka gruczołowego (tzw. przełyku Barretta). U chorych z przerzutowym gruczołakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego należy dodatkowo ocenić ekspresję HER2, o ile możliwe jest leczenie trastuzumabem.

#### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 24 czerwca 2014 roku we wskazaniu C15 zarejestrowane zostały produkty zawierające substancje lecznicze: bleomycyn sulphate, cisplatinum, doxorubicinum, epirubicinum, fluorouracilum, irinotecanum, lanreotidum, mitomycinum, vinblastinum.

W opinii eksperta klinicznego w ramach terapii alternatywnych można zastosować: cisplatyna, fluorouracyl, epirubicyna, docetaksel (wymienione leki –najczęściej wielolekowe schematy).

#### Opis świadczenia

Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z interfazą i podziałem mitotycznym. Dodatkowo, paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy(ChPL).

#### Efektywność kliniczna

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 4 badania dotyczące rozpatrywanego wskazania. Dodatkowo opisano 1 badanie dotyczące raka żołądka na które powołuje się rekomendacja NCCN 2014.1.

W badaniu van Hagen 2012 włączono 368 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem przełyku. Badanie dotyczyło oceny skuteczności leczenia paklitakselem, karboplatiną i radioterapią po leczeniu operacyjnym. Średni czas między zakończoną chemioterapią a zabiegiem chirurgicznym wyniósł 6,6 tygodnia



(zakres 5,7 do 7,9). Nie zaobserwowano znaczących różnic w zakresie powikłań pomiędzy badanymi grupami.

Całkowita resekcja guza (R0) została zaobserwowana u 148 z 161 pacjentów (92%) w grupie z przeprowadzoną chemioradioterapią i zabiegiem chirurgicznym (RC) porównaniu do 111 z 161 (69%) pacjentów z grupy z samym zabiegiem chirurgicznym (C) ( $p < 0,001$ ). Całkowita patologiczna odpowiedź wystąpiła u 47 z 161 pacjentów (29%) w grupie RC. W grupie C całkowita patologiczna odpowiedź została zaobserwowana u 28 z 121 pacjentów z gruczolakorakiem (23%) w porównaniu do 18 z 37 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (49%) ( $p = 0,008$ ).

Średni czas obserwacji dla pacjentów, którzy przeżyli wynosi 45,4 miesiąca (zakres 25,5 - 80,9). Spośród 61 pacjentów z grupy z radiochemioterapią (CH) którzy zmarli po zakończeniu leczenia 52 (85%) zmarło w wyniku nawrotu raka, 9 (15%) z innych przyczyn (2 – sepsa, 2 – niewydolność serca, 2 - niewydolność oddechowa, 1 – niewydolność nerek, 1 – drugi guz pierwotny, 1 - po operacji trwałej przetoki przełyku. Spośród 83 pacjentów grupy C 78 (94%) zmarło po zakończeniu okresu obserwacji 78 (94%) w wyniku nawrotu raka, 4 (5%) z innych przyczyn (2 – niewydolność serca, 1 – niewydolność oddechowa, 1 – zdarzenie zakrzepowo żylne) 1 osoba zmarła z nieznaną przyczyną ( $p = 0,14$ ).

Średni czas przeżycia wolnego od choroby dla grupy CH nie zostało osiągnięta, dla grupy C wyniosła 24,2 miesiąca (HR = 0,498; 95%CI: 0,357 - 0,693 ,  $p < 0,001$ ). Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem wykazała, że średni całkowity czas przeżycia pacjentów wynosi 49,4 miesiąca w grupie CH w porównaniu do 24 miesięcy w grupie C ( $p = 0,003$ ; HR = 0,657; 95% CI: 0,495 - 0,871).

Ogólny wskaźnik przeżycia po 1, 2, 3, 5 latach wynosił odpowiednio 82%, 67%, 58% i 47% w grupie CH, w porównaniu do 70%, 50%, 44% i 34% w grupie C.

W badaniu Ajani 2008 stosowano 2 schematy w leczeniu raka przełyku, gdzie w obu podawano paklitaksel i cisplatynę z lub bez fluorouracylu. W obu grupach zaobserwowano niedopuszczalnie wysoki poziom zachorowalności i nie osiągnięto głównego punktu końcowego. Paklitaksel jest umiarkowanie aktywny i dobrze tolerowany.

#### Ilson 2007

Celem badania była ocena skuteczności podawania paklitakselu (Taxol) w zaawansowanym rak przełyku. Pacjenci z rozpoznaniem zaawansowanym rakiem przełyku ( $n = 102$ ) byli leczeni paklitaksellem w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> co tydzień w 1-godzinny wlew. Jeden cykl leczenia trwał 4 tygodnie. Dziewięćdziesiąt pięć pacjentów miało ocenianą toksyczność, 86 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej dwa cykle terapii byli oceniani do oszacowania odpowiedzi na leczenie. Gruczolakoraka miało 66 pacjentów (66%), 65 pacjentów (68%) nie miał uprzednio podawanej chemioterapii.

Mediana wyniosła 3 cykle (zakres 1-11). Częściowe odpowiedzi (PRs) zaobserwowano u 11 pacjentów [13%, 95% przedział ufności (CI) 6% do 20%]. U pacjentów bez chemioterapii PRs zaobserwowano u 10 pacjentów (15%, 95% CI: 6% do 24%), o podobnej reakcji gruczolakoraka (8/50, 16%) i raka płaskokomórkowego (2/15, 13%). Ograniczona odpowiedź została zaobserwowana u pacjentów przed chemioterapią (1/21, 5%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 172 dni. Mediana przeżycia wyniosła 274 dni. Leczenie było dobrze tolerowane z minimalną hematologicznych lub toksyczności stopnia 3 lub 4.

Tygodniowe podawanie paklitakselu (co tydzień przez 4 tygodnie = 1 cykl) ma ograniczoną aktywność w leczeniu raku przełyku. Mediana przeżycia, słaba aktywność i tolerancja leczenia wskazują, że podawany schemat paklitakselu może być opcją u pacjentów nie tolerujących schematów chemioterapii.

Ogółem podano 1312 dawek 95 pacjentom. Średnio liczba cykli wyniosła trzy (zakres 1-11). Zmniejszenie dawki z powodu toksyczności dotyczy siedmiu pacjentów (7%). Najczęstszą przyczyną zmniejszenia dawki była toksyczność neurologiczna (trzech pacjentów, 3%), a następnie każdy z dwóch pacjentów biegunki (2%) i neutropenii (2%).

#### Kato 2011

Celem badania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa w cotygodniowym podawaniu paklitakselu u pacjentów z zaawansowanym lub nawracającym rakiem przełyku. Jest to badanie II fazy, wielośrodkowe przeprowadzone w Japonii. Średnia wieku pacjentów wyniosła 65 [47-76].

Pacjentów ( $n = 53$ ) z nawracającymi lub zaawansowany rakiem przełyku, którzy wcześniej otrzymali leczenie opierające się na podaniu platyny w ramach chemioterapii podano paklitaksel w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> raz na tydzień przez 1-godzinny wlew w dniach 1, 8, 15, 22, 29 i 36 cyklu 49-dniowego. Pięćdziesiąt dwóch pacjentów było ocenianych pod względem skuteczności i 53 dla bezpieczeństwa. Większość pacjentów (52/53) miała raka płaskokomórkowego, jeden pacjent miał gruczolakoraka.

Mediana cykli wynosiła 2 (zakres 1-8). Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 44,2% (23/52, 95% (CI) 30,5, 58,7%), a 4 chorych (7,7%) uzyskało pełną odpowiedź. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 4,8 miesiący, a mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 10,4 miesiący.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 to neutropenia (52,8%), leukopenia (45,3%), brak łaknienia (9,4%), zmęczenia (9,4%). Zdarzenia niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 34,0% pacjentów i redukcji dawki w 43,4%. Nie było zgonów związanych z leczeniem.

Podawanie w schemacie cotygodniowym paklitakselu wykazało skuteczność tej terapii. Poziom toksyczność jest akceptowalna u pacjentów z zaawansowanym lub nawracającym rakiem przełyku.

Oceniane wskazania charakteryzują się rzadkością występowania, brak jest również wiarygodnych wysokiej jakości badań klinicznych pozwalających wnioskować o skuteczności paklitakselu w leczeniu nowotworu złośliwego piersiowej części przełyku.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zaliczamy: Zakażenia (głównie zakażenia układu moczowego oraz górnych dróg oddechowych) włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci, Zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, krwawienie, Łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka) ze strony układu immunologicznego, neurotoksyczność dla układu nerwowego (głównie: neuropatia obwodowa), zaburzenia serca (bradykardia), niedociśnienie tętnicze, zaburzenia ze strony żołądka i jelit (biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych), łysienie, ból stawów i mięśni, reakcje w miejscu podania (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w sporadycznych przypadkach wynaczynienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry).

Wnioski z badań klinicznych potwierdzają informacje zawarte w ChPI.

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

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych.

Ze względu na niską jakość odnalezionych badań przeprowadzono jedynie analizę kosztów-konsekwencji na podstawie dwóch badań. Na podstawie badania Van Hagen 2012 wyliczono koszt badania jednego pacjenta na kwotę 698,10zł co pozwala uzyskać średni czas przeżycia 49,4 miesiąca (w ramach leczenia paklitakselem stosowano dodatkowo radioterapię i leczenie chirurgiczne). Na podstawie badania Kato 2011 koszt terapii jednego pacjenta wynosi 3350,88zł co pozwala uzyskać średnią czasu przeżycia równą 10,4miesiąca.

Nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla rozpatrywanej technologii medycznej.

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

Ze względu na brak danych klinicznych, umożliwiających porównanie z jakąkolwiek inną opcją medyczną w leczeniu raków przełyku odstąpiono od wykonania analizy dla paklitakselu.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52), paklitaksel jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Lek dostępny jest bezpłatnie.

Nie otrzymano danych z Narodowego Funduszu zdrowia dotyczących liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią a także związanych z tym kosztów leku.

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie populacji i kosztów odstąpiono od wykonania analizy.

### **Rekomendacje kliniczne i refundacyjne**

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych zamieszczonych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 3 rekomendacje we wskazaniu rak przełyku: dwie rekomendacje europejskie (POU 2011, ESMO 2013) i jedna z USA (NCCN 2013). Rekomendacja ESMO zaleca stosowanie paklitakselu w obrębie schematów leczenia z innymi lekami. W rekomendacji NCCN 2013 zaleca się stosowanie paklitakselu w ramach schematów wielolekowych jak i leczenia w ramach monoterapii. W POU 2011 nie wymieniono z nazwy paklitakselu.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla powyższych wskazań.

### **Status i warunki finansowania w Polsce**

Produkty zawierające paklitaksel są objęte refundacją 100% w przypadku leczenia raka jajnika, raka piersi, raka płuc, mięsaka Kaposiego.

## 9. Piśmiennictwo

<b>Ajani 2008</b>	J A. Ajani, K Winter, R Komaki, D P. Kelsen, B D. Minsky, Z Liao, J Bradley, M Fromm, D Hornback, and C G. Willett; "Phase II Randomized Trial of Two Nonoperative Regimens of Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiation in Patients With Localized Carcinoma of the Esophagus: RTOG 0113" J Clin Oncol 26:4551-4556. © 2008 by American Society of Clinical Oncology
<b>ESMO 2013</b>	M. Stahl, C. Mariette, K. Haustermans, A. Cervantes & D. Arnold, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Annals of Oncology "Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" 24 (Supplement 6): vi51–vi56, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt342
Hironaka 2013	S Hironaka, S Ueda, H Yasui, T Nishina, M Tsuda, T Tsumura, N Sugimoto, H Shimodaira, S Tokunaga, T Moriwaki, T Esaki, M Nagase, K Fujitani, K Yamaguchi, T Ura, Y Hamamoto, S Morita, I Okamoto, N Boku, and I Hyodo; Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Irinotecan With Paclitaxel in Patients With Advanced Gastric Cancer Without Severe Peritoneal Metastasis After Failure of Prior Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum: WJOG 4007 Trial J Clin Oncol 31:4438-4444. © 2013 by American Society of Clinical Oncology; DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5805
Ilson 2007	D. H. Ilson, R. G. Wadleigh, L. P. Leichman & D. P. Kelsen; Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer; Annals of Oncology 18: 898–902, 2007; doi:10.1093/annonc/mdm004 Published online 9 March 2007
Kato 2011	K Kato, M Tahara, S Hironaka, K Muro, H Takiuchi, Y Hamamoto, H Imamoto, N Amano, T Seriu; A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy; Cancer Chemother Pharmacol (2011) 67:1265–1272 DOI 10.1007/s00280-010-1422-x
<b>NCCN 2014</b>	Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology NCCN Guidelines Version 1.2014, 05/30/2014
<b>PTOK 2013</b>	Nowotwory układu pokarmowego, Redakcja:Piotr Potemski, Wojciech Polkowski; Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>POU 2011 b</b>	„ Nowotwory układu pokarmowego Redakcja:Piotr Potemski, Wojciech Polkowski Polska Unia Onkologii 2011
<b>Szczekliak 2005</b>	„Choroby wewnętrzne” tom I, pod redakcją prof.dr hab. Andrzeja Szczeklika, wyd I, Podręcznik oparty na zasadach EBM, Kraków 2005, Medycyna Praktyczna
<b>Van Hagen 2012</b>	Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer P. van Hagen, .C.C.M. Hulshof, J.J.B. van Lanschot, E.W. Steyerberg, M.I. van Berge Henegouwen, B.P.L. Wijnhoven, D.J. Richel, G.A.P. Nieuwenhuijzen, G.A.P. Hospers, J.J. Bonenkamp, M.A. Cuesta, R.J.B. Blaisse, O.R.C. Busch, F.J.W. ten Kate, G.-J. Creemers, C.J.A. Punt, J.T.M. Plukker, H.M.W. Verheul, E.J. Spillenaar Bilgen, H. van Dekken, M.J.C. van der Sangen, T. Rozema, K. Biermann, J.C. Beukema, A.H.M. Piet, C.M. van Rij, J.G. Reinders, H.W. Tilanus, and A. van der Gaast, for the CROSS Group* N Engl J Med 2012;366:2074-84.

## Załączniki

Tabela 12 Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (Ovid) Ostatnie wyszukiwanie 14.07.2014

#	Hasła	Wyniki
1.	oesophageal	17882
2.	paclitaxel	12519
3.	1 and 2	27
4.	paclitaxel/ or paclitaxel.mp.	69187
5.	exp esophagus cancer/ or exp esophageal adenocarcinoma/ or oesophageal.mp. or exp esophagus carcinoma/ or exp squamous cell carcinoma	126310
6	4 and 5	3452
7	Limit 6 to (full text and English languages)	2527

Tabela 13 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (Ovid). Ostatnie wyszukiwanie 14.07.2014

#	Hasła	Wyniki
1.	(paclitaxel) OR ""Paclitaxel""[Mesh]	25179
2.	oesophageal	18787
3.	esophageal	107236
4.	(oesophageal) OR esophageal	117570
5.	((oesophageal) OR esophageal)) AND ((paclitaxel) OR ""Paclitaxel""[Mesh])	385

Tabela 14 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane). Ostatnie wyszukiwanie 14.07.2014

	Hasła	Wyniki
1	paclitaxel	3380
2	oesophageal	6539
3	1 and 2	50

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990874347	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	31,32	32,89	32,89	C.47.	bezpła tne
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 16,7 ml	5909990874361	2014-01-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	52,92	55,57	55,57	C.47.	bezpła tne
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990874385	2014-01-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	75,6	79,38	79,38	C.47.	bezpła tne
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990874408	2014-01-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	151,2	158,76	158,76	C.47.	bezpła tne
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990874446	2014-01-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	313,2	328,86	328,86	C.47.	bezpła tne
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990018383	2014-01-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	43,2	45,36	45,36	C.47.	bezpła tne
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 16,7 ml	5909990018390	2014-01-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	143,64	150,82	150,82	C.47.	bezpła tne
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990018406	2014-01-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	216	226,8	226,8	C.47.	bezpła tne
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990018420	2014-01-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	432	453,6	453,6	C.47.	bezpła tne
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	2013-03-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	31,49	33,06	33,06	C.47.	bezpła tne
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord,	1 fiol.	5909990840274	2013-03-01	2 lata	1032.0,	55,08	57,83	57,83	C.47.	bezpła

	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	a 16,7 ml				Paclitaxel m						tne
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	2013-03-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	153,68	161,36	161,36	C.47.		bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909991037086	2012-09-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	88,56	92,99	92,99	C.47.		bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909991037093	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	303,48	318,65	318,65	C.47.		bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 300 mg	5909990422463	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	481,14	505,2	505,2	C.47.		bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 30 mg	5909991060619	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	54	56,7	56,7	C.47.		bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 100 mg	5909991060633	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	162	170,1	170,1	C.47.		bezpłatne
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990668878	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	399,6	419,58	419,58	C.47.		bezpłatne
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990976010	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	42,12	44,23	44,23	C.47.		bezpłatne
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027	2014-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	139,32	146,29	146,29	C.47.		bezpłatne
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034	2014-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxel m	843,48	885,65	885,65	C.47.		bezpłatne

Tabela 15 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)