



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”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C54.8 (nowotwór złośliwy – zmiana przekraczająca granice trzonu macicy), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Podawanie docetakselu w wymienionym wskazaniu dotyczyło w praktyce kilku chorych w skali roku. Lek może być stosowany przy przeciwwskazaniach do paklitakselu (opinia NCCN).*

**Przedmiot wniosku**

Pismem z dnia 02.10.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: „docetaxel w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.8” – nowotwór złośliwy trzonu macicy, nieokreślone.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. ustawy 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.).

Agencja Oceny Technologii Medycznych wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 06.11.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13.8).

**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 upływy z dróg rodnych o różnym nasileniu u kobiet po menopauzie.



## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Docetaksel, postać farmaceutyczna: koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji, grupa farmakoterapeutyczna: taksoidy, kod ATC: L01 CD 02.

Mechanizm działania: lek przeciwnowotworowy, działający poprzez pobudzenie 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 niezbędna 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 gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka 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.

## Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla docetakselu. Leczenie nowotworów trzonu macicy: carboplatinum, cisplatinum, cyclophosphamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicini hydrochloridum, etoposidum, fluorouracilum, ifosfamidum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastini sulfas, vincristini sulfas, vinorelbinum.

W opinii eksperta klinicznego świadczeniami alternatywnymi do docetakselu we wskazaniu nowotwór trzonu macicy są: doksorubicyna, ifosfamid, gemcytabina – monoterapia.

## Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

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

W publikacji Nomura 2011 przedstawiono 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.

#### Badanie Hamed 2013

Celem badania 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; 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 PR. 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.

#### Bezpieczeństwo

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%), neutropenię (G4: 76,4%); niedokrwistość (G3/4: 8,9%); gorączkę neutropeniczną, brak łaknienia, neuropatię czuciową (G3: 4,1%); neuropatię ruchową (G3/4: 4%) zaburzenia smaku (ciężkie w 0,07% przypadków), duszność (ciężkie przypadki 2,7%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 5,3%); biegunkę (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%), astenię (ciężkie przypadki 11,2%).

W badaniu Nomura 2011 do najczęściej zaobserwowanych działań toksycznych zaliczono: neutropenię 3 i 4 klasy (83,3%, 90,0%, 76,6% pacjentów, odpowiednio dla schematów: DP, DC i TC). Pozostałe działania toksyczne: neutropenia, małopłytkowość 3 i 4 stopnia, biegunki 3 i 4 stopnia (13,3%, 3,3% i 0% odpowiednio dla DP, DC i TC) oraz neurotoksyczność stopnia 3 w 10,0% w grupie TC. Profile toksyczności nie różnią się istotnie pomiędzy sobą. Największy odsetek zdarzeń miał miejsce w trakcie pierwszych 3 cykli. 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 w 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. Wśród pozostałych zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i wyższego występujących z wysoką częstością były objawy żołądkowo-jelitowe, jadłowstręt, biegunka, nudności. Do odnotowanych poważanych zdarzeń niepożądanych zaliczono rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, neutropenię z gorączką, reakcję alergiczną (nadwrażliwość w grupie DP), zator tętnicy płucnej i wodonercze (w grupie DC) i hipokaliemię w grupie TC.

W badaniu Hamed 2013 najczęstszym efektem toksycznym było 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. 2; w okresie I-VI 2013 r. 1 wniosek) o leczenie docetakselem w rozpoznaniu odpowiadającym 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.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne związane w wnioskowanym wskazaniem (AHS, PUO, ESMO, NCCN). Rekomendacja ESMO 2012 dotycząca leczenia raka śluzówki macicy nie wymienia docetakselu z nazwy. Pozostałe trzy rekomendacje dotyczyły leczenia mięsaków gładkokomórkowych/nie zróżnicowanego 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 rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych docetakselu we wnioskowanym wskazaniu.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasiński

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu „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, AOTM-BP-431-1/2014, Warszawa, styczeń 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.