



## **Rekomendacja nr 3/2014**

**z dnia 7 stycznia 2014 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

#### **w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie docetakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C54.8, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie docetakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C54.8.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie docetakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C54.8 jest zasadne. Odnalezione dowody wskazują na porównywalną skuteczność stosowania docetakselu w stosunku do technologii alternatywnych. Lek może być stosowany w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do zastosowania paklitakselu. Zastosowanie docetakselu we wnioskowanym wskazaniu w ciągu ostatnich lat jedynie u kilku chorych wskazuje, że terapia jest stosowana z rozwagą.

#### **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie docetakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C54.8 rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

#### **Problem zdrowotny**

Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest zaliczany do najlepiej rokujących nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem ok. 65%). Częstość zachorowań w Polsce wzrasta – w ostatnich latach rejestruje się w Polsce około 4800 nowych zachorowań rocznie na tego raka (standaryzowany współczynnik zachorowalności – ok. 14,5/100 000). Podstawowym objawem klinicznym raka endometrium są acykliczne krwawienia z dróg rodnych przed menopauzą oraz krwawienia, plamienia, a także ropne upławy z dróg rodnych o różnym nasileniu u kobiet po menopauzie.



Większość zachorowań występuje u kobiet po menopauzie (75%). W etiologii podstawowe znaczenie ma nadmierne pobudzenie przez estrogeny bez przeciwnastawnego działania progestagenów. Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka, zaburzenia hormonalne spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika (ziarniszczyk, drobnotorbielkowe zwyrodnienie jajników), rodzinne występowanie raka piersi, endometrium i jelita grubego (Polska Unia Onkologii 2011).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów.

Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędną do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

Wskazania zarejestrowane:

- w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem – w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych,
- w skojarzeniu z doksorubicyną – w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leków cytotoksycznych w tym wskazaniu,
- w monoterapii – w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lekami cytotoksycznymi. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący,
- w skojarzeniu z trastuzumabem – w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów,
- w skojarzeniu z kapecytabiną – w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniej stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny,
- w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniej stosowanej chemioterapii,
- w skojarzeniu z cisplatyną – w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w tym wskazaniu,
- w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem – do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami,
- w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem – w leczeniu gruczolaka żołądka z przerzutami, w tym gruczolaka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.
- w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem – do leczenia indukcyjnego pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla docetaxelu: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazineum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Fluorouracilum, Ifosfamidum, Paclitaxelum, Tamoxifenum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum.

W opinii Krajowego Konsultanta w dziedzinie Onkologii Klinicznej świadczeniami alternatywnymi do docetakselu we wskazaniu nowotwór trzonu macicy są: doksorubicyna, ifosfamid, gemcytabina – monoterapia.

### **Skuteczność kliniczna**

W przeglądzie Vale 2012 zwraca się uwagę na podobną skuteczność kliniczną i zdarzenia niepożądane w schematach gdzie zastosowano docetaksel.

W badaniu Nomura 2011 przeprowadzono badanie porównawcze pomiędzy różnymi schematami leczenia. Odsetek odpowiedzi guza wynosił 51,7% (15/19) (32,5% do 70,6%); 48,3% (14/29) (29,4% do 67,5%) i 60%(18/30) (40,6% do 77,3%) odpowiednio dla grup: docetaksel + cisplatyna (DP), docetaksel + karboplatyna (DC), paklitaksel + karboplatyna (TC) (P=0,6492%). W badaniu nie stwierdzono, aby którakolwiek terapia była nieskuteczna. Średni czas leczenia wynosił 4 (1-11), 4 (1-10) i 6 (1-13) miesięcy odpowiednio w grupach DP, DC i TC. Leczenie zakończono na 3 lub więcej cyklach u 72,4% (95% CI 52,8% do 87,3%) w DP 69,0% (95% CI 49,2% do 84,7%) w DC i 90,0% (95% CI 73,5% do 97,9%) w grupie TC. Różnice nie są istotne statystycznie. Trzech pacjentów nie miało przeprowadzonej pełnej obserwacji efektów leczenia. Średnia PFS wynosiła 232, 238 i 289 w poszczególnych grupach: DP, DC, TC. Wynik jest nieistotny statystycznie.

Celem badania Hamed 2013 było określenie skuteczności, bezpieczeństwa i toksyczności docetakselu zastosowanego, jako lek w pierwszej lub kolejnej linii leczenia pacjentów z nawracającym lub przerzutowym rakiem endometrium. Ocena leczenia następowała co 6 tygodni. Pięćdziesięciu pacjentów ze średnią wieku 60 lat (zakres 40-70 lat) zostało poddanych leczeniu. Wszyscy pacjenci byli badani pod kątem skuteczności, której odsetek odpowiedzi wyniósł 34% (95% CI, 14,8-55,6%), pełna odpowiedź i częściowa była na poziomie odpowiednio 4 i 30%. Spośród 17 wcześniej leczonych pacjentów 5 (29%) osiągnęło odpowiedź częściową. Średni czas trwania odpowiedzi wyniósł 2 miesiące. Mediana czasu do progresji wynosiła 4 miesiące, a średni czas przeżycia wyniósł 18 miesięcy. Badanie II fazy wykazało, że docetaksel jest skuteczny w leczeniu raka endometrium. Poziom toksyczności uznano za akceptowalny, najczęściej występuje hematotoksyczność.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Jako działania niepożądane występujące bardzo często w charakterystyce produktu leczniczego dla docetakselu wymieniono: zakażenia (G3/4: 5,7%; włącznie z posocznicą i zapaleniem płuc, śmiertelne w 1,7%), neutropenia (G4: 76,4%); niedokrwistość (G3/4: 8,9%); gorączka neutropeniczna, brak łaknienia, neuropatię czuciową (G3: 4,1%); neuropatia ruchowa (G3/4: 4%) zaburzenia smaku (ciężkie w 0,07% przypadków), duszność (ciężkie przypadki 2,7%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 5,3%); biegunka (G3/4: 4%); nudności (G3/4: 4%); wymioty (G3/4: 3%), łysienie; odczyny skórne (G3/4: 5,9%); zmiany w obrębie paznokci (ciężkie 2,6%), bóle mięśni (ciężkie przypadki 1,4%), zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%), astenia (ciężkie przypadki 11,2%).

W badaniu Nomura 2011 do najczęściej zaobserwowanych działań niepożądanych zaliczono: 3. i 4. klasę neutropenii (83,3%, 90,0%, 76,6% pacjentów, odpowiednio dla schematów: DP, DC i TC). Pozostałe działania niepożądane: neutropenia, 3. i 4. stopnia małopłytkowość, stopień 3. i 4. biegunki (13,3%, 3,3% i 0% odpowiednio DP, DC i TC), oraz stopień 3. neurotoksyczności w 10,0% w grupie TC. Profile toksyczności nie różnią się istotnie pomiędzy sobą. Największy odsetek zdarzeń miał miejsce w trakcie pierwszych 3 cykli (95%CI). Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zaliczane były do efektów hematotoksycznych. Występowały one w każdej z badanych grup. Leukopenie lub neutropenie zaobserwowano u prawie wszystkich pacjentów, przy czym zdarzenia w stopniu 3 lub wyższym występowały u ponad 80% przypadków. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 4 pacjentów (13,3%) w DP i po 2 pacjentów w grupach DC i TC. Zakażenia powiązane z neutropeniami 3-4 stopnia zaobserwowano u dwóch pacjentów z grupy DP i u jednego pacjenta

z grupy TC. Trzeci stopień neuropatii ruchowej wystąpił u 2 pacjentów (6,7%) w grupie TC i neuropatia obwodowa u 1 pacjenta (3,3%) tylko w grupie TC. Różnice pomiędzy poszczególnymi grupami nie były istotne statystycznie. Do pozostałych zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i wyższego występujących z wysoką częstotliwością były objawy żołądkowo – jelitowe, jadłowstręt, biegunka, nudności. Do odnotowanych poważanych zdarzeń niepożądanych zaliczono rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, neutropenia z gorączką, reakcja alergiczna (nadwrażliwość w grupie DP), zator tętnicy płucnej i wodonercze (w grupie DC) i hipokalemia w grupie TC.

W badaniu Hamed 2013 najczęstszym efektem toksycznym była neutropenia 3-4 stopnia występująca u 92% pacjentów. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 10% pacjentów. Obrzęk występował rzadko i był łagodny.

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

Wszystkie leki będące na liście leków refundowanych i zawierające docetaksel są objęte 100 % refundacją (lek dostępny bezpłatnie).

W okresie od stycznia 2012 do czerwca 2013 roku zostały złożone 2 wnioski (w 2012 r. 1; w okresie I-VI 2013 r. 1 wniosek) o leczenie docetaksem w rozpoznaniu odpowiadającemu kodowi ICD-10 C54.8 w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Wydane zostały 2 zgody (w 2012 r. w odpowiedzi na 1 wniosek) na kwotę 23 560,54 zł za cykl.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne związane w wnioskowanym wskazaniem (AHS 2013 - Alberta Health Services, PUO 2013 – Polska Unia Onkologii, ESMO 2012 - European Society for Medical Oncology, NCCN 2012 - National Comprehensive Cancer Network. Rekomendacja ESMO 2012 dotycząca leczenia raka śluzówki macicy nie wymienia docetakselu z nazwy. Pozostałe trzy rekomendacje dotyczyły leczenia mięsaków gładkokomórkowych/niezróżnicowanego mięsaka endometrium/raka endometrium oraz raka trzonu macicy (PUO 2013) i wymieniają docetaksel, jako jeden z wielu możliwych do zastosowania schematów chemioterapii. W 2 przypadkach docetaksel jest zalecany w monoterapii, 1 rekomendacja zaleca zastosowanie schematu docetakselu z gemcytabiną.

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych docetakselu we wnioskowanym wskazaniu

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 2.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie docetakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C54.8, rozumianych jako wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 4/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C54.8, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych.

### **Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C54.8, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr: AOTM-BP-431-1/2014. Docetaksel w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy- zmiana przekraczająca granice trzonu macicy kod ICD-10:C54.8 Raport skrócony ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, styczeń 2014