



Opinia Rady Przejrzystości

nr 35/2025 z dnia 24 lutego 2025 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną docetaksel w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10: C15)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną docetaksel, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10: C15), w przypadku leczenia pacjentów chorych na gruczolakoraka przełyku w schematach radykalnej chemioterapii oraz paliatywnej chemioterapii, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia, na wniosek Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie onkologii klinicznej, zlecił Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w sprawie substancji docetaksel we wskazaniu pozarejstrycyjnym obejmującym nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10: C15) w przypadku leczenia pacjentów chorych na gruczolakoraka przełyku w schematach radykalnej chemioterapii oraz paliatywnej chemioterapii, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Dowody naukowe

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania docetakselu w gruczolakoraku przełyku (EAC) w schematach radykalnej chemioterapii oraz paliatywnej chemioterapii do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zidentyfikowano 6 badań pierwotnych (w tym 4 badania randomizowane: ESOPEC, NCCTG N0849, Neo-AEGIS i Petersen 2021, przy czym należy zaznaczyć, że cechowała je duża heterogeniczność). Ograniczeniem ww. badań jest: ich otwarty charakter, zbyt mała liczebność próby, a także ich wysokie zróżnicowanie pod względem analizowanych schematów leczenia z uwzględnieniem docetakselu,

ale i populacji – niektóre badania dot. populacji chorych na raka żołądka czy gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego (AC GEJ).

Zarówno w wieloośrodkowym badaniu ESOPEC (n=438, Niemcy, porównanie terapii FLOT z CROSS), jak i wieloośrodkowym badaniu NCCTG N0849 (n=55, USA, porównanie ChT indukcyjnej z uwzględnieniem docetakselu z brakiem ChT przed CRT i resekcją) wykazano istotny statystycznie wpływ na wskaźniki przeżycia. W badaniu ESOPEC, zarówno 3-letni OS (HR=0,70; 95%CI: 0,53; 0,92; p=0,01), jak i 3-letni PFS: 51,6% (HR=0,66; 95%CI: 0,51;0,85) był bardziej korzystny dla terapii z uwzględnieniem docetakselu. W przypadku NCCTG N0849, wykazano jedynie istotny wpływ na wskaźnik 3-letniego DFS (HR = 0,40; 95%CI: 0,18;0,91; p=0,023), w przypadku OS wyniki mimo że na korzyść ChT z docetakselem, nie były istotne statystycznie.

W przypadku pozostałych badań randomizowanych, tj. Petersen 2021 (n=98, Dania) oraz Neo-AEGIS (n=362, Europa), wyniki w zakresie porównywanych schematów ChT w stosunku do ChT uwzględniających docetaksel były zbliżone, nie wykazywały istotnej przewagi jednego schematu leczenia nad drugim.

Należy jednak podkreślić, że ww. badaniach, zdarzenia niepożądane (AE) 3 lub 4 stopnia (w tym neutropenia) były częściej zgłaszane wśród badanych leczonych ChT opartą na docetakselu.

Odnalezione badania skuteczności praktycznej, jak RWE Zijden 2024 (n=238, Holandia) oraz RWE Onitilo 2021 (n=30; USA) wskazują korzystny profil schematów opartych o docetaksel w populacji z rakiem przełyku (w tym EAC). Badanie Onitilo 2021, gdzie oceniano pacjentów leczonych najpierw mDCF a następnie CRT + resekcja, ogólny wskaźnik DFS wynosił 54,7 mies. a OS 56,7 mies. Schemat ten charakteryzował się również akceptowalnym profilem toksyczności, ale podobnie jak w przypadku RCTs zwracano uwagę na wyższy odsetek AE 3 i 4 stopnia w populacji EAC.

W związku z treścią wytycznych praktyki klinicznej, które sugerują, że w terapii EAC można stosować schematy leczenia takie jak w raku żołądka, należy wskazać na dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą (Uson 2019 oraz Grizzi 2022), które oceniały skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów terapii opartych na docetakselu w populacji głównie z zaawansowanym AC żołądka i AC połączenia przełykowo-żołądkowego (w tym dystalnego odcinka przełyku). Zgodnie z Uson 2019 schematy trójlekowe ChT oparte na docetakselu (w tym DCF, FLOT) są równoważne pod względem całkowitej odpowiedzi patologicznej, wskaźników resekcji z wolnym marginesem (R0) i OS co najmniej w pierwszym roku leczenia. Z kolei, metaanaliza sieciowa Grizzi 2022 potwierdza, że włączenie tripletów ChT okołoperacyjnej (w szczególności opartych o docetaksel) wydłużyło wskaźniki przeżycia (OS i DFS) w porównaniu z samym zabiegiem chirurgicznym czy innymi strategiami przedoperacyjnymi.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej (m.in. PTOK 2015, NCCN 2024, DGHO 2024) wskazują, że w terapii gruczolakoraka przetyku (EAC) można stosować schematy leczenia takie jak w raku żołądka.

Jak wskazują wytyczne polskie (niezmiennie od 2015 r.; PTOK 2015) chemioradioterapia (CRT) radykalna pozostaje leczeniem z wyboru raka szyjnego odcinka przetyku, ze względu na efekt odległy porównywalny z radykalnym leczeniem operacyjnym, przy jednoczesnym uniknięciu niepożądanych skutków okaleczającego zabiegu. W leczeniu EAC (również paliatywnym) stosuje się te same schematy ChT jak w terapii raka żołądka, a największą skuteczność mają schematy 2- lub 3-lekowe z solami platyny, fluoropirymidyną ± antracykliną lub taksoidem.

Wytyczne niemieckie (DGHO 2024) podkreślają, że standardem ChT w zaawansowanym EAC (I linia) jest dublet platyny i fluoropirymidyna, ale możliwe jest dodanie docetakselu w indywidualnych przypadkach do ww. połączenia jako schemat DCF (pacjenci HER2-, z PD-L1 CPS<1). Natomiast w przypadku wytycznych amerykańskich (NCCN 2024) terapia z uwzględnieniem docetakselu, cisplatyny (lub oksaliplatyny) i fluorouracylu jest uwzględniona jako „inne zalecane schematy leczenia” w pierwszej linii leczenia EAC (podobnie terapia oparta o sam docetaksel z/bez cisplatyny). Połączenie docetakselu z cisplatyną jest również zalecaną opcją w przypadku CRT definitywnej. Z kolei ASCO 2020/2021 zaznacza, że pacjentom z miejscowo zaawansowanym EAC należy zaproponować CRT przedoperacyjną lub ChT okołooperacyjną a wśród zalecanych schematów wymienia FLOT, czyli fluorouracyl / leukoworyna / oksaliplatyna i docetaksel jako taksan.

W wytycznych ogólnoeuropejskich (ESMO 2022) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego EAC wskazuje się ChT indukcyjną w oparciu o ww. FLOT lub CRT indukcyjną (przedoperacyjną) w oparciu o schemat cisplatyna i 5-fluorouracyl (5-FU) + radioterapia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia, niedokrwistość, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wyłysienie i osłabienie. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

Analiza wpływu na budżet płatnika

Koszt rocznego leczenia jednego pacjenta może wynieść ok. 85 tysięcy złotych, z czego ok. 7 909 zł stanowią koszty leków, w tym ok. 1 612 zł koszty docetakselu. W opinii KK, docetaksel może być stosowany u 30 chorych rocznie w przypadku ww. ChT indukcyjnej oraz u 50 chorych rocznie w przypadku postępowania paliatywnego. Konsultant zaznacza, że wspomniane liczebności stanowią wariant maksymalny i w praktyce mogą być nieco mniejsze, ponieważ u części

chorych może być wdrożony schemat leczenia złożony z karboplatyny i paklitakselu lub monoterapia paklitakselem.

Koszt rocznej terapii docetakselem dla obu analizowanych grup pacjentów oszacowano na ok. 129 tysięcy złotych. Kategorią generującą największe koszty jest hospitalizacja – roczny koszt może przekroczyć 2,3 mln zł dla pacjentów leczonych ChT indukcyjną i 4,2 mln zł dla pacjentów otrzymujących ChT paliatywną. Roczny, łączny koszt leczenia 80 pacjentów określono na ok. 6,8 mln złotych.

Główne argumenty decyzji:

- badania kliniczne wskazujące na skuteczność docetakselu (wzrost wskaźników przeżycia);
- technologia wskazywana w rekomendacjach klinicznych jako zalecana lub opcjonalna;
- akceptowalny wpływ na wydatki płatnika publicznego.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.65.2024 „Docetaksel we wskazaniu pozarejestacyjnym nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10 C15), gruczolakorak przełyku”, data ukończenia: 19 lutego 2025 r.