



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

**Docetaxel
we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.0
(nowotwór złośliwy szyjnej części przełyku)**

Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych
realizowanych w ramach programu chemioterapii
niestandardowej

Raport Nr: AOTM-BP-431-4/2014

Warszawa, 13 marca 2014 r.

Zastosowane skróty:

Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności

CR rate/CR – (ang. *Complete Remission*) całkowita remisja

CRTH – chemioradioterapia

CTH – chemioterapia

EMA – European Medicine Agency

ESMO – European Society for Medical Oncology

FDA – Food and Drug Administration

FU – fluorouracil (5-FU)

Gy - jednostka dawki pochłoniętej w układzie SI

i.v. – (ang. *intravenous*) podaż dożylna

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

OR – (ang. *overall response*) odpowiedź ogólna

ORR – (ang. *overall response rate*) wskaźnik odpowiedzi ogółem

OS - (ang. *overall survival*) przeżycie całkowite

p – (ang. *p-value*) prawdopodobieństwo testowe, znamienność statystyczna

PD – (ang. *progresive disease*) choroba postępująca

PFS – (ang. *progresion free survival*) czas bez progresji choroby po zakończonym leczeniu

p.o. – (łac. *per orem*) podanie doustne

PR – (ang. *partial response*) odpowiedź częściowa

PUO – Polska Unia Onkologii

RTH - radioterapia

SD – (ang. *stable disease*) choroba stabilna

SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa 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.)

WHO – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny	8
2.1.1. Nowotwór złośliwy szyjnej części przełyku (ICD-10: C15.0)	8
2.2. Liczebność populacji wnioskowanej	12
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	12
2.3.1. Interwencje	12
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	12
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	14
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski	15
2.3.2. Opis świadczeń alternatywnych	15
2.3.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	15
2.3.4. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	15
3. Opinie ekspertów	18
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	19
4.1. Rekomendacje kliniczne	19
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	21
5. Analiza kliniczna	22
5.1. Metodologia analizy klinicznej	22
5.2. Wyniki analizy klinicznej	22
5.2.1. Skuteczność i bezpieczeństwo	22
5.2.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie	29
6. Analiza ekonomiczna	31
6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	31
6.2. Przedstawienie metodyki i modelu	31
6.3. Wyniki analizy ekonomicznej	32
6.4. Ograniczenia analizy	33
7. Analiza wpływu na budżet	34
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	34
7.2. Przedstawienie metodyki i modelu	35
7.3. Wyniki analizy	35
7.4. Ograniczenia analizy	36
7.5. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	36
8. Podsumowanie	37
8.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	37
8.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	37
9. Piśmiennictwo	41
10. Załączniki	42

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

10.01.2014, znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie docetakselu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.0

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

- 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)

- 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

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

docetaksel

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

Rozpoznanie określone kodem ICD-10: C15.0 (Nowotwory złośliwe - Szyjna część przełyku)

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Preparaty zawierające: docetaksel (docetaxelum) - Źródło: urlp.gov.pl

Nazwa	Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Moc
Camitotic	Actavis Polska Sp. z o.o.	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml
Cetadocure	STADA Arzneimittel AG	konc. i rozp. d/sp. r-ru d/infuzji	20 mg/0,5 ml
Cetadocure	STADA Arzneimittel AG	konc. i rozp. d/sp. r-ru d/infuzji	80 mg/2 ml
Daxtere	Actavis Group PTC ehf.	koncentrat o sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml
Docefim	Alfred E. Tiefenbacher GmbH & Co. KG	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/1 ml
Docefim	Alfred E. Tiefenbacher GmbH & Co. KG	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg/4 ml
Docetaksel Strides	Strides Arcolab International Ltd.	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	40 mg/ml
Docetaxel-Ebewe	Ebewe Pharma Ges M B H Nfg Kg Sp.K	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/1 ml
Docetaxelum Accord	Accord Healthcare Limited	koncentrat i rozp. d/sp. r-ru do infuzji	20 mg
Docetaxelum Accord	Accord Healthcare Limited	koncentrat i rozp. d/sp. r-ru do infuzji	80 mg
Docetaxelum Polpharma	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA	koncentrat i rozp. d/sp. r-ru do infuzji	20 mg
Docetaxelum Polpharma	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA	koncentrat i rozp. d/sp. r-ru do infuzji	80 mg
Docetaxel Apotex	APOTEX EUROPE B.V.	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml
Docetaxel Egis	EGIS Pharmaceuticals PLC	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml
Docetaxel Hospira	Hospira	konc. d/sp. r-ru d/inf.	10 mg/ml
Docetaxel Medana	Medana Pharma SA	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg/4 ml
Docetaxel Pfizer	Pfizer Europe MA EEIG	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml
Docetaxel Pharmaki	Pharmaki Generics Ltd	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/0,5 ml
Docetaxel Pharmaki	Pharmaki Generics Ltd	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg/2 ml
Docetaxel Polpharma	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml
Docetaxel Stada	Stada Arzneimittel AG, Niemcy	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/0,5 ml
Docetaxel Stada	Stada Arzneimittel AG, Niemcy	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg/2 ml
Docetaxel Teva Generics	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z.o.o	proszek i rozp. d/sp. r-ru d/infuzji	20 mg
Docetaxel Teva Generics	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z.o.o	proszek i rozp. d/sp. r-ru d/infuzji	80 mg
Symtaxel	SymPhar Sp. z o.o.	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/1 ml
Symtaxel	SymPhar Sp. z o.o.	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg/4 ml
Taxegis	EGIS Pharmaceuticals PLC	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/0,5 ml
Taxegis	EGIS Pharmaceuticals PLC	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg
Taxegis	EGIS Pharmaceuticals PLC	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg/2 ml
Tolnexa	KRKA, d.d., Novo mesto	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

-

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.

2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 10.01.2014 roku (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14) dotyczy przygotowania, na podstawie art. 31 e 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.), rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie docetakselu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.0 (Nowotwory złośliwe - Szyjna część przełyku).

W toku prac wystosowano do Narodowego Funduszu Zdrowia zapytanie o dane (znak pisma: AOTM-OT-431-8(2)/GOS/2014). Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano odpowiedzi.

Źródło: korespondencja

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Nowotwór złośliwy szyjnej części przełyku (ICD-10: C15.0)

Rak przełyku to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonkowych, które wyściełają przełyk. Najczęstszą jego postacią jest rak płaskonabłonkowy występujący w około 90% przypadków, pozostałe 10% stanowi rak gruczolowy (z komórek pełniących funkcję gruczolową, wydzielniczą) powstający głównie w dolnym odcinku przełyku i mający odmienną charakterystykę kliniczną i epidemiologiczną. Ze względu na umiejscowienie anatomiczne, nowotwory przełyku dzieli się na te dotyczące części szyjnej, piersiowej i brzusznej. [KRN, <http://onkologia.org.pl/rak-przełyku-2/>, data dostępu: 4.02.2014]

Epidemiologia

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), nowotwory złośliwe przełyku występują częściej u mężczyzn, stanowią w tej grupie około 1% zachorowań, podczas gdy u kobiet zaledwie 0,3% zachorowań. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe przełyku wynosiła w 2010 roku około 1200, z czego ponad 900 u mężczyzn i około 250 u kobiet. Ryzyko zachorowania na nowotwór wzrasta wraz z wiekiem, większość zachorowań na nowotwory złośliwe przełyku występuje po 50 roku życia. [KRN, <http://onkologia.org.pl/nawotwory-przełyku-c15/>, data dostępu: 4.02.2014]

Rak szyjnej części przełyku występuje rzadko i stanowi jedynie 2% -10% wszystkich nowotworów złośliwych przełyku w Stanach Zjednoczonych. [Wang 2006]

Etologia i czynniki ryzyka

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, achlazia, oparzenia substancjami żrącymi, zespół Plummera i Vinsona. [PUO 2011]

Obraz kliniczny

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 najczęstszych objawów raka przełyku zalicza się: dysfagia, spadek masy ciała, odynofagia, duszność, kaszel, chrypka, ból zamostkowy.

Diagnostyka

W diagnostyce zastosowanie znajdują następujące badania:

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

Rozpoznanie dokonywane jest na podstawie badania endoskopowego i oceny histologicznego pobranych wycinków z podejrzonej zmiany. W celu określenia sposobu leczenia potrzebne są badania dodatkowe: bronchoskopia, PET.

Klasyfikacja

Systemem służącym do oceny zaawansowania nowotworów przetyku jest klasyfikacja TNM, składająca się z 3 parametrów opisujących nowotwór. Składowa: T oznacza *tumor*, czyli guz, i określa wielkość i rodzaj zmiany miejscowej; cecha N oznacza z angielskiego *nodules* i opisuje zajęcie węzłów chłonnych; ostatnie oznaczenie M, wywodzi się od słowa *metastases* oznaczającego przerzuty do odległych narządów.

Tabela 1 Klasyfikacja TNM – opracowanie własne na podstawie publikacji TNM 2010

Cecha T	Guz pierwotny
TX	guz pierwotny nie może być oceniony.
T0	brak stwierdzonego guza pierwotnego.
Tis	rak in situ bez cech naciekania warstw głębszych/dysplazja wysokiego stopnia.
T1	guz naciekający blaszkę właściwą błony śluzowej, blaszkę mięśniową błony śluzowej lub warstwę podśluzową.
T1a	guz naciekający blaszkę właściwą błony śluzowej lub blaszkę mięśniową błony śluzowej.
T1b	guz naciekający warstwę podśluzową.
T2	guz naciekający warstwę mięśniową właściwą.
T3	guz naciekający przydanek (błonę zewnętrzną).
T4	guz nacieka struktury sąsiadujące.
T4a	guz nacieka opłucną, osierdzie lub przeponę.
T4b	guz nacieka inne struktury sąsiadujące, takie jak aorta, tchawica, trzon kręgu.
Cecha N	Regionalne węzły chłonne (Regionalnymi węzłami chłonnymi są węzły przetykowego spływu chłonnego (pnia trzewnego, okolo przetykowe szyi). Przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych traktowane są jako cecha M1.)
NX	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych.
N0	brak przerzutu do regionalnych węzłów chłonnych.
N1	przerzuty w 1-2 regionalnych węzłach chłonnych.
N2	przerzuty w 3-6 regionalnych węzłach chłonnych.
N3	przerzuty w co najmniej 7 regionalnych węzłach chłonnych.
Cecha M	Przerzuty odległe
MX	nie można ocenić przerzutów odległych.
M0	brak przerzutów odległych.
M1	obecne przerzuty odległe.

Tabela 2 Stopnie zaawansowania klinicznego – źródło: KRN, <http://onkologia.org.pl/rak-przetyku-2/>

Stopień	Opis
Stopień 0	Tak zwany carcinoma in situ, guz otoczony torebką, nie nacieka. Stadium przedinwazyjne.

Stopień	Opis
Stopień IA	Niewielki guz nienaciekający błony mięśniowej, ale docierający do błony podśluzowej.
Stopień IB	Guz nacieka błonę mięśniową.
Stopień IIA	Guz jest coraz większy, dochodzi już do granic narządu i nacieka błonę otaczającą przełyk.
Stopień IIB	Guz niewielki, dochodzący maksymalnie do błony mięśniowej, jak w stopniu IB, ale dodatkowo stwierdza się zmiany w 1-2 regionalnych węzłach chłonnych.
Stopień IIIA	Guz albo coraz bardziej się rozrasta, naciekając sąsiednie struktury, takie jak przepona czy opłucna, bądź zajętych jest coraz więcej węzłów chłonnych.
Stopień IIIB	Guz nacieka błonę otaczającą przełyk i dodatkowo zajętych jest kilka węzłów chłonnych.
Stopień IIIC	Oznacza naciek sąsiednich narządów z zajęciem co najmniej 3 węzłów chłonnych albo powyżej 7, nawet przy mniejszych rozmiarach guza.
Stopień IV	Występują przerzuty odległe. Rozmiar guza i naciek węzłów chłonnych nie ma znaczenia.

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.

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).

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/m² i.v. w 1. dniu cyklu) oraz FU (800 mg/m² i.v. w dniach 1.–4. w ciągłym wlewie 24-godzinnym).

Chemioterapie okołoperacyjna

Standardem leczenia gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego w stadium za-awansowania miejscowego jest CTH okołoperacyjna 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.

Chemioterapie paliatywna

Paliatywna CTH w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych na gruczolakoraka (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 gruczolowego.

Największą skuteczność mają programy 2- lub 3-lekowe z solami platyny, fluoropirymidyną ± antracykliną lub docetakselem. U chorych na raka gruczolowego 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. [PUO 2011; Szczeklik 2005; AOTM-BP-431-11/2013].

Rokowanie

Nowotwory przełyku charakteryzują się złym rokowaniem. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych przełyku wynosiła w 2010 roku około 1400, z czego ponad 1100 u mężczyzn i około 300 u kobiet. Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory przełyku w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 27,6% u mężczyzn i 29,9% u kobiet. Wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczytnych wynosił 26,5%, wśród kobiet 32,8%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami przełyku (ogółem) w ciągu pierwszej dekady XXI nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 5,6% do 7,1%, natomiast u kobiet z 9,9% do 12,8%. [KRN, <http://onkologia.org.pl/nawotwory-przelyku-c15/>, data dostępu: 4.02.2014]

Pięcioletni wskaźnik całkowitego przeżycia pacjentów z rakiem w szyjnej części przełyku wynosił tylko 16%-28% u chorych leczonych za pomocą radykalnego zabiegu operacyjnego, zaś u pacjentów leczonych wyłącznie radioterapią, 5-letnie przeżycie osiągnęło tylko 14%-25%. [Wang 2006]

2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według eksperta klinicznego populacja pacjentów kwalifikujących się do terapii docetakselem we wskazaniu ICD-10 C15.0 obejmuje 100-200 pacjentów rocznie.

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Na stronie EMA odnaleziono dokument z dnia 7 lipca 2011 r. (znak: EMA/125006/2011 rev. 1) dotyczący produktu leczniczego Docetaxel Teva Generics, będący wynikiem arbitrażu w związku z brakiem porozumienia pomiędzy państwami członkowskimi Unii Europejskiej (UE) w kwestii dopuszczenia leku Docetaxel Teva Generics do obrotu. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Docetaxel Teva Generics przewyższają ryzyko oraz że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu można przyznać w Holandii oraz w Austrii, Belgii, Bułgarii, na Cyprze, w Czechach, Danii, Estonii, Finlandii, Francji, Grecji, Hiszpanii, Irlandii, na Litwie, w Luksemburgu, na Łotwie, Malcie, w Niemczech, Polsce, Rumunii, na Słowacji, w Słowenii, Szwecji, na Węgrzech, w Wielkiej Brytanii, we Włoszech i w Norwegii.

Poza wymienionym produktem dopuszczone na terenie UE w ramach procedury centralnej są: Docetaxel Accord, Docetaxel Kabi, Docetaxel Mylan, Docetaxel Winthrop, Taxotere.

[EMA,

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=docetaxel&category=human&isNewQuery=true, data dostępu: 4.02.2014]

Docetaksel:

- Kod ATC: L01 CD 02
- Grupa farmakoterapeutyczna: taksoidy
- Postać farmaceutyczna: koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji
- Mechanizm działania:
 - 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 niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.
- Dawkowanie:
 - Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.
 - W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi, o ile nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.
 - W przypadku raka gruczołu krokowego, jeśli równocześnie podawane są prednizon lub prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu.
 - Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnej wlewu, raz na trzy tygodnie.

- o Zalecane dawkowanie:

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., podawana 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc, co 3 tygodnie, przez 6 cykli (patrz także: Dostosowywanie dawki w trakcie leczenia).

W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. stosuje się w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m² pc.).

W skojarzeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. co trzy tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W głównych badaniach po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

W skojarzeniu z kapecytabiną zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. co trzy tygodnie, jednocześnie z kapecytabiną w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę (w ciągu 30 minut po posiłku) przez 2 tygodnie, a następnie 1 tydzień przerwy. W celu obliczenia dawki kapecytabiny w przeliczeniu na powierzchnię ciała - patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. następnie natychmiast cisplatyna podawana w dawce 75 mg/m² pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.

Rak gruczołu krokowego

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg prednizonu lub prednizolonu, dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1).

Gruczolakorak żołądka

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. Lek podaje się w postaci wlewu, trwającego 1 godzinę. Następnie podaje się cisplatynę w dawce 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego od 1 do 3 godzin (oba leki podaje się wyłącznie w 1. dobie). W kolejnych dniach podaje się 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m² pc., w postaci ciągłego wlewu, trwającego 24 godziny, przez 5 dni. Pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu wlewu cisplatyny. Cykle terapii powtarza się co trzy tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację, obejmującą leki przeciwwymiotne oraz być odpowiednio nawodnieni przed podaniem cisplatyny. Należy profilaktycznie podawać G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na krew i układ krwiotwórczy (patrz także Dostosowanie dawki w trakcie leczenia).

Rak szyi i głowy

Pacjenci muszą otrzymać leki przeciwwymiotne jako premedykację. Konieczne jest także odpowiednie nawodnienie (przed i po podaniu cisplatyny). Wskazane jest profilaktyczne stosowanie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na układ krwiotwórczy. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych TAX 323 i TAX 324 otrzymywali profilaktycznie antybiotyki.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323) - Zalecana dawka leku docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN) wynosi 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m² pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 750 mg/m² pc. na dobę, przez pięć

dni. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX 324) - W leczeniu indukcyjnym miejscowo zaawansowanego raka (guz nie nadający się do wycięcia, małe prawdopodobieństwo wyleczenia operacyjnego, próba zachowania narządu) płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN), zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę w pierwszej dobie, a następnie cisplatyna w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie trwającym od 30 minut do 3 godzin. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 3 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać chemioradioterapię.
- Przeciwwskazania:
 - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
 - Docetakselu nie należy stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów < 1500 komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.
 - Docetakselu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ brak danych dotyczących tej grupy pacjentów.
 - Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetakselem.

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Docetaksel wskazany jest:

- w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych.
- w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leków cytotoksycznych w tym wskazaniu.
- w monoterapii jest wskazany 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 wskazany jest 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 jest wskazany 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 jest wskazany 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 wskazany jest do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.
- w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest 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 jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniossek

Wniosek dotyczy zastosowania docetakselu w rozpoznaniu nowotworu złośliwego przełyku, któremu odpowiada kod ICD-10 C15.0 (szyjna część przełyku).

Rozpoznanie to nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych dla docetakselu, mimo iż dotyczy szyjnej części przełyku, a docetaksel jest wskazany w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem do leczenia indukcyjnego pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. Piśmiennictwo jednak wskazuje, że raki płaskonabłonkowe głowy i szyi zajmują następujące struktury: anatomiczne: wargi, jamę ustną (błonę śluzową policzków, dziąseł, podniebienia twardego, ustnej części języka i dna jamy ustnej), ustną część gardła (migdałki podniebienne, podniebienie miękkie), nosową i krtańową część gardła, jamę nosową i zatoki przynosowe, krtań oraz gruczoły ślinowe. [Gliński 2006]

W związku z powyższym stosowanie docetakselu w nowotworach złośliwych szyjnej części przełyku jest zastosowaniem poza wskazaniami (off-label).

2.3.2. Opis świadczeń alternatywnych

Odnalezione rekomendacje i piśmiennictwo wskazują, że w leczeniu nowotwór złośliwych przełyku stosuje się radiochemioterapię neoadjuwantową, stosowaną przed operacją, lub samą radiochemioterapię u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Wykorzystywanymi w chemioterapii substancjami są: 5-fluorouracyl i cisplatyna. Zdaniem eksperta klinicznego komparatorem w tym wskazaniu może być tylko leczenie wspomagające.

2.3.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Docetaksel we wskazaniu nowotwór złośliwy szyjnej części przełyku nie był przedmiotem oceny Agencji.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 4.02.2014 r.)

2.3.4. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Tabela 3 Technologie podlegające ocenie AOTM

Przedmiot decyzji	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
docetaksel		
finansowanie świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelumu” (w drugiej linii leczenia)	Stanowisko RP nr 43/2011 z dn. 9.06.2011 Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelumu” (w drugiej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 32/2011 z dn. 9.06.2011 Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelumu” w II linii leczenia poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”. Prezes Agencji, uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelumu” w drugiej linii leczenia poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”. Docetaksel jest skuteczny w leczeniu II linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Również wnioski z analizy kosztowej leku wskazują na zasadność utrzymania finansowania tego świadczenia ze środków publicznych. Kluczowe organizacje onkologiczne zalecają stosowanie docetakselu w terapii, jest on również finansowany w wielu krajach. Ze względu na konieczność monitorowania działań niepożądanych oraz na znaczne wydatki z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia związane ze stosowaniem leku, substancja czynna powinna zostać przeniesiona do programu zdrowotnego.

Przedmiot decyzji	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum**” w I linii leczenia</p>	<p>Stanowisko RP nr 42/2011 z dn. 9.06.2011 Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia warantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” (w pierwszej linii leczenia) z wykazu świadczeń gwarantowanych. W opinii Rady Konsultacyjnej wyn ki dotychczasowych badań z losowym doborem chorych nie potwierdzają zasadniczej, klinicznie istotnej przewagi schematów leczenia z udziałem docetakselu nad innymi dostępnymi terapiami, stosowanymi w I linii leczenia niedrobnokomórkowego aka płuca (NDRP). Przy podobnej lub nieznacznie większej skuteczności, docetaxel powoduje znacznie więcej działań niepożądanych, zwłaszcza neutropenii, predysponującej do infekcji i niejednokrotnie stanowiącej zagrożenie dla życia. Wyniki analiz ekonomicznych wskazują również, że utrzymanie finansowania docetakselu w I linii NDRP nie jest opłacalne z perspektywy płatnika publicznego. □</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 31/2011 z dn. 9.06.2011 Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” w I linii leczenia. Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż wyn ki dotychczasowych badań z losowym doborem chorych nie potwierdzają zasadniczej, klinicznie istotnej przewagi schematów leczenia z udziałem docetakselu nad innymi dostępnymi terapiami, stosowanymi w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Ponadto docetaxel powoduje wystąpienie poważnych działań niepożądanych, zwłaszcza neutropenii, predysponującej do infekcji i niejednokrotnie stanowiącej zagrożenie dla życia. Wyniki analiz ekonomicznych wskazują również, że utrzymanie finansowania docetakselu w I linii NDRP nie jest opłacalne z perspektywy płatnika publicznego.</p>
<p>usunięcie świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie docetakselu w rozpoznaniach zakwalif kowanych do kodu ICD-10: C54.8, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Stanowisko RP nr 4/2014 z dn. 7.01.2014 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”. Podawanie docetakselu w wymienionym wskazaniu dotyczyło w praktyce kilku chorych w skali roku. Lek może być stosowany przy przeciwwskazaniach do paklitakselu (opinia NCCN).</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 3/2014 z dn. 7.01.2014 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. 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 ki ku chorych wskazuje, że terapia jest stosowana z rozważą.</p>
<p>usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie docetakselu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Stanowisko RP nr 82/2014 z dn. 10.03.2014 Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C80 realizowanego w ramach "Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej". Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego docetaxel, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka. Docetaxel to cytostatyk o szerokim profilu aktywności. Wykazuje aktywność w rakach płaskonabłonkowych niezależnie od punktu wyjścia. Jego finansowanie jest uzasadnione praktyką kliniczną.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 73/2014 z dn. 10.03.2014 Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie docetakselu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C80, realizowanego w ramach "Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej". Docetaxel to cytostatyk o szerokim profilu aktywności. Wykazuje aktywność w rakach płaskonabłonkowych niezależnie od punktu wyjścia. Jego finansowanie jest uzasadnione praktyką kliniczną. Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną docetaxel, 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>
paklitaxel		
<p>usunięcie świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do</p>	<p>Stanowisko RP nr 252/2013 z dn. 2.12.2013 Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Paklitaxel w rozpoznaniu ICD-10: C 15.1” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 169/2013 z dn. 2.12.2013 Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalif kowanym do kodu ICD-10 C15.1 (rak piersiowej części przetyku), rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p>

Przedmiot decyzji	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
kodu ICD-10 C15.1	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 produktu leczniczego paklitaksel nie obejmuje powyższego wskazania, co uzasadnia realizację omawianego świadczenia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.	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 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. Podkreślenia wymaga fakt, że charakterystyka produktu leczniczego paklitaksel nie obejmuje powyższego wskazania, co uzasadnia realizację omawianego świadczenia w ramach programu chemioterapii niestandardowej
streptozocyna		
usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie streptozocyny w nowotworach neuroendo-krynych przełyku, żołądka, okrężnicy i płuca (ICD10: C15.9; C16.9; C18.9; C34.3)	<p>Stanowisko RP nr 202/2013 z dn. 23.09.2013</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: ICD10: C15.9; ICD10: C16.9; ICD10: C18.9; ICD10: C34.3”.</p> <p>Dane z piśmiennictwa dotyczące zastosowania streptozocyny w nowotworach neuroendokrynych przełyku, żołądka, okrężnicy lub płuca (nowotworom tym odpowiadają kody ICD10 C15.9; C16.9; C18.9; C34.3, obejmujące także inne niż neuroendokryne typu mikroskopowe guza) są bardzo skąpe, głównie z uwagi na rzadkość występowania tych schorzeń. Dostępne doniesienia wskazują jednak, że streptozocyna stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami wykazuje w omawianych przypadkach niezadowalający odsetek odpowiedzi i nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia chorych. Lek nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (European Medicine Agency) ani w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych w Polsce. Alternatywę dla stosowania streptozocyny stanowić mogą w omawianych wskazaniach schematy chemioterapii oparte o inne cytostatyki lub paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja, embolizacja, radioterapia, a w przypadku guzów wykazujących zróżnicowanie (G1, G2) również analogi somatostatyny, leczenie radioizotopowe lub interferon alfa).</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 130/2013 z dnia 23.09.2013</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: przełyk, nie określony (ICD10: C15.9); żołądek, nie określony (ICD10: C16.9); okrężnica, nie określona (ICD10: C18.9); płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD10: C34.3).</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dane, uzyskane z nielicznego piśmiennictwa, dotyczące zastosowania streptozocyny w ocenianych wskazaniach nie potwierdzają jej skuteczności. Dostępne doniesienia wskazują, że streptozocyna stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami wykazuje w tych wskazaniach niezadowalający odsetek odpowiedzi na leczenie i nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia chorych. Dodatkowo dostępne są alternatywne terapie do stosowania streptozocyny, w postaci schematów chemioterapii opartych o inne cytostatyki lub paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja, embolizacja, radioterapia, a w przypadku guzów wykazujących zróżnicowanie (G1, G2) również analogi somatostatyny, leczenie radioizotopowe lub interferon alfa).</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 12.03.2014 r.)

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o przygotowanie stanowiska do 5 ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii. Odpowiedź tylko od jednego eksperta otrzymano w dniu 17.02.2014 roku. Treść opinii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4 Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu	Szacowana populacja pacjentów z podanym wskazaniem, u których technologia może być stosowana	Proponowane komparatory (opcje terapeutyczne) do wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu
Prof. dr hab. med. Lucjan Wyrwicz brak konfliktu interesów	Popieram	100-200 pacjentów rocznie	Leczenie wspomagające

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

W bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania docetakselu we wskazaniu nowotwór złośliwy szyjnej części przełyku (ICD-10 C15.0).

4.1. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwaniem objęto m.in. strony internetowe:

- GIN <http://www.g-i-n.net/>
- Anglia i Walia - NICE <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- Australia - NHMRC <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- Francja - Prescrire International (ang) <http://www.prescrire.org/>
- Francja - Revue Prescrire www.english.prescrire.org
- KCE - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre <http://kce.fgov.be>
- NGC - National Guideline Clearinghouse www.guideline.gov
- Nowa Zelandia - New Zealand Guidelines Group <http://www.nzgg.org.nz/search>
- Szkocja SIGN <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- Trip DataBase www.tripdatabase.com

Oraz strony towarzystw i organizacji naukowych.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: *esophageal, esophagus, oesophagus, cancer, carcinoma, docetaxel*

Data wyszukiwania: 6.02.2014

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia raka przełyku. Żadna z rekomendacji nie odnosiła się bezpośrednio do terapii guzów w części szyjnej przełyku.

Na użyteczność docetakselu w chemioterapii wskazuje rekomendacja *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013)*, zaś wspólna rekomendacja *Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, British Society of Gastroenterology* oraz *British Association of Surgical Oncology (AUGSGBI / BSG / BASO 2011)* informuje, iż schematy leczenia zawierające docetaksel nie są zatwierdzone w Wielkiej Brytanii dla tego wskazania w chemioterapii paliatywnej pierwszego rzutu (dane na dzień publikacji). W pozostałych przypadkach rekomendacje bądź nie wymieniają konkretnych substancji (AUGSGBI / BSG / BASO 2011, Polska Unia Onkologii - PUO 2011), bądź nie wymieniają docetakselu wśród substancji rekomendowanych (*European Society for Medical Oncology - ESMO 2013, Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN 2006*).

Tabela 5 Rekomendacje kliniczne

Kraj / region	Organizacja / rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PUO 2011	<p>Leczenie operacyjne.</p> <p>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).</p> <p>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</p> <p>W raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anty-HER2, stosuje się schematy CTH podobne</p>

Kraj / region	Organizacja / rok	Rekomendowane interwencje
		jak w gruczolakoraku — najczęściej cisplatynę z FU. Nie udowodniono wpływu leczenia na poprawę rokowania.
Europa	ESMO 2013	<p>W zależności od stadium:</p> <p>Zabieg chirurgiczny/endoskopowy – amputacja części narządu, z/bez regionalnych węzłów chłonnych</p> <p>Chemioterapia: cisplatyna, karboplatyna, fluorouracyl, epirubicin</p> <p>Rak płaskonabłonkowy: Chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pooperacyjna: cisplatyna z fluorouracylem - Z radioterpią: oksaliplatyna/fluorouracyl lub karboplatyna/paklitaksel lub cysplatyna/fluorouracyl
USA	NCCN 2013	<p>Chemoterapia :</p> <p>Cisplatyna z fluorouracylem; Okasliplatyna i fluorouracyl; Paklitaksel i karboplatyna; Paklitaksel+docetaksel+cisplatyna; Irinotekan + cisplatyna</p> <p>Docetaksel + paklitaksel + fluoropirimina</p>
Wielka Brytania	SIGN 2006	<p>U pacjentów z operacyjnym rakiem przełyku, którzy będą leczeni chirurgicznie, powinno zostać rozważone podanie 2 cykli przedoperacyjnej chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny i 5-fluorouracylu (5-FU) lub włączenie do badania klinicznego (zalecenie klasy B).</p> <p>Nie rekomenduje się stosowania u pacjentów z rakiem przełyku: przedoperacyjnej chemioradioterapii (zalecenie klasy B), przedoperacyjnej radioterapii (zalecenie klasy A), pooperacyjnej chemioterapii adjuwantowej (zalecenie klasy A) oraz pooperacyjnej chemioradioterapii adjuwantowej.</p> <p>Chemioradioterapia powinna być brana pod rozwagę u pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem przełyku, którzy nie kwalifikują się bądź odmawiają leczenia operacyjnego (zalecenie klasy C).</p> <p>Paliatywna chemioterapia: u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub z przerzutami rakiem przełyku lub brzucha z dobrym stanem sprawności powinno się rozważyć chemioterapię z kombinacji cisplatyny i 5-FU (zalecenie klasy B).</p>
Wielka Brytania	AUGSGBI / BSG / BASO 2011	<p>1. Chirurgia przełyku</p> <p>Typ histologiczny nowotworu, jego lokalizacja, zakres proponowanych limfadenektomii, czynniki indywidualne oraz doświadczenie chirurga powinny określić podejście operacyjne.</p> <p>2. Terapia neoadiuwantowa, okołoperacyjna (neoadiuwantowa i adiuwantowa) oraz adiuwantowa</p> <p><u>Przedoperacyjna radioterapia</u> - nie jest zalecana w przypadku potencjalnie operacyjnego raka płaskonabłonkowego przełyku lub gruczolakoraka</p> <p><u>Przedoperacyjna chemioradioterapia</u> – istnieją dowody świadczące o wyższości chemioradioterapii przedoperacyjnej nad samą operacją w przypadkach raka płaskonabłonkowego przełyku lub gruczolakoraka.</p> <p><u>Ostateczna chemioradioterapia</u> – jest aktualnym standardem leczenia, ale brak jest dowodów uzasadniających podejście chirurgiczne i niechirurgiczne. Operacja powinna być rozważona u osób leczonych chemioradioterapią, którzy na koniec leczenia mieli histologicznie potwierdzoną chorobę resztkową.</p> <p><u>Operacja ratująca po ostatecznej chemioradioterapii</u> - wznowa po pierwotnym leczeniu z ostateczną chemioradioterapią może wystąpić u 10-30% pacjentów w ciągu pierwszego roku, dlatego resekcja przełyku może być opcją terapeutyczną, ale wymaga starannego rozważenia przez specjalistę dokonując oceny wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Adiuwantowa chemioterapia</u> – aktualne dane nie uzasadniają jej rutynowego stosowania.</p> <p><u>Przedoperacyjna chemioterapia</u> – jest standardem leczenia chorych z operacyjnym gruczolakorakiem przełyku w części środkowej i dystalnej oraz połączenia przełykowo-żołądkowego.</p> <p>3. Leczenie paliatywne</p> <p><u>Chemioterapia paliatywna pierwszego rzutu</u> – pacjenci w dobrym stanie sprawności powinni być leczeni schematem chemioterapii. Nie istnieje międzynarodowy konsensus odnoszący się do tego jaką kombinację chemioterapii należy stosować w pierwszej linii leczenia. Schematy leczenia zawierające docetaksel nie są aktualnie (przyp. AOTM: na dzień publikacji) zatwierdzone w Wielkiej Brytanii dla tego wskazania.</p>

Kraj / region	Organizacja / rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Chemioterapia redukująca stopień początkowo nieoperacyjnego lokalnie zaawansowanego raka <u>do operacji</u> - istnieją anegdotyczne dowody, że w wybranych przypadkach, chemioterapia paliatywna może spowodować wystarczającą redukcję początkowego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka i pozwolić na resekcję chirurgiczną.</p> <p><u>Paliatywna radioterapia</u> – teleradioterapia jest miejscowym środkiem łagodzącym, który wpływa korzystnie na objawy i jest związany z minimalną toksycznością, ale ulga od dysfagii postępuje często powolnie w porównaniu z wprowadzeniem stentu.</p> <p>4. Metody endoskopowe</p>

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Wyszukiwaniem objęto m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé <http://www.has-sante.fr>
- SMC – Scottish Medicines Consortium <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care <http://www.health.gov.on.ca>
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/en/search/advanced>
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> ;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/public-summary-documents-by-product>;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk>

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: *esophageal, esophagus, oesophagus, cancer, carcinoma, docetaxel, neck, cervical*.

Data wyszukiwania: 6.02.2014

W wyniku wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono żadnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych docetakselu we wskazaniu C15.0 nowotwór złośliwy – szyjna część przetyku. Wszystkie odnalezione dokumenty (5) dotyczyły finansowania leku we wskazaniu nowotwory głowy i szyi.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Na podstawie kryteriów włączenia założono, iż do analizy klinicznej zostaną włączone publikacje pełnotekstowe, anglojęzyczne, dotyczące przeglądów systematycznych i randomizowanych badań klinicznych, w których uczestniczyli chorzy z rozpoznaniem wg ICD-10 określonym zleceniem Ministra Zdrowia. Nie stosowano ograniczeń odnośnie wieku uczestników badań i komparatora. W przypadku braku badań spełniających wyżej wymienione kryteria włączenia w analizie klinicznej przedstawione zostaną wyniki dostępnych badań o możliwie najwyższej jakości dowodów naukowych.

W dniach 13-14 lutego 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline via PubMed, Embase via Ovid i Cochrane Library. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką.

Odnaleziono 3 przeglądy systematyczne, dotyczące terapii raka przełyku, jednakże żaden z nich nie odnosił się do raka szyjnej części przełyku, w związku z tym publikacje nie zostały włączone do oceny skuteczności docetakselu w tym wskazaniu.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono 4 badania kliniczne dotyczące ocenianego wskazania (Zhao 2012, Ruhstaller 2010, Chiarion-Sileni 2007 i Shim 2012), jednak do analizy skuteczności włączono jedynie pierwsze trzy badania, w których odsetek pacjentów z nowotworem przełyku w części szyjnej był powyżej 10% wszystkich włączonych do badania pacjentów; w badaniu Shim 2012 odsetek ten wynosił zaledwie 2,8% (n=1). Odnaleziono także badanie Li 2010, ale w publikacji nie wskazano metodologii badania. Odnalezione badanie retrospektywne Wang 2006, mimo iż dotyczyło nowotworów szyjnej części przełyku, zostało odrzucone z uwagi na zastosowanie docetakselu tylko u jednego pacjenta, a wyniki badania koncentrowały się na radioterapii.

Należy podkreślić fakt, że brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie docetakselu we wspomnianym wskazaniu, natomiast odnalezione badania (II fazy) są heterogeniczne i prezentują rozbieżne wyniki, co utrudnia wnioskowanie odnośnie skuteczności ocenianej terapii.

Przeprowadzono także przegląd bazy danych ClinicalTrials.gov w celu odnalezienia prowadzonych badań klinicznych dotyczących stosowania docetakselu w nowotworach przełyku. Jako słowa kluczowe wykorzystano: *docetaxel, esophageal cancer*. Łącznie odnaleziono 61 rekordów – wykaz w załączniku nr 2. Jednakże na tej podstawie nie zidentyfikowano żadnych trwających badań dotyczących skuteczności docetakselu w nowotworach szyjnej części przełyku.

5.2. Wyniki analizy klinicznej

5.2.1. Skuteczność i bezpieczeństwo

Zhao 2012

Randomizowane, jednośrodkowe badanie kliniczne mające na celu ocenę i porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch schematów chemioterapii (PF: cisplatyna + 5-fluorouracyl + radioterapia oraz DP: cisplatyna + docetaksel + radioterapia) u pacjentów z nieoperacyjnym lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym przełyku.

Nieleczonych wcześniej pacjentów kwalifikowano do badania ze Szpitala Ludowego JIANGYIN w prowincji Jiangsu, Chiny, od 1 stycznia 2005 r. do 31 maja 2008 roku. Warunkiem kwalifikacji był histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak płaskonabłonkowy przełyku (OSCC), który był chirurgicznie nieusuwalny lub nieoperacyjny. Aby zakwalifikować się do badania, pacjenci musieli być w wieku od 18 do 70 lat w momencie rejestracji, w stanie sprawności Karnofsky'ego (PS) powyżej 80, mieć oczekiwaną długość życia powyżej 3 miesięcy oraz właściwą czynność szpiku kostnego, układu krążenia, nerek i wątroby. Dodatkowo, pacjenci nie mogli mieć równocześnie żadnego problemu medycznego, który wymaga leczenia. Wyłączeniu z badania podlegali chorzy u których stwierdzono drugi pierwotny nowotwór oraz kobiety w ciąży lub karmiące.

Radioterapia z 50,4 Gy (28 frakcji z 1,8 Gy) była stosowana ponad 5 tygodni (5 frakcji w tygodniu). Radioterapię rozpoczęto w dniu 1. W grupie PF: 5-fluorouracyl (5-FU) w dawce 250 mg/m² podawano w dniach 1-4; cisplatynę w dawce 75 mg/m² podawano w dniu 1 każdego cyklu. Cykl trwał 28 dni,

przeprowadzono 4 cykle. W grupie DF zarówno docetaksel i cisplatynę podawano w dawce 75 mg/m² w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu, przeprowadzono 4 cykle.

Do dwóch grup badania włączono 90 pacjentów (po 45 osób każda grupa). Wiek pacjentów wahał się od 31 do 70 lat ze średnią wieku 57,4 lat. Ocena zaawansowania raka płaskonabłonkowego przełyku została oparta na standardzie AJCC 2002. Większość pacjentów była w wieku poniżej 65 roku (>80%) i miała chorobę w etapie T3 (>60%). Umieszczenie nowotworu w szyjnej części przełyku prezentowało 7 pacjentów (15,6%) w grupie DF oraz 6 (13,3%) w grupie DP.

Wyników nie analizowano pod względem pierwotnego umiejscowienia nowotworu.

Więcej pacjentów z grupy DP osiągnęło odpowiedź pełną i częściową (18 vs 13 i 15 vs 11, odpowiednio). Pacjenci z grupy DP wykazali znacznie wyższy ogólny wskaźnik odpowiedzi niż u pacjentów z grupy PF (73,3 vs 53,3%, $p < 0,05$). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami DP i PF w medianie czasu do odpowiedzi i medianie czasu trwania odpowiedzi.

Tabela 6 Parametry odpowiedzi – źródło: Zhao 2012

Odpowiedź	Grupa PF		Grupa DP	
	n	%	n	%
Odpowiedź całkowita (CR)	13	28,9	18	40
Odpowiedź częściowa (PR)	11	24,4	15	33,3
Choroba stabilna (SD)	12	26,7	7	15,6
Choroba postępująca (PD)	9	20	5	11,1
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR)	24	53,3	33	73,3

Najczęściej obserwowanymi podczas leczenia lub w ciągu 2 tygodni od zakończenia leczenia były toksyczności hematologiczne (w tym leukopenia, neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość), zapalenie błon śluzowych, zmęczenie i nudności / wymioty. Odnotowano 11 poważnych zdarzeń hematologicznych (stopnia 3. i 4.) w grupie PF i 16 w grupie DF. Nie było istotnej różnicy pomiędzy grupami PF i DP pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń hematologicznych (24,4% vs 35,6%, $p > 0,05$). Nie zaobserwowano także znaczącej różnicy między pacjentami z grupy DF i z grupy PF pod względem nieciężkich zdarzeń toksyczności i toksyczności w późnym stadium promieniowania ($p > 0,05$).

Tabela 7 Poważne reakcje toksyczne (klasy 3 i 4 stopnia), zgłaszane podczas chemioterapii oraz w ciągu 2 tygodni od zakończenia leczenia - źródło: Zhao 2012

Toksyczności	Grupa PF		Grupa DP		wartość p
	n	%	n	%	
toksyczność hematologiczna	11	24,4	16	35,6	0,135
zapalenie przełyku	9	20	8	17,8	0,6883
zapalenie płuc	2	4,44	3	6,7	0,5476
zapalenie błony śluzowej	1	2,2	1	2,2	0,3211

Mediana czasu obserwacji wynosi 14,2 miesiący (zakres, 12-40.3 miesiący). Utrata pacjenta z obserwacji wystąpiła u 3 chorych. Mediana całkowitego czasu przeżycia dla pacjentów z grupy PF to 22,3 miesiący (95CI, 12.4-66.2 miesiące), a mediana całkowitego czasu przeżycia dla pacjentów z grupy DP jest 43,2 miesiący (95CI, 10.3-68.4 miesiący). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosi 14,0 miesiący (95CI, 10.2-65.3 miesiący) u pacjentów z grupy PF i 25,3 miesiący (95CI, 14-65.3 miesiący) u pacjentów

z grupy DP. Nie było statystycznie istotnej różnicy w częstości nawrotów między grupą PF i grupą DP (75,6% vs 71,2%, odpowiednio).

Tabela 8 Dane dotyczące nawrotu choroby - źródło: Zhao 2012

Rodzaj wznowy	Grupa PF		Grupa DP	
	n	%	n	%
Wznowa lokalna (LR)	13	28,9	12	26,7
Odległe przerzuty (DM)	7	15,6	8	17,8
LR + DM	14	31,1	12	26,7
Ogółem	34	75,6	32	71,2

Ruhstaller 2010

Prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe badanie II fazy prowadzone przez Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK).

Kryteria kwalifikacji obejmowały: uprzednio nieleczonych pacjentów z histologicznie potwierdzonym rakiem płaskonabłonkowym lub gruczolakorakiem przełyku jeśli guz był: (1) bardzo lokalnie zaawansowany (T4 i / lub M1a), (2) w regionie szyjnej części przełyku lub (3) lokalnie zaawansowany (T3 i / lub N +), ale pacjent był medycznie niekwalifikujący się do zabiegu. Pacjenci z przerzutami odległymi zostali wyłączeni. Dodatkowe kryteria to: wiek od 18 do 70 lat, stan sprawności wg WHO poniżej 2, normalne funkcjonowanie narządów.

Leczenie obejmowało 2 cykle chemioterapii indukcyjnej (cisplatyna i docetaksel, obie po 75 mg/m² co 3 tygodnie), a następnie chemioradioterapię (CRT), obejmującą całkowitą dawkę promieniowania 59,4 Gy wraz z docetaksem 15 mg/m² i cisplatyną 25 mg/m² (5 dawek tygodniowo).

Do badania włączono 21 pacjentów z siedmiu szwajcarskich ośrodków onkologicznych. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (86%), mediana wieku to 64,3 lat (zakres 45.8-73.1 lat), a 11 miało stan sprawności 0. 12 (57%) pacjentów miało lokalnie bardzo zaawansowaną chorobę (T4 i / lub M1a), 3 (14%) miało guza w szyjnej części przełyku (T4 w 1) i 6 (29%) lokalnie zaawansowany nowotwór (T3 i / lub N +), ale nieoperacyjny. Histologicznie rozpoznano raka płaskonabłonkowego w 10 przypadkach (48%), gruczolakoraka w 8 przypadkach (38%) i mieszanego/niezróżnicowanego raka w pozostałych przypadkach.

Ostre śmiertelne zapalenie wątroby wywołane *herpes simplex* wystąpiło u 1 pacjenta 4 tygodnie po rozpoczęciu CRT. Inny pacjent nie zaczął CRT ponieważ objętość guza była zbyt duża i retrospektywnie pacjent nie spełnił kryteriów włączenia do badania. Radioterapia została wcześniej zatrzymana (po 39,6 Gy) u trzeciego pacjenta, ponieważ radioonkolog był zaniepokojony nietolerowanymi późnymi następstwami wynikającymi z bardzo dużej objętości napromieniania.

Predefiniowanym punktem końcowym (histologicznie potwierdzona kontrolę lokalną 6 miesięcy po zakończeniu CRT) uzyskano u 4 chorych (19%) w oparciu o ITT. W związku z tym, badanie zostało zamknięte przedwcześnie, ponieważ przy odsetku niższym niż 30% leczenie uznano za klinicznie nieskuteczne. Zgodnie z protokołem, jako progresję lokalną uznawano także pacjentów, u których nie wykonano biopsji 6 miesięcy po radioterapii, z jakiegokolwiek powodu. 1 pacjent odmówił wykonania biopsji ale pozostał wolny od choroby przez okres dłuższy niż 3 lata po rejestracji. Można więc przyjąć, że w sumie 5 z 21 pacjentów (24%) pozostaje wolny od miejscowej i układowej wznowy 6 miesięcy po zakończeniu CRT.

Z pozostałych pacjentów, 1 zmarł z powodu zapalenia wątroby wywołanego *herpes simplex* podczas CRT (wspomniane wcześniej), a 2 zmarło po CRT, ale przed oceną co 6 miesięcy, 1 z powodu progresji miejscowej i ogólnoustrojowej i 1 z powodu niewydolności wielonarządowej po operacji ratunkowej dla uporczywego miejscowego guza. U pozostałych 12 pacjentów po zakończeniu CRT 9 (43%) wykazało progresję miejscową i 3 (19%) progresję systemową i lokalną. Pacjent, który nie otrzymał CRT doświadczył niepowodzenia systemowego i lokalnego.

Mediana czasu obserwacji wynosiła 33,7 miesiąca (95% przedział ufności (CI) 29.4-38.2 miesiące), po tym czasie 6 (29%) pacjentów pozostało przy życiu. Odnotowano 12 (57%) zgonów związanych z postępującą

chorobą i 3 (14%) z przyczyn nie związanych z chorobą. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 15,8 miesiący (95% CI 12.3-25.6 miesiący). Odsetki jednorocznego, dwu- i trzyletniego czasu przeżycia wynosiły 71%, 38% i 29%, odpowiednio.

Żaden z 3 pacjentów z nowotworami przetyku w części szyjnej nie był w grupie długoterminowych ocalałych. Histologia raka nie determinowała wyniku, długoterminowe przeżycie uzyskano zarówno u chorych na gruczolakoraka, jak i raka płaskonabłonkowego.

Toksyczności były zgodnie z oczekiwaniami i do opanowania. Toksyczność hematologiczna podczas chemioterapii indukcyjnej była najczęstszym działaniem niepożądanym występującym w pewnym stopniu u wszystkich pacjentów otrzymujących 2 cykle docetakselu i cisplatyny. Zmniejszenie dawki chemioterapii w drugim cyklu o 25% wymagane było w przypadku docetakselu u 1 pacjenta, a docetakselu i cisplatyny u 2 pacjentów, w wyniku infekcji, utraty masy ciała lub zapalenia jamy ustnej. CRT było dobrze tolerowane przez większość pacjentów. Trombocytopenia klasy 3/4 wystąpiła u 2 pacjentów, a dysfagia u 3 pacjentów.

Tabela 9 Zdarzenia niepożądane w trakcie terapii – źródło: Ruhstaller 2010

Zdarzenia niepożądane	CTH indukcyjna (n=21)				CRT (n=20)			
	Wszystkie		Stopnia 3/4		Wszystkie		Stopnia 3/4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
anemia	21	100	1	5	20	100	1	5
leukopenia	12	57	6	29	10	50	1	5
neutropenia	8	38	6	29	3	15	1	5
trombocytopenia	9	43	1	5	17	85	2	10
dysfagia	16	76	1	5	18	90	3	15
zapalenie jamy ustnej	3	14	1	5	0	0	0	0
biegunka	8	38	1	5	2	10	0	0
nudności	5	24	1	5	8	38	0	0
wymioty	3	14	1	5	2	10	0	0
łyśnienie	13	62	0	0	17	81	0	0
astenia	14	67	0	0	12	57	0	0
neurosensoryczne	1	5	0	0	2	10	0	0
inny	17	81	4	19	18	90	2	10

Na początku badania, tj. przed rozpoczęciem leczenia 100% pacjentów wypełniło kwestionariusz, zaś w 6-miesięcznej obserwacji 65% chorych, którzy przeżyli, wypełniła kwestionariusz dotyczący oceny jakości życia. Klinicznie znaczącą poprawę zaobserwowano w zaburzeniach połykania (średnia zmiana -11 punktów) i problemach z jedzeniem (mediana zmiany -8,3) od początku badania do zakończenia chemioterapii indukcyjnej. Te średnie wyniki pozostały niskie, aż do 6-miesięcznej obserwacji (*follow-up*), a następnie wyniki zarówno dla dysfagii i problemów z jedzeniem pogorszyły się do 12-miesięcznej obserwacji.

Mediana wyników dla dobrego samopoczucia fizycznego pozostawała w najwyższym kwartylu w całym okresie obserwacji, co stanowi raczej dobre ogólne fizyczne samopoczucie podczas leczenia i przez okres do 9 miesięcy po leczeniu, następnie odnotowano niewielki spadek, aż do 12-miesięcznej obserwacji. Klinicznie znaczącą poprawę radzenia sobie z wysiłkiem obserwowano podczas leczenia (mediana zmiany +19), a wynik utrzymywał się na tym poziomie przez 9 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Pomimo intensywnego programu leczenia, jakość życia była ograniczona tylko czasowo u większości pacjentów. Warto zauważyć, że nawet pacjenci doświadczający nawrotu nie mieli wcale lub mieli niewielkie zaburzenia połykania w ciągu 9 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Chiaron-Sileni 2007

Prospektywne badanie II fazy zostało przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kombinacji docetakselu, cisplatyny i fluorouracylu u pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (SCC). W okresie lipiec 1998 - luty 2002 włączono 37 pacjentów w dwóch włoskich ośrodkach (Istituto Oncologico Veneto, Padova; Centro di Riferimento Oncologico, Aviano).

Kryteria kwalifikujące stanowiły: wiek <75 lat, potwierdzony histologicznie i wcześniej nieleczonej SCC przełyku, stan sprawności WHO (PS) ≤ 2 , bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 2 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$ i odpowiednie czynności nerek i wątroby. Kryteria wyłączenia obejmowały potwierdzone przerzuty odległe, wysięk z opłucnej lub osierdzia, przetoka, wcześniejsze nowotwory (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry), przebyte zawał serca lub niekontrolowane infekcje.

Średni wiek wynosił 61 lat (zakres 39 - 72 lat), a 62% pacjentów miało WHO PS poniżej 2. Dwudziestu sześciu chorych było w stadium T4, przerzuty do śródpiersia miało 31 chorych, 2 chorych miało przerzuty trzewne i trzech przerzuty do węzłów szyjnych, jeden pacjent miał nieoczekiwany przerzut do kości. Dwadzieścia pięć pierwotnych nowotworów przełyku było w górnej połowie klatki piersiowej, dwa w dolnej klatki piersiowej, cztery w części szyjnej a sześciu pacjentów miało więcej niż jedną lokalizację nowotworu.

Leczenie składało się z kombinacji: docetaksel 60 mg/m^2 , cisplatyna 75 mg/m^2 w dniu 1. i fluorouracyl 750 mg/m^2 w dniach 2-5, powtarzane co 3 tygodnie przez trzy cykle (cykl = 21 dni), a następnie karboplatyna 100 mg/m^2 na tydzień przez 5 tygodni i równoczesna radioterapia (45 Gy w 25 frakcjach, 5 dni w tygodniu).

Konstrukcja badania minimalizuje oczekiwaną liczbę leczonych pacjentów, jeśli wskaźnik odpowiedzi jest niewystarczający. W przypadku 7 lub mniej odpowiedzi u pierwszych 19 pacjentów badanie miało być zakończone. W przypadku ośmiu lub więcej odpowiedzi u tych 19 pacjentów, 15 dodatkowych pacjentów byłoby zarejestrowanych. Jeśli więcej niż 16 odpowiedzi zostanie odnotowanych u wszystkich 34 pacjentów, leczenie będzie uważane za aktywne.

Trzydzieści jeden z 37 pacjentów włączonych do badania zakończyło planowaną chemioterapię i 30 wypełniło radiochemioterapię.

Po zakończeniu chemioterapii, 49% (95% CI: 32.2-66.2) miała skuteczność kliniczną na bazie analizy ITT. Sześciu pacjentów (16%) wykazało CR z negatywną biopsją, 12 (32%) uzyskało PR, 7 pacjentów (19%) pozostało stabilnych, ośmiu (22%) miało chorobę postępującą (PD), a czterech (11%) zmarło.

Tabela 10 Odpowiedź na chemioterapię – źródło: Chiarion-Sileni 2007

Odpowiedź	DCF		
	n	%	95% przedział ufności (CI)
Ogólna odpowiedź (OR)	18	49	32-66
Odpowiedź całkowita (CR)	6		
Odpowiedź częściowa (PR)	12		
Choroba stabilna (SD)	7	19	
Choroba postępująca (PD)	8	22	
Wczesny zgon	4	11	

Po infuzji karboplatyną i radioterapii, dwóch pacjentów miało dalsze zmniejszenie choroby, 20 pozostało stabilnych, a 8 miało chorobę postępującą.

Wszyscy pacjenci zgłaszali jakiś stopień dysfagii na wejściu do badania. Mediana wyniku była równa 2 (zakres 1-4). Po chemioterapii indukcyjnej, dysfagia wzrosła co najmniej o jeden poziom u 8 pacjentów (22%) a całkowicie ustąpiła u 12 pacjentów (32%), z odsetkiem ogólnej poprawy dysfagii u 54% pacjentów.

Najczęściej spotykanymi objawami toksyczności były: leukopenia (38% klasa III / IV), neutropenia (32% klasa III / IV), niedokrwistość (11% klasa III / IV), zapalenie błony śluzowej (35% klasa II i klasa III 5%), zakażenia niezwiązane z neutropenią (13% klasa III / IV) i biegunka (6% klasa III / IV). U wszystkich pacjentów obserwowano łysienie klasy II. Jeden pacjent zmarł z powodu udaru mózgu (3% klasa IV). Dziewięciu pacjentów (24%) rozwinęło przetoki tchawiczo - przełykowe w trakcie leczenia. Wśród infekcji niezwiązanych z neutropenią zaobserwowano dwa, nieśmiertelne, grzybicze zapalenia płuc. Miały miejsce dwa śmiertelne zapalenia śródpiersia wskutek przetoki, nastąpiły natychmiast po pierwszym cyklu. Jeden pacjent zmarł po trzecim cyklu ze względu na gorączkę neutropeniczną i biegunkę.

Tabela 11 Toksyczności związane z leczeniem DCF – źródło: Chiarion-Sileni 2007

Toksyczności	toksyczność DCF (%), N=37			
	Stopnia 1.	Stopnia 2.	Stopnia 3.	Stopnia 4.
leukopenia	39	19	27	11
neutropenia	29	19	24	8*
trombocytopenia	8	8	5	0
anemia	46	22	8	3
zapalenie błony śluzowej	27	35	5	0
łysienie	0	100	0	0
nudności i wymioty	19	13	3	0
biegunka	0	0	3	3
wątrobiany	3	0	0	0
zakażenie	0	0	3	8
naczyń mózgowych	0	0	0	3*
przetoka	0	0	0	11*

* u czterech pacjentów nastąpił zgon toksyczny

Główną toksyczność w trakcie radiochemioterapii stanowiło zapalenie przełyku klasy III i IV u 73% pacjentów.

Mediana czasu przeżycia wynosiła 10,8 miesiąca (95% CI: 8,1-12,4), natomiast 1- i 2-letnie przeżycia wyniosły 35,1% (95% CI: 20,4–50,2) i 18,9% (95% CI: 8,3–32,8), odpowiednio. Na dzień publikacji, z 37 pacjentów leczonych DCF, czterech (11%) pozostało przy życiu i wolnych od choroby, przy minimalnej obserwacji 50 miesięcy. Piętnastu z 18 pacjentów wykazujących odpowiedź doznało postępu lub nawrotu choroby. Mediana czasu do progresji wynosiła 9,8 miesiąca (95% CI: 8,5 - 16,0), a 1- i 2-letnie przeżycie wolne od progresji uzyskało 38,9% (95% CI: 17,5 - 60,0) i 22,2% (95% CI: 6,9 - 42,9) chorych. Mediana przeżycia chorych reagujących na leczenie DCF wynosiła 14,7 miesiąca (95% CI: 11 - 24,7) vs 6,6 miesięcy (95% CI: 3,9 - 9,8) w grupie nie wykazującej odpowiedzi.

Li 2010

Badanie jednośrodkowe przeprowadzone w okresie marzec 2004-grudzień 2007. Brak informacji w publikacji o rodzaju badania. W badaniu oceniono chemioradioterapię na bazie docetakselu u pacjentów

chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku w celu określenia odpowiedzi klinicznej oraz przeżycia całkowitego.

Badanie objęło pacjentów z histologicznie potwierdzonym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, włącznie z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego. W celu włączenia do badania pacjenci musieli spełniać następujące kryteria: nie być uprzednio poddanymi radioterapii lub chemioterapii, mieć stan sprawności wg skali Karnofsky'ego ponad 70 i mieć zachowaną odpowiednią funkcję szpiku kostnego i prawidłową czynność nerek wątroby potwierdzone w badaniach laboratoryjnych. Dodatkowo guz miał znajdować się w szyjnej części przełyku lub zaatakował przylegające organy, bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych lub pacjenci nienadający się do przewodu żołądkowego. Wreszcie, pacjenci nie mogli tolerować medycznie operacji, ale mogli mieć chemioradioterapię. Chorych nie kwalifikowano, gdy mieli dowody odległej choroby przerzutowej lub niepoddający się kontroli stan zdrowia. Pacjenci nie mogli korzystać jednocześnie z innej terapii, innej terapii przeciwnowotworowej lub z historią nowotworową. Pacjenci z jakimkolwiek fizycznym dowodem neuropatii obwodowej lub utraty słuchu byli niekwalifikowani.

U pacjentów stosowano jednocześnie chemo- i radioterapię. Chemioterapia składała się z docetakselu (60 mg/m²) i cisplatyny (80 mg/m²) podawane w 1. i 22. dniu radioterapii. Zastosowano tylko 2 jednodniowe podania. Radioterapia obejmowała dawkę promieniowania 50-64 Gy w 25-35 frakcjach w zależności od stopnia zaawansowania choroby.

Włączono 59 pacjentów z potwierdzonym histologicznie rakiem płaskonabłonkowym przełyku. Wszyscy pacjenci byli w stadium II-IV choroby. Nowotwór w szyjnej części przełyku miało 11 pacjentów.

U dziewięćdziesięciu pięciu procent z 59 pacjentów stwierdzono toksyczności hematologiczne. Zapalenie przełyku było powszechne, ale większość toksyczności było w stopniu 1 lub 2. Odżywianie wspierające przewodowe lub dożylnie otrzymało sześciu pacjentów z zapaleniem przełyku klasy 3. Spośród 59 pacjentów, 11 pacjentów miało płyn w jamie opłucnej po radiochemioterapii, a u czterech pacjentów (6,8%) konieczne było wykonanie punkcji opłucnej (klasa 3), ale nikt nie miał klasy 4.

Tabela 12 Toksyczności związane z leczeniem - źródło: Li 2010

Toksyczności	Stopnia 0.		Stopnia 1. i 2.		Stopnia 3.		Stopnia 4.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Leukocytopenia	3	5,1	26	44,1	17	39,0	7	11,9
Neutropenia	9	15,3	18	30,5	20	33,9	12	20,3
Małopłytkowość	43	72,9	11	18,7	5	8,5	0	0,0
Anemia	12	20,3	42	71,2	0	0,0	1	1,7
Zapalenie przełyku	12	20,3	41	69,5	6	10,2	0	0,0
Funkcja wątroby	38	64,4	20	33,9	1	1,7	0	0,0
Kaszel	27	45,8	30	50,8	2	3,4	0	0,0
Chrypka	39	66,1	20	33,9	0	0,0	0	0,0
Wysięk w opłucnej	48	81,3	7	11,9	4	6,8	0	0,0
Zwłóknienie płuc	36	61,0	23	39,0	0	0,0	0	0,0
Zwężenie przełyku	52	88,1	7	11,9	0	0,0	0	0,0

Całkowity odsetek odpowiedzi (RR) wyniósł na 59 badanych 98,3%, z czego kompletnych odpowiedzi było 42 (71,2%) i 16 odpowiedzi częściowych. Jeden pacjent miał chorobę stabilną (SD). Na moment pisania artykułu 20 pacjentów miało progresję miejscową.

Po medianie czasu obserwacji dla pacjentów żyjących równej 18 miesięcy (zakres: 4-53 miesięcy), 32 pacjentów zmarło, 15 wykazało miejscową progresję nowotworu, 16 miało odległe przerzuty, 1 miał nowy

guz poza polem promieniowania, a 1 krwotok po drugim cyklu radioterapii. Szacunkowa mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 22,6 miesiące (95% przedział ufności [CI], 16,7-28,5), a ogólny wskaźnik przeżycia po 3 latach wynosił 36,7% ± 7,3% błąd standardowy (SE). Odsetek przeżycia bez progresji miejscowej w ciągu 3 lat od rozpoczęcia leczenia wynosił 59,6% ± 7,5% SE. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 16,2 miesiąca (95% CI, 6,9-25,5 miesięcy), a odsetek przeżyć bez progresji po 3 latach od rozpoczęcia leczenia wynosił 29,2% ± 7,5% SE.

5.2.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W dniu 15 lutego 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania docetakselu na stronach URPL, EMA i FDA, jednak w jego wyniku nie odnaleziono żadnych komunikatów.

Bezpieczeństwo na podstawie ChPL

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilii około 7. dnia, a średnim czasem trwania ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³) wynoszącym 7 dni, niedokrwistość, łysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie.

Działania niepożądane zostały opisane wg skali toksyczności NCI (ang. National Cancer Institute) oraz wg terminologii COSTART (ang. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms) - stopień 3 = G3; stopień 3-4 = G3/4; stopień 4 = G4.

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (≥ 1/10) zaliczono:

1) Docetaxel 100 mg/m² pc. w monoterapii:

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia (G4: 76,4%); niedokrwistość (G3/4: 8,9%); gorączka neutropeniczna;
- Zaburzenia układu nerwowego: obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 4,1%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 4%) zaburzenia smaku (ciężkie: 0,07% przypadków);
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność (ciężkie przypadki: 2,7%);
- Zaburzenia żołądka i jelit: zapalenie jamy ustnej (G3/4: 5,3%); biegunka (G3/4: 4%); nudności (G3/4: 4%); wymioty (G3/4: 3%);
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie; odczyny skórne (G3/4: 5,9%); zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 2,6%);
- Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśni (ciężkie przypadki: 1,4%);
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: brak łaknienia;
- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia (G3/4: 5,7%; w tym posocznica i zapalenie płuc, prowadzące do zgonu w 1,7%);
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) astenia (ciężkie przypadki: 11,2%); ból;
- Zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość (G3/4: 5,3%).

2) Docetaxel 75 mg/m² pc. w monoterapii:

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia (G4: 54,2%); niedokrwistość (G3/4: 10,8%); trombocytopenia (G4: 1,7%);
- Zaburzenia układu nerwowego: obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%);
- Zaburzenia żołądka i jelit: nudności (G3/4: 3,3%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 1,7%); wymioty (G3/4: 0,8%); biegunka (G3/4: 1,7%);
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie; odczyny skórne (G3/4: 0,8%);
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: brak łaknienia;
- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia (G3/4: 5%);

-
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: astenia (ciężkie przypadki: 12,4%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%); ból.

Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord wymienia ich wiele w zależności od stosowanego schematu leczenia.

6. Analiza ekonomiczna

6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących stosowania docetakselu w nowotworach złośliwych szyjnej części przełyku.

6.2. Przedstawienie metodyki i modelu

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce leku docetaksel w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym przełyku umiejscowionym w części szyjnej (ICD-10: C15.0).

Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-konsekwencji dla mediany przeżycia całkowitego (OS) i mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz analizę kosztów-efektywności (CEA) dla wskaźnika odpowiedzi ogółem (ORR).

Wybór CEA znajduje uzasadnienie w wynikach przeprowadzonego wyszukiwania, w wyniku którego nie odnaleziono wartości użyteczności, które wiarygodnie charakteryzowałyby stany zdrowotne w populacji pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. Ze względu na specyfikę objawów choroby wykorzystanie użyteczności pochodzących z innych populacji, mogłoby prowadzić do zafałszowania wyników zdrowotnych w porównywanych grupach.

Analiza kosztów-konsekwencji jest zasadna, ponieważ wykorzystanie median do obliczenia współczynnika ICER rodzi trudności interpretacyjne.

Porównywane interwencje

Na podstawie jednego badania RCT Zhao 2012 dokonano porównania docetakselu z 5-fluorouracyłem w schematach leczenia z cisplatyną i radioterapią.

Perspektywa

Analizę podstawową wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Czas trwania terapii w badaniu Zhao 2012 wynosił ok. 4 miesiące (4 cykle po 28 dni każdy), natomiast mediana *follow-up* wynosiła 14,2 miesiąca (zakres: 12,0-40,3). Ze względu na brak dokładnych informacji jak długo prowadzono obserwację u poszczególnych pacjentów, przyjęto założenie, że horyzont czasowy obejmuje minimalny *follow-up* tj. okres 12 miesięcy.

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie medycznych obejmujące jedynie koszty leków.

Przyjęto arbitralne założenie, że koszty procedur związanych z podaniem leku, monitorowania leczenia, leczenia działań niepożądanych są takie same dla obu porównywanych interwencji.

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 RCT Zhao 2012.

Średnią powierzchnię ciała dorosłego pacjenta przyjęto arbitralnie na podstawie piśmiennictwa.

Oszacowania kosztów leków dokonano na podstawie wartości limitu finansowania substancji pochodzących z ostatniego Obwieszczenia MZ, w przeliczeniu na miligram substancji czynnej. Do obliczeń wzięto najwyższy z uzyskanych kosztów za miligram substancji czynnej. Powyższe postępowanie wydaje się zasadne ze względu na brak danych dotyczących udziału w rynku poszczególnych produktów leczniczych.

Tabela 13 Założenia analizy ekonomicznej

ZAŁOŻENIA	DOCETAKSEL	5-FLOROURACYL
Dawka dzienna (mg/m ²)	75	250
Liczba podań na cykl	1	4
Liczba cykli	4	4
Zużycie leku w ciągu terapii (mg/m ²)	300	4000
Powierzchnia ciała osoby dorosłej (m ²)	1,7	1,7
Średnie zużycie leku w terapii 1 pacjenta (mg)	510	6800
Koszt za mg leku (PLN) - max	11,34	0,15

6.3. Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-konsekwencji wskazują, że wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o około 21 miesięcy i mediany przeżycia wolnego od progresji choroby o około 11 miesięcy u jednego pacjenta przy zastosowaniu docetakselu w miejsce 5-fluorouracylu wiąże się z poniesieniem kosztów rzędu 4,8 tys. PLN.

Tabela 14 Analiza kosztów-konsekwencji dla OS i PFS

Analiza kosztów-konsekwencji	DOCETAKSEL	5-FLOROURACYL	RÓŻNICA
KOSZTY:			
Koszt terapii 1 pacjenta (PLN)	5 783,40	1 020,00	4 763,40
EFEKTY:			
Mediana OS (miesiące)	43,2	22,3	20,90
Mediana PFS (miesiące)	25,3	14	11,30

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-efektywności wskazują, że koszt uzyskania odpowiedzi u jednego dodatkowego pacjenta przy zastosowaniu docetakselu w miejsce 5-fluorouracylu wynosi około 530 PLN.

Tabela 15 Analiza kosztów-efektywności dla ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ORR)

Analiza kosztów-efektywności	DOCETAKSEL	5-FLOROURACYL	RÓŻNICA
KOSZTY:			
Koszt terapii 1 pacjenta (PLN)	5 783,40	1 020,00	4 763,40
EFEKTY:			
ORR (liczba pacjentów)	33,00	24,00	9,00
WYNIKI:			
ICER			529,27

6.4. Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy kosztów-efektywności jest mała liczba wiarygodnych źródeł danych (randomizowanych badań kontrolnych) oceniających skuteczność leczenia docetakselem w porównaniu z komparatorami. Odnaleziono tylko jedno badanie *head-to-head* (Zhao 2012) porównujące zastosowanie docetakselu z 5-fluorouracylem w schematach leczenia. Badanie to dotyczyło chorych z nowotworami przełyku, jednakże nie były to tylko przypadki zlokalizowane w części szyjnej przełyku, zaś wyniki nie były podzielone według lokalizacji guza.

Dawkowanie uwzględnione w analizie przyjęto na podstawie badania Zhao 2012. Należy nadmienić, że ChPL nie podaje dawkowania dla ocenianego wskazania (off-label), ale w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN) w ramach terapii indukcyjnej wskazano taką samą dawkę, jak badaniu RCT, z zastrzeżeniem, że cykl leczenia jest krótszy niż we wspomnianym badaniu i wynosi 21 zamiast 28 dni.

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. Należy mieć także świadomość, że dysfagia w grupie pacjentów z rakiem przełyku jest zjawiskiem powszechnym i często powodującym niedożywienie. Stąd realna powierzchnia ciała pacjentów może odbiegać od przyjętych wzorców i tym samym wpływać na wielkość zużycia leku.

Do obliczeń kosztu miligramu substancji czynnej wykorzystano wysokość limitu finansowania, z uwagi na brak danych wskazujących na realny koszt zakupu leków jaki ponoszą szpitale. Spośród aktualnie refundowanych preparatów zawierających docetaksel, do obliczeń wybrano najwyższy koszt za miligram substancji czynnej, ze względu na brak danych dotyczących udziału w rynku poszczególnych produktów leczniczych. W związku z powyższym istnieje możliwość zawyżenia wydatków płatnika publicznego na porównywane substancje czynne.

W analizie oceniano wpływ terapii na ogólne przeżycie. Nie uwzględniono innych potencjalnych efektów zdrowotnych wynikających ze stosowania docetakselu. Powodem tak zdefiniowanej strategii analitycznej był brak wiarygodnych źródeł danych umożliwiających wykonanie obliczeń.

Nie przeprowadzono analizy wrażliwości z uwagi na ogólne ograniczenia modelu.

7. Analiza wpływu na budżet

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z załącznikiem C.19. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42), zawierającym zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10), substancja czynna docetaxelum (grupa limitowa: 1013.0) finansowana jest ze środków publicznych w 110 rozpoznaniach.

Tabela 16. Dane dotyczące finansowania docetakselu w ramach chemioterapii (opracowanie własne na podstawie Załącznika C Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42))

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	228,42	239,84	226,8	bezpłatne	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994	857,84	900,73	900,73	bezpłatne	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	5909990811007	2247,7	2360,09	1587,6	bezpłatne	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990777006	246,02	258,32	226,8	bezpłatne	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	5909990777020	997,27	1047,13	907,2	bezpłatne	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	5909990850280	1053,97	1106,67	1106,67	bezpłatne	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990994557	59,4	62,37	62,37	bezpłatne	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990994564	226,8	238,14	238,14	bezpłatne	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990994601	453,6	476,28	476,28	bezpłatne	0
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990786466	64,8	68,04	68,04	bezpłatne	0
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 8 ml	5909990786473	259,2	272,16	272,16	bezpłatne	0
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 16 ml	5909990786480	486	510,3	510,3	bezpłatne	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328	864	907,2	907,2	bezpłatne	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	5909990994342	1296	1360,8	1360,8	bezpłatne	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	5909990994359	1728	1814,4	1814,4	bezpłatne	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	5909990994366	1944	2041,2	2041,2	bezpłatne	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	5909991030001	216	226,8	226,8	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	5909990744688	70,92	74,47	74,47	bezpłatne	0
Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml +1fiol. rozp. a 6 ml	5909990744695	283,69	297,87	297,87	bezpłatne	0

Do chwili ukończenia prac nad raportem nie otrzymano danych z Narodowego Funduszu Zdrowia.

7.2. Przedstawienie metodyki i modelu

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania ze środków publicznych w Polsce wnioskowanej technologii lekowej w przedmiotowym wskazaniu.

Analizę podstawową wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie przyjęto założenie, że dawkowanie, długość i liczba cykli leczenia będą zgodne z dawkowaniem przyjętym na potrzeby badania RCT Zhao 2012.

Średnią powierzchnię ciała dorosłego pacjenta przyjęto arbitralnie na podstawie piśmiennictwa.

Oszacowania kosztów leków dokonano na podstawie wartości limitu finansowania substancji pochodzących z ostatniego Obwieszczenia MZ, w przeliczeniu na miligram substancji czynnej. Do obliczeń wzięto najwyższy z uzyskanych kosztów za miligram substancji czynnej. Powyższe postępowanie wydaje się zasadne ze względu na brak danych dotyczących udziału w rynku poszczególnych produktów leczniczych.

Populację określono na podstawie opinii eksperta klinicznego, była ona punktem wyjściowym do przedstawienia wariantów analizy: minimalnego, podstawowego i maksymalnego.

Tabela 17 Założenia analizy wpływu na budżet

ZAŁOŻENIA	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Dawka dzienna (mg/m ²)	75	75	75
Liczba dni terapii w roku	4	4	4
Powierzchnia ciała pacjenta (m ²)	1,7	1,7	1,7
Koszt za mg docetakselu (PLN)	11,34	11,34	11,34
Koszt terapii 1 pacjenta (PLN)	5 783,40	5 783,40	5 783,40
Populacja	100	150	200

7.3. Wyniki analizy

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania docetakselu z perspektywy płatnika publicznego, roczny koszt leczenia pacjentów z nowotworami szyjnej części przełyku wyniósł około 870 tys. PLN (0,58 mln PLN – 1,16 mln PLN).

Tabela 18 Wyniki analizy wpływu na budżet

Analiza wpływu na budżet	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Roczny koszt terapii (PLN)	578 340,00	867 510,00	1 156 680,00

7.4. Ograniczenia analizy

Dawkowanie uwzględnione w analizie przyjęto na podstawie badania Zhao 2012. Należy nadmienić, że ChPL nie podaje dawkowania dla ocenianego wskazania (off-label), ale w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN) w ramach terapii indukcyjnej wskazano taką samą dawkę, jak badaniu RCT, z zastrzeżeniem, że cykl leczenia jest krótszy niż we wspomnianym badaniu i wynosi 21 zamiast 28 dni.

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. Należy mieć także świadomość, że dysfagia w grupie pacjentów z rakiem przełyku jest zjawiskiem powszechnym i często powodującym niedożywienie. Stąd realna powierzchnia ciała pacjentów może odbiegać od przyjętych wzorców i tym samym wpływać na wielkość zużycia leku.

Do obliczeń kosztu miligramu substancji czynnej wykorzystano wysokość limitu finansowania, z uwagi na brak danych wskazujących na realny koszt zakupu leków jaki ponoszą szpitale. Spośród aktualnie refundowanych preparatów zawierających docetaksel, do obliczeń wybrano najwyższy koszt za miligram substancji czynnej, ze względu na brak danych dotyczących udziału w rynku poszczególnych produktów leczniczych. W związku z powyższym istnieje możliwość zawyżenia wydatków płatnika publicznego na porównywane substancje czynne.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty substancji czynnych, nie zawiera natomiast kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

Oszacowanie liczebności populacji dokonane przez eksperta jest dość ogólne, zaś brak jest szczegółowych danych epidemiologicznych, dotyczących nowotworów złośliwych szyjnej części przełyku.

7.5. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Odnaleziono 1 dokument NHS Lancashire & South Cumbria (Wielka Brytania) z 2008 roku wskazujący na brak finansowania docetakselu w ocenianym wskazaniu (lek jest finansowany w leczeniu nowotworów: głowy i szyi, płuc, prostaty; w drugiej linii leczenia górnej części połączenia żołądkowo-przełykowego; jako część schematów terapii adjuwantowej w raku piersi).

8. Podsumowanie

8.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego finansowanie docetakselu jest uzasadnione w ocenianym wskazaniu.

8.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 10.01.2014 roku (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14) dotyczy przygotowania, na podstawie art. 31 e 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.), rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie docetakselu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.0 (Nowotwory złośliwe - Szyjna część przełyku).

Problem zdrowotny

Rak przełyku to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonkowych, które wyściełają przełyk. Najczęstszą jego postacią jest rak płaskonabłonkowy występujący w około 90% przypadków, pozostałe 10% stanowi rak gruczołowy (z komórek pełniących funkcję gruczołową, wydzielniczą) powstający głównie w dolnym odcinku przełyku i mający odmienną charakterystykę kliniczną i epidemiologiczną. Ze względu na umiejscowienie anatomiczne, nowotwory przełyku dzieli się na te dotyczące części szyjnej, piersiowej i brzusznej.

Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe przełyku wynosiła w 2010 roku około 1200, z czego ponad 900 u mężczyzn i około 250 u kobiet. Rak szyjnej części przełyku występuje rzadko i stanowi jedynie 2% -10% wszystkich nowotworów złośliwych przełyku w Stanach Zjednoczonych.

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, achlazia, oparzenia substancjami żrącymi, zespół Plummera i Vinsona.

Nowotwory przełyku charakteryzują się są złym rokowaniem. Pięcioletni wskaźnik całkowitego przeżycia pacjentów z rakiem w szyjnej części przełyku wynosił tylko 16%-28% u chorych leczonych za pomocą radykalnego zabiegu operacyjnego, zaś u pacjentów leczonych wyłącznie radioterapią, 5-letnie przeżycie osiągnęło tylko 14%-25%.

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. 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.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione rekomendacje i piśmiennictwo wskazują, że w leczeniu nowotwór złośliwych przełyku stosuje się radiochemioterapię neoadjuwantową, stosowaną przed operacją, lub samą radiochemioterapię u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Wykorzystywanymi w chemioterapii substancjami są: 5-fluorouracyl i cisplatyna. Zdaniem eksperta klinicznego komparatorem w tym wskazaniu może być tylko leczenie wspomagające.

Skuteczność kliniczna

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu włączono 3 badania kliniczne dotyczące ocenianego wskazania (Zhao 2012, Ruhstaller 2010, Chiarion-Sileni 2007) oraz badanie Li 2010, ale w publikacji nie wskazano metodologii badania.

Należy podkreślić fakt, że brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie docetakselu we wspomnianym wskazaniu, natomiast odnaleziono badania (II fazy)

są heterogeniczne i prezentują rozbieżne wyniki, co utrudnia wnioskowanie odnośnie skuteczności ocenianej terapii.

W badaniu Zhao 2012, mającym na celu ocenę i porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch schematów chemioterapii (PF: cisplatyna + 5-fluorouracyl + radioterapia oraz DP: cisplatyna + docetaksel + radioterapia) u pacjentów z nieoperacyjnym lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, umiejscowienie nowotworu w szyjnej części przełyku prezentowało 7 pacjentów (15,6%) w grupie DF oraz 6 (13,3%) w grupie DP. Wyników nie analizowano pod względem pierwotnego umiejscowienia nowotworu.

Więcej pacjentów z grupy DP w porównaniu do PF osiągnęło odpowiedź pełną i częściową (18 vs 13 i 15 vs 11, odpowiednio). Pacjenci z grupy DP wykazali znacznie wyższy ogólny wskaźnik odpowiedzi niż u pacjentów z grupy PF (73,3 vs 53,3%, $p < 0.05$). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami DP i PF w medianie czasu do odpowiedzi i medianie czasu trwania odpowiedzi.

Mediana całkowitego czasu przeżycia dla pacjentów z grupy PF to 22,3 miesiące (95CI, 12.4-66.2 miesiące), a mediana całkowitego czasu przeżycia dla pacjentów z grupy DP jest 43,2 miesiące (95CI, 10.3-68.4 miesiące). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosi 14,0 miesiące (95CI, 10.2-65.3 miesiące) u pacjentów z grupy PF i 25,3 miesiące (95CI, 14-65.3 miesiące) u pacjentów z grupy DP. Nie było statystycznie istotnej różnicy w częstości nawrotów między grupą PF i grupą DP (75,6% vs 71,2%, odpowiednio).

Do badania Ruhstaller 2010 włączono 21 pacjentów, z czego 3 (14%) miało guza w szyjnej części przełyku (T4 w 1). Predefiniowanym punktem końcowym (histologicznie potwierdzona kontrolę lokalną 6 miesięcy po zakończeniu CRT) uzyskano u 4 chorych (19%) w oparciu o ITT. W związku z tym, badanie zostało zamknięte przedwcześnie, ponieważ przy odsetku niższym niż 30% leczenie uznano za klinicznie nieskuteczne. W sumie 5 z 21 pacjentów (24%) pozostaje wolny od miejscowej i układowej wznowy 6 miesięcy po zakończeniu CRT. Trzech pacjentów zmarło. U pozostałych 12 pacjentów po zakończeniu CRT 9 (43%) wykazało progresję miejscową i 3 (19%) progresję systemową i lokalną.

Mediana czasu obserwacji wynosiła 33,7 miesiąca (95% przedział ufności (CI) 29.4-38.2 miesiące), po tym czasie 6 (29%) pacjentów pozostało przy życiu. Odnotowano 12 (57%) zgonów związanych z postępującą chorobą i 3 (14%) z przyczyn nie związanych z chorobą. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 15,8 miesiące (95% CI 12.3-25.6 miesiące). Odsetki jednorocznego, dwu- i trzyletniego czasu przeżycia wynosiły 71%, 38% i 29%, odpowiednio. Żaden z 3 pacjentów z nowotworami przełyku w części szyjnej nie był w grupie długoterminowych ocalałych.

W badaniu przeprowadzono ocenę jakości życia. Klinicznie znaczącą poprawę zaobserwowano w zaburzeniach połykania (średnia zmiana -11 punktów) i problemach z jedzeniem (mediana zmiany -8,3) od początku badania do zakończenia chemioterapii indukcyjnej. Te średnie wyniki pozostały niskie, aż do 6-miesięcznej obserwacji (follow-up), a następnie wyniki zarówno dla dysfagii i problemów z jedzeniem pogorszyły się do 12-miesięcznej obserwacji. Mediana wyników dla dobrego samopoczucia fizycznego pozostawała w najwyższym kwartyle w całym okresie obserwacji, co stanowi raczej dobre ogólne fizyczne samopoczucie podczas leczenia i przez okres do 9 miesięcy po leczeniu, następnie odnotowano niewielki spadek, aż do 12-miesięcznej obserwacji. Klinicznie znaczącą poprawę radzenia sobie z wysiłkiem obserwowano podczas leczenia (mediana zmiany +19), a wynik utrzymywał się na tym poziomie przez 9 miesięcy po zakończeniu leczenia.

W badaniu Chiarion-Sileni 2007 tylko 4 z 37 włączonych pacjentów miało nowotwór zlokalizowany w części szyjnej przełyku, a 6 miało więcej niż jedną lokalizację nowotworu. Trzydzieści jeden z 37 pacjentów włączonych do badania zakończyło planowaną chemioterapię i 30 wypełniło radiochemioterapię. Po zakończeniu chemioterapii, 49% (95% CI: 32.2-66.2) miała skuteczność kliniczną na bazie analizy ITT. Sześciu pacjentów (16%) wykazało CR z negatywną biopsją, 12 (32%) uzyskało PR, 7 pacjentów (19%) pozostało stabilnych, 8 (22%) miało chorobę postępującą (PD), a 4 (11%) zmarło.

Mediana czasu przeżycia wynosiła 10,8 miesiąca (95% CI: 8,1-12,4), natomiast 1- i 2-letnie przeżycia wyniosły 35,1% (95% CI: 20,4–50,2) i 18,9% (95% CI: 8,3–32,8), odpowiednio. Na dzień publikacji, czterech pacjentów (11%) pozostało przy życiu i wolnych od choroby, przy minimalnej obserwacji 50 miesięcy. Piętnastu z 18 pacjentów wykazujących odpowiedź doznało postępu lub nawrotu choroby. Mediana czasu do progresji wynosiła 9,8 miesiąca (95% CI: 8,5 - 16,0), a 1- i 2-letnie przeżycie wolne od progresji uzyskało 38,9% (95% CI: 17,5 - 60,0) i 22,2% (95% CI: 6,9 - 42,9) chorych. Mediana przeżycia chorych reagujących na leczenie DCF wynosiła 14,7 miesiąca (95% CI: 11 - 24,7) vs 6,6 miesiące (95% CI: 3,9 - 9,8) w grupie nie wykazującej odpowiedzi.

Do badania Li 2010 włączono 59 pacjentów, z czego nowotwór w szyjnej części przełyku miało 11 pacjentów. Całkowity odsetek odpowiedzi (RR) wyniósł na 59 badanych 98,3%, z czego kompletnych

odpowiedzi było 42 (71,2%) i 16 odpowiedzi częściowych. Jeden pacjent miał chorobę stabilną (SD). Na moment pisania artykułu 20 pacjentów miało progresję miejscową.

Po medianie czasu obserwacji dla pacjentów żyjących równej 18 miesięcy (zakres: 4-53 miesięcy), 32 pacjentów zmarło, 15 wykazało miejscową progresję nowotworu, 16 miało odległe przerzuty, jeden miał nowy guz poza polem promieniowania, a jeden krwotok po drugim cyklu radioterapii. Szacunkowa mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 22,6 miesięcy (95% przedział ufności [CI], 16.7-28.5), a ogólny wskaźnik przeżycia po 3 latach wynosił $36,7\% \pm 7,3\%$ błąd standardowy (SE). Odsetek przeżycia bez progresji miejscowej w ciągu 3 lat od rozpoczęcia leczenia wynosił $59,6\% \pm 7,5\%$ SE. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 16,2 miesiąca (95% CI, 6.9-25.5 miesięcy), a odsetek przeżyć bez progresji po 3 latach od rozpoczęcia leczenia wynosił $29,2\% \pm 7,5\%$ SE.

Bezpieczeństwo

W badaniu Zhao 2012 odnotowano 11 poważnych zdarzeń hematologicznych (stopnia 3. i 4.) w grupie PF i 16 w grupie DF. Nie było istotnej różnicy pomiędzy grupami PF i DP pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń hematologicznych (24,4% vs 35,6%, $p > 0,05$). Nie zaobserwowano także znaczącej różnicy między pacjentami z grupy DF i z grupy PF pod względem nieciężkich zdarzeń toksyczności i toksyczności w późnym stadium promieniowania ($p > 0,05$).

W badaniu Ruhstaller 2010 toksyczność hematologiczna podczas chemioterapii indukcyjnej była najczęstszym działaniem niepożądanym występującym w pewnym stopniu u wszystkich pacjentów otrzymujących 2 cykle docetakselu i cisplatyny. CRT było dobrze tolerowane przez większość pacjentów. Trombocytopenia klasy 3/4 wystąpiła u 2 pacjentów, a dysfagia u 3 pacjentów.

Najczęściej spotykanymi w badaniu Chiarion-Sileni 2007 objawami toksyczności były: leukopenia (38% klasa III / IV), neutropenia (32% klasa III / IV), niedokrwistość (11% klasa III / IV), zapalenie błony śluzowej (35% klasa II i klasa III 5%), zakażenia niezwiązane z neutropenią (13% klasa III / IV) i biegunka (6% klasa III / IV). U wszystkich pacjentów obserwowano łysienie klasy II. Jeden pacjent zmarł z powodu udaru mózgu (3% klasa IV). Dziewięciu pacjentów (24%) rozwinęło przetoki tchawiczo - przełykowe w trakcie leczenia. Trzech pacjentów zmarło.

W badaniu Li 2010 u 95% pacjentów stwierdzono toksyczności hematologiczne. Zapalenie przelyku było powszechne, ale większość toksyczności było w stopniu 1 lub 2. Spośród 59 pacjentów, 11 pacjentów miało płyn w jamie opłucnej po radiochemioterapii, a u czterech pacjentów (6,8%) konieczne było wykonanie punkcji opłucnej (klasa 3), ale nikt nie miał klasy 4.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, docetaxel w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała w monoterapii wiąże się z bardzo częstym występowaniem następujących działań niepożądanych: neutropenia (G4: 54,2%); niedokrwistość (G3/4: 10,8%); trombocytopenia (G4: 1,7%); obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%); nudności (G3/4: 3,3%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 1,7%); wymioty (G3/4: 0,8%); biegunka (G3/4: 1,7%); łysienie i odczyny skórne (G3/4: 0,8%); brak łaknienia; zakażenia (G3/4: 5%); astenia (ciężkie przypadki: 12,4%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%); ból.

Analiza ekonomiczna

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce leku docetaksel w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym przelyku umiejscowionym w części szyjnej (ICD-10: C15.0). Na podstawie jednego badania RCT Zhao 2012 dokonano porównania docetakselu z 5-fluorouracylem w schematach leczenia z cisplatyną i radioterapią. Analizę podstawową wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w horyzoncie czasowym obejmującym minimalny follow-up w badaniu Zhao 2012, tj. okres 12 miesięcy. W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie medycznych obejmujące jedynie koszty leków. Przyjęto arbitralne założenie, że koszty procedur związanych z podaniem leku, monitorowania leczenia, leczenia działań niepożądanych są takie same dla obu porównywanych interwencji. Nie zidentyfikowano w analizie kosztów bezpośrednich niemedycznych, a także nie uwzględniono: kosztów pośrednich i kosztów nieróżniących. Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych. Wykonano analizę kosztów-konsekwencji dla mediany przeżycia całkowitego (OS) i mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz analizę kosztów-efektywności (CEA) dla wskaźnika odpowiedzi ogółem (ORR).

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-konsekwencji wskazują, że wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o około 21 miesięcy i mediany przeżycia wolnego od progresji choroby o około 11 miesięcy u jednego pacjenta przy zastosowaniu docetakselu w miejsce 5-fluorouracylu wiąże się z poniesieniem kosztów rzędu 4,8 tys. PLN.

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-efektywności wskazują, że koszt uzyskania odpowiedzi u jednego dodatkowego pacjenta przy zastosowaniu docetakselu w miejsce 5-fluorouracylu wynosi około 530 PLN.

Należy mieć jednak na uwadze, że powyższe oszacowania podlegają licznym ograniczeniom.

Analiza wpływu na budżet

Zgodnie z załącznikiem C.19. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42), zawierającym zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10), substancja czynna docetaxelum (grupa limitowa: 1013.0) finansowana jest ze środków publicznych w 110 rozpoznaniach.

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania ze środków publicznych w Polsce wnioskowanej technologii lekowej w przedmiotowym wskazaniu. Analizę podstawową wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Populację określono na podstawie opinii eksperta klinicznego, była ona punktem wyjściowym do przedstawienia wariantów analizy: minimalnego, podstawowego i maksymalnego. W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania docetakselu z perspektywy płatnika publicznego, roczny koszt leczenia pacjentów z nowotworami szyjnej części przełyku wyniósł około 870 tys. PLN (0,58 mln PLN – 1,16 mln PLN).

Odnaleziono 1 dokument NHS Lancashire & South Cumbria z 2008 roku wskazujący na brak finansowania docetakselu w ocenianym wskazaniu (lek jest finansowany w leczeniu nowotworów: głowy i szyi, płuc, prostaty; w drugiej linii leczenia górnej części połączenia żołądkowo-przełykowego; jako część schematów terapii adjuwantowej w raku piersi).

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia raka przełyku. Żadna z rekomendacji nie odnosiła się bezpośrednio do terapii guzów w części szyjnej przełyku.

Na użyteczność docetakselu w chemioterapii raka przełyku wskazuje rekomendacja National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013), zaś wspólna rekomendacja Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, British Society of Gastroenterology oraz British Association of Surgical Oncology (AUGSGBI / BSG / BASO 2011) informuje, iż schematy leczenia zawierające docetaksel nie są zatwierdzone w Wielkiej Brytanii dla tego wskazania w chemioterapii paliatywnej pierwszego rzutu (dane na dzień publikacji). W pozostałych przypadkach rekomendacje bądź nie wymieniają konkretnych substancji (AUGSGBI / BSG / BASO 2011, Polska Unia Onkologii - PUO 2011), bądź nie wymieniają docetakselu wśród substancji rekomendowanych (European Society for Medical Oncology - ESMO 2013, Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN 2006).

W wyniku wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono żadnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych docetakselu we wskazaniu C15.0 nowotwór złośliwy – szyjna część przełyku. Wszystkie odnalezione dokumenty (5) dotyczyły finansowania leku we wskazaniu nowotwory głowy i szyi.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

9. Piśmiennictwo

<u>PROBLEM ZDROWOTNY</u>	
AOTM-BP-431-11/2013	Paklitaksel w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy - piersiowa część przełyku (kod ICD – 10: C.15.1) - prącia, nieokreślone (kod ICD – 10: C.60.9). Raport skrócony ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej
Gliński 2006	Bogdan Gliński, Magdalena Ząbek, Jacek Urbański, Podstawowe zasady postępowania z chorymi na raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, Współczesna Onkologia (2006) vol. 10; 6 (263–267)
Szczeklik 2005	Choroby wewnętrzne, tom I, pod redakcją prof.dr hab. Andrzeja Szczeklika, wyd I, Podręcznik oparty na zasadach EBM, Kraków 2005, Medycyna Praktyczna
TNM 2010	lek. Joanna Wysocka, dr hab. med. Jarosław Kuźdżał, dr med. Wojciech Wysocki, Rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.), Medycyna Praktyczna Onkologia 2010/05
Wang 2006	Shu-Lian Wang, Zhongxing Liao, Helen Liu, Jaffer Ajani, Stephen Swisher, James D Cox, Ritsuko Komaki, Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for locally advanced cervical and upper thoracic esophageal cancer, World J Gastroenterol 2006 September 14; 12(34): 5501-5508
<u>REKOMENDACJE KLINICZNE</u>	
AUGSGBI / BSG / BASO 2011	William H Allum, Jane M Blazebay, S Michael Griffin, David Cunningham, Janusz A Jankowski, Rachel Wong, On behalf of the Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, the British Society of Gastroenterology and the British Association of Surgical Oncology, Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer, Gut 2011;60:1449e1472. doi:10.1136/gut.2010.228254 1449
ESMO 2013	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
NCCN 2013	NCCN Guidelines Version 2.2013 Table of Contents Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi115–vi124, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt286Published online 23 August 2013
PUO 2011	Nowotwory układu pokarmowego Redakcja: Piotr Potemski, Wojciech Pokowski Polska Unia Onkologii 2011
SIGN 2006	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of oesophageal and gastric cancer. A national clinical guideline, June 2006
<u>ANALIZA KLINICZNA</u>	
Chiarion-Sileni 2007	V Chiarion-Sileni*,1, L Corti2, A Ruol3, R Innocente4, C Boso2, P Del Bianco5, J Pigozzo1, R Mazzarotto2, O Tomassi6 and E Ancona3, Phase II trial of docetaxel, cisplatin and fluorouracil followed by carboplatin and radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer, British Journal of Cancer (2007) 96, 432 – 438
Li 2010	Q.-Q. Li, M.-Z. Liu, Y.-H. Hu, H. Liu, Z.-Y. He, H.-X. Lin, Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma, Diseases of the Esophagus (2010) 23, 253–259
Ruhstaller 2010	Thomas Ruhstaller, Arnoud Templeton, Karin Ribi, Jan C. Schuller, Markus Borner, Sandra Thierstein, Roger von Moosd, Stefanie Pederiva, Andreas Lohrif, Norbert Lombriser, Christian von Briel, Dieter Koeberle, Razvan Popescu, Intense Therapy in Patients with Locally Advanced Esophageal Cancer beyond Hope for Surgical Cure: A Prospective, Multicenter Phase II Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK 76/02), Onkologie 2010;33:222–228
Shim 2012	Hyun-Jeong Shim, Dae-Eun Kim, Jun-Eul Hwang, Woo-Kyun Bae, Taek-Keun Nam, Kook-Joo Na, Sang-Hee Cho, Ik-Joo Chung, A phase II study of concurrent chemoradiotherapy with weekly docetaxel and cisplatin in advanced oesophageal cancer, Cancer Chemother Pharmacol (2012) 70:683–690
Zhao 2012	Tao Zhao, Hao Chen, Tingrong Zhang, Docetaxel and cisplatin concurrent with radiotherapy versus 5-fluorouracil and cisplatin concurrent with radiotherapy in treatment for locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma: a randomized clinical study, Med Oncol (2012) 29:3017–3023

10. Załączniki

Załącznik 1 – Strategia wyszukiwania

Embase via Ovid

13.02.2014

#	Wyszukiwanie	Wyniki
1	("cancer,esophagus" or "esophageal cancer" or "esophagus neoplasm" or "oesophagus cancer").mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	15280
2	exp esophagus cancer/	35300
3	1 or 2	39167
4	neck.mp. or exp neck/	199570
5	3 and 4	2607
6	(daxotel or dexotel or docefrez or docetaxel accord or lit 976 or lit976 or n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetylaxol or n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoylaxol or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter or taxotere or textot).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	3883
7	exp docetaxel/	33814
8	6 or 7	33913
9	5 and 8	189

Medline via Pubmed

14.02.2014

#	Wyszukiwanie	Wyniki
#23	Search (((((Esophageal Neoplasm OR Neoplasm, Esophageal OR Neoplasms, Esophageal OR Esophagus Neoplasm OR Esophagus Neoplasms OR Neoplasm, Esophagus OR Neoplasms, Esophagus OR Cancer of Esophagus OR Cancer of the Esophagus OR Esophagus Cancer OR Cancer, Esophagus OR Cancers, Esophagus OR Esophagus Cancers OR Esophageal Cancer OR Cancer, Esophageal OR Cancers, Esophageal OR Esophageal Cancers))) OR "Esophageal Neoplasms"[Mesh])) AND (((docetaxel hydrate OR docetaxel trihydrate OR docetaxol OR docetaxel anhydrous OR N-debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetylaxol OR Taxoltere metro OR Taxotere OR NSC 628503 OR RP 56976 OR RP-56976))) OR "docetaxel" [Supplementary Concept])	307
#22	Search (Esophageal Neoplasm OR Neoplasm, Esophageal OR Neoplasms, Esophageal OR Esophagus Neoplasm OR Esophagus Neoplasms OR Neoplasm, Esophagus OR Neoplasms, Esophagus OR Cancer of Esophagus OR Cancer of the Esophagus OR Esophagus Cancer OR Cancer, Esophagus OR Cancers, Esophagus OR Esophagus Cancers OR Esophageal Cancer OR Cancer, Esophageal OR Cancers, Esophageal OR Esophageal Cancers) OR "Esophageal Neoplasms"[Mesh]	51140
#21	Search ((((((docetaxel hydrate OR docetaxel trihydrate OR docetaxol OR docetaxel anhydrous OR N-debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetylaxol OR Taxoltere metro OR Taxotere OR NSC 628503 OR RP 56976 OR RP-56976))) OR "docetaxel" [Supplementary Concept])) AND ((((((esophageal[tw]) OR esophagus[tw]) OR oesophageal[tw]) OR oesophagus[tw])) AND (((cancer[tw]) OR carcinoma[tw]) OR neoplasm*[tw]))) OR "Esophageal Neoplasms"[Mesh])	313
#20	Search ((((((docetaxel hydrate OR docetaxel trihydrate OR docetaxol OR docetaxel anhydrous OR N-debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetylaxol OR Taxoltere metro OR Taxotere OR NSC 628503 OR RP 56976 OR RP-56976))) OR "docetaxel" [Supplementary Concept])) AND ((((((neck[tw] OR cervical[tw])) OR "Neck"[Mesh])) AND ((((((esophageal[tw]) OR esophagus[tw]) OR oesophageal[tw]) OR oesophagus[tw])) AND (((cancer[tw]) OR carcinoma[tw]) OR neoplasm*[tw]))) OR "Esophageal Neoplasms"[Mesh])	28
#19	Search (((docetaxel hydrate OR docetaxel trihydrate OR docetaxol OR docetaxel anhydrous OR N-debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetylaxol OR Taxoltere metro OR Taxotere OR NSC 628503 OR RP 56976 OR RP-56976))) OR "docetaxel" [Supplementary Concept]	9900

#18	Search (docetaxel hydrate OR docetaxel trihydrate OR docetaxol OR docetaxel anhydrous OR N-debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyltaxol OR Taxoltere metro OR Taxotere OR NSC 628503 OR RP 56976 OR RP-56976)	9900
#17	Search "docetaxel" [Supplementary Concept]	6617
#16	Search ((((((neck[tw] OR cervical[tw]))) OR "Neck"[Mesh])) AND (((((((esophageal[tw] OR esophagus[tw]) OR oesophageal[tw] OR oesophagus[tw])) AND (((cancer[tw] OR carcinoma[tw]) OR neoplasm*[tw])))) OR "Esophageal Neoplasms"[Mesh]))	4989
#15	Search (((neck[tw] OR cervical[tw]))) OR "Neck"[Mesh]	344985
#14	Search (neck[tw] OR cervical[tw])	344985
#13	Search "Neck"[Mesh]	21951
#12	Search (((((((esophageal[tw] OR esophagus[tw] OR oesophageal[tw] OR oesophagus[tw])) AND (((cancer[tw] OR carcinoma[tw]) OR neoplasm*[tw])))) OR "Esophageal Neoplasms"[Mesh]))	53224
#11	Search (((((esophageal[tw] OR esophagus[tw] OR oesophageal[tw] OR oesophagus[tw])) AND (((cancer[tw] OR carcinoma[tw]) OR neoplasm*[tw]))	53224
#10	Search ((cancer[tw] OR carcinoma[tw] OR neoplasm*[tw])	2388211
#9	Search (((esophageal[tw] OR esophagus[tw] OR oesophageal[tw] OR oesophagus[tw])	141663
#8	Search neoplasm*[tw]	2089351
#7	Search carcinoma[tw]	595598
#6	Search cancer[tw]	1037494
#5	Search oesophagus[tw]	10554
#4	Search oesophageal[tw]	18356
#3	Search esophagus[tw]	67510
#2	Search esophageal[tw]	104869
#1	Search "Esophageal Neoplasms"[Mesh]	37194

Cochrane Library

14.02.2014

#	Wyszukiwanie	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees	930
#2	esophageal or esophagus or oesophagus or oesophageal	7115
#3	cancer or carcinoma or neoplasm	86390
#4	#2 and #3	2230
#5	#4 or #1	2230
#6	docetaxel or docetaxol or Taxoltere or Taxotere	1985
#7	#5 and #6	35

Załącznik 2 – Wykaz badań klinicznych

Rank	Study	Status	
1	Irinotecan and Taxotere With Radiotherapy as Preoperative Treatment in Resectable Esophageal Cancer	Completed	
	Conditions:		Esophageal Cancer; Cancer of the Esophagus; Esophagus Cancer; Esophageal Neoplasm; Cancer of Esophagus
	Interventions:		Drug: Irinotecan (drug); Drug: Taxotere (drug); Procedure: Radiotherapy (procedure); Procedure: Esophagectomy (procedure)
	Phase:		Phase 2
	Sponsor/Collaborators:		University of Alabama at Birmingham; Aventis Pharmaceuticals; Pharmacia and Upjohn
	Outcome Measures:		The determination of pathologic response in patients who undergo surgical resection.; To assess the overall survival, time to treatment failure, and quality of life in patients who receive any therapy; To assess the toxicities associated with this treatment and any impact on surgery.
	NCT Number:		NCT00318903
	Study Start:		January 2002
2	Pralatrexate and Docetaxel in Treating Patients With Stage IV Esophageal or Gastroesophageal Cancer Who Have Failed Platinum-Based Therapy	Active, not recruiting	
	Conditions:		Adenocarcinoma of the Esophagus; Adenocarcinomas of the Gastroesophageal Junction; Recurrent Esophageal Cancer; Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus; Stage IV Esophageal Cancer

	Interventions:	Drug: pralatrexate; Drug: docetaxel; Radiation: fludeoxyglucose F 18; Procedure: positron emission tomography	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	Ohio State University Comprehensive Cancer Center; National Comprehensive Cancer Network; Spectrum Pharmaceuticals, Inc	
	Outcome Measures:	Overall response; Progression-free survival; Overall survival; Correlation of FDG PET response with response rate	
	NCT Number:	NCT01129206	
	Study Start:	July 2010	
	Study Completion:		
3	Neoadjuvant Docetaxel and Cisplatin Plus Chemoradiotherapy Followed By Surgery in Treating Patients With Locally Advanced, Resectable Esophageal Cancer		Completed
	Condition:	Esophageal Cancer	
	Intervention:	Drug: Cisplatin and Docetaxel	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor:	Swiss Group for Clinical Cancer Research	
	Outcome Measures:	Feasibility of successful study therapy completion and survival after surgery; Adverse events; Overall survival; Feasibility in Switzerland after surgery	
	NCT Number:	NCT00072033	
	Study Start:	March 2003	
	Study Completion:	May 2010	
4	Irinotecan, Radiation Therapy, and Docetaxel With or Without Cisplatin in Treating Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer		Completed
	Condition:	Esophageal Cancer	
	Interventions:	Drug: cisplatin; Drug: docetaxel; Drug: irinotecan hydrochloride; Radiation: radiation therapy	
	Phase:	Phase 1	
	Sponsor/Collaborators:	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; National Cancer Institute (NCI)	
	Outcome Measures:	Maximum tolerated dose of docetaxel when administered together with irinotecan hydrochloride and radiotherapy; Clinical and pathological complete response rate	
	NCT Number:	NCT00601692	
	Study Start:	April 2003	
	Study Completion:	December 2009	
5	Docetaxel, Cisplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer That Cannot Be Removed By Surgery		Completed
	Condition:	Esophageal Cancer	
	Interventions:	Drug: Docetaxel and Cisplatin; Radiation: Radiotherapy	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor:	Swiss Group for Clinical Cancer Research	
	Outcome Measures:	Proportion of patients without local failure measured 6 months after completion of study treatment; Adverse reactions measured after completion of study treatment; Successful completion of therapy measured after completion of study treatment; Dysphagia as measured 6 months after completion of study treatment	
	NCT Number:	NCT00238407	
	Study Start:	March 2004	
	Study Completion:	August 2010	
6	Docetaxel and S-1 for Advanced Esophageal Cancer		Recruiting
	Condition:	Esophageal Neoplasms	
	Intervention:	Drug: DS (docetaxel+S-1)	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	Hallym University Medical Center; Jeil Pharmaceutical Co., Ltd.	
	Outcome Measures:	Objective response rate; Progression free survival; Overall survival; Toxicity profiles; Disease control rate	
	NCT Number:	NCT01693432	
	Study Start:	November 2011	
	Study Completion:	March 2013	
7	Trimodality Management of T1b Esophageal Cancers		Active, not recruiting
	Condition:	Esophageal Cancer	
	Interventions:	Drug: Docetaxel; Drug: 5-FU; Radiation: Radiotherapy; Procedure: Esophagectomy; Drug: Dexamethasone	
	Phases:	Phase 1 / Phase 2	
	Sponsor:	M.D. Anderson Cancer Center	

	Outcome Measure:	Disease-free Survival (DFS) Time	
	NCT Number:	NCT01217060	
	Study Start:	October 2010	
	Study Completion:		
8	Vandetanib, Oxaliplatin, and Docetaxel in Advanced Cancer of the Esophagus or Gastroesophageal Junction		Terminated
	Conditions:	Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction; Esophageal Cancer	
	Interventions:	Drug: docetaxel; Drug: oxaliplatin; Drug: vandetanib; Other: placebo	
	Phase:	Phase 1	
	Sponsor/Collaborators:	Case Comprehensive Cancer Center; National Cancer Institute (NCI)	
	Outcome Measures:	Maximum tolerated dose of vandetanib when administered with oxaliplatin and docetaxel (Phase I); Progression-free survival (Phase II) at 5 months; Response rate (Phase II); Overall survival (Phase II); Toxicity of oxaliplatin and docetaxel in combination with vandetanib or placebo (Phase II); Correlation of tumor characteristics and tumoral expression with response and outcome (Phase II)	
	NCT Number:	NCT00732745	
	Study Start:	October 2008	
	Study Completion:		
9	Docetaxel and Carboplatin Followed by Oral Capecitabine, Docetaxel and Radiation for Esophageal Cancer		Active, not recruiting
	Condition:	Esophageal Neoplasms	
	Intervention:	Drug: Capecitabine (Xeloda)	
	Phase:	Phase 1	
	Sponsor/Collaborators:	Dartmouth-Hitchcock Medical Center; Sanofi; Hoffmann-La Roche	
	Outcome Measures:	To determine the maximum tolerated dose of oral capecitabine in combination with fixed doses of weekly docetaxel and concurrent radiation for the treatment of patients with clinical stage II-III cancer of the esophagus and gastroesophageal junction.; To determine clinical and pathological response rate, rate of resectability, duration of response, and patterns of failure for patients with esophageal and gastroesophageal junction cancers.; To determine the reliability of clinical staging and antitumor response rate assessment using endoscopic ultrasound.; To investigate the feasibility of assaying thymidine phosphorylase, cyclin B, MPM-2, and perturbations in cell cycle as potential markers of efficacy.	
	NCT Number:	NCT00153881	
	Study Start:	February 2000	
	Study Completion:	September 2013	
10	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Perioperative Chemotherapy With Docetaxel, Cisplatin and Capecitabine (DCX) in Patients With Gastro-esophageal Cancer		Active, not recruiting
	Conditions:	Gastric Cancer; Esophageal Cancer	
	Intervention:	Drug: Docetaxel, Cisplatin, Capecitabine	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	Charite University, Berlin, Germany; Roche Pharma AG; Sanofi	
	Outcome Measures:	R0-resection rate; Remission rate according to diagnostic imaging techniques; Pathological remission rate; Operative and postoperative complication rate; Resectability rate; Rate of local recurrences and metastasis; Toxicity; 30-day mortality; Overall survival; Overall survival rate; Event free survival rate	
	NCT Number:	NCT00865982	
	Study Start:	September 2008	
	Study Completion:	September 2015	
11	Phase I/II Study of Taxotere, CDDP and 5-FU (TPF) in Pre-treated Pts With Metastatic Esophageal Cancer.		Completed
	Condition:	Esophageal Cancer	
	Interventions:	Drug: Taxotere; Drug: 5-Fluorouracil; Drug: Biplatin	
	Phases:	Phase 1 / Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	Hokkaido Gastrointestinal Cancer Study Group; Hokkaido University Hospital	
	Outcome Measures:	Determine the DLT(Dose Limiting Toxicity) and MTD(Maximum Tolerated Dose) in Phase I setting. Determine the clinical response rate with Recommended dose in Phase II setting.; Determine the clinical response rate of patients in Phase I setting.; Determine the MST(Median Survival Time) and PFS(Progression Free Survival) in Phase II setting.	
	NCT Number:	NCT00209716	
	Study Start:	December 2003	
	Study Completion:	November 2009	
12	Docetaxel Plus Carboplatin in Treating Patients With Advanced Cancer of the Esophagus		Completed
	Condition:	Esophageal Cancer	
	Interventions:	Drug: carboplatin; Drug: docetaxel	
	Phase:	Phase 2	

	Sponsor/Collaborators:	Eastern Cooperative Oncology Group; National Cancer Institute (NCI)	
	Outcome Measure:		
	NCT Number:	NCT00003864	
	Study Start:	July 1999	
	Study Completion:		
13	Radiation Therapy and Chemotherapy, With or Without Cetuximab, Followed by Surgery in Treating Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer That Can Be Removed by Surgery		Active, not recruiting
	Conditions:	Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction; Esophageal Cancer	
	Interventions:	Biological: cetuximab; Drug: cisplatin; Drug: docetaxel; Procedure: adjuvant therapy; Procedure: neoadjuvant therapy	
	Phase:	Phase 3	
	Sponsor:	Swiss Group for Clinical Cancer Research	
	Outcome Measures:	Progression-free survival (PFS); Progression-free survival after surgery; Adverse events according to CTCAE version 4.0 and major postoperative complications; Pathological remission; Overall survival; Time to locoregional failure after R0 resection; Time to systemic failure after R0 resection; In-hospital mortality; Time to progression (TTP)	
	NCT Number:	NCT01107639	
	Study Start:	April 2010	
	Study Completion:	June 2019	
14	Chemotherapy, Radiation Therapy, and Cetuximab Followed by Surgery, Docetaxel, and Cetuximab in Treating Patients With Esophageal Cancer or Gastroesophageal Junction Cancer		Completed Has Results
	Condition:	Esophageal Cancer	
	Interventions:	Drug: 5-Fluorouracil; Drug: Oxaliplatin; Drug: Cetuximab; Drug: Docetaxel; Procedure: Surgery; Radiation: Radiotherapy	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	Eastern Cooperative Oncology Group; National Cancer Institute (NCI)	
	Outcome Measure:	Proportion of Patients With Pathologic Complete Response	
	NCT Number:	NCT00551759	
	Study Start:	June 2008	
	Study Completion:	April 2016	
15	Cetuximab, Docetaxel, Cisplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer That Can Be Removed by Surgery		Completed
	Condition:	Esophageal Cancer	
	Interventions:	Biological: cetuximab + docetaxel + cisplatin; Biological: Treatment level 1; Biological: Treatment level 2; Procedure: conventional surgery	
	Phases:	Phase 1 / Phase 2	
	Sponsor:	Swiss Group for Clinical Cancer Research	
	Outcome Measures:	Determine the safety of neoadjuvant radiotherapy in combination with cetuximab, docetaxel, and cisplatin; Determine the feasibility and efficacy of the study's regimen; Determine the duration of response and patterns of failure	
	NCT Number:	NCT00445861	
	Study Start:	January 2007	
	Study Completion:	November 2008	
16	A Phase II Trial of Epirubicin, Oxaliplatin and Capecitabine (EOX) Versus Docetaxel and Oxaliplatin (EITax) in the Treatment of Advanced Gastro-oesophageal Cancer		Completed
	Condition:	Gastro Oesophageal Cancer	
	Interventions:	Drug: Epirubicin; Drug: Oxaliplatin; Drug: Capecitabine; Drug: Docetaxel	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor:	ICORG- All Ireland Cooperative Oncology Research Group	
	Outcome Measures:	Determine in a randomised study if the response rate to docetaxel and oxaliplatin (EITax) is comparable to epirubicin, oxaliplatin and capecitabine (EOX) and warrants further evaluation in advanced gastro-oesophageal cancer; In addition we will examine the effect of treatment on time to progression.; To examine the associated toxicity from treatment; To examine the effect of treatment on survival; To examine the effect of treatment on Quality of life.	
	NCT Number:	NCT01710592	
	Study Start:	May 2007	
	Study Completion:		
17	Symptom Control With or Without Docetaxel in Treating Patients With Relapsed Esophageal Cancer or Stomach Cancer		Completed
	Conditions:	Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction; Esophageal Cancer; Gastric Cancer; Nausea and Vomiting; Pain	

	Interventions: Drug: docetaxel; Drug: steroid therapy; Other: questionnaire administration; Procedure: nausea and vomiting therapy; Procedure: pain therapy; Procedure: quality-of-life assessment; Procedure: standard follow-up care; Radiation: radiation therapy Phase: Phase 3 Sponsor/Collaborators: National Cancer Institute (NCI); Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust Outcome Measures: Overall survival; Time to documented progression (arm I); Response rate (arm I); Toxicity (arm I); Quality of life as assessed by EORTC QLQ-C30 and -STO22; Health economic evaluation as assessed by EQ-5D NCT Number: NCT00978549 Study Start: April 2008 Study Completion: October 2010	
18	Panitumumab, Docetaxel, Cisplatin, Radiation Therapy, and Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed, Locally Advanced Esophageal Cancer or Cancer of the Gastroesophageal Junction Conditions: Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction; Esophageal Cancer Interventions: Biological: panitumumab; Drug: cisplatin; Drug: docetaxel; Procedure: neoadjuvant therapy; Procedure: therapeutic conventional surgery; Radiation: radiation therapy Phase: Phase 2 Sponsor/Collaborators: National Cancer Institute (NCI); American College of Surgeons Outcome Measures: Complete pathologic tumor response; Near-complete response rate (\leq 10% residual cancer in primary tumor viable); Overall survival; Disease-free survival; Adverse events NCT Number: NCT00757172 Study Start: January 2009 Study Completion:	Completed
19	Phase I/II Study of TPF as First-line Chemotherapy in Patients With Metastatic Esophageal Cancer. Condition: Esophageal Cancer Interventions: Drug: Taxotere; Drug: 5-FU; Drug: Briplatin Phases: Phase 1 / Phase 2 Sponsor/Collaborators: Hokkaido Gastrointestinal Cancer Study Group; Hokkaido University Hospital Outcome Measures: Determine the DLT(Dose Limiting Toxicity) and MTD(Maximum Tolerated Dose) in Phase I setting. Determine the clinical response rate with Recommended dose in Phase II setting.; Determine the MST(Median Survival Time) and PFS(Progression Free Survival) in Phase II setting. NCT Number: NCT00209690 Study Start: October 2003 Study Completion: April 2010	Completed
20	Preoperative Therapy With Oxaliplatin/Docetaxel/Capecitabine and Radiation in Resectable Esophagus Cancer Condition: Esophagus Cancer Interventions: Drug: Oxaliplatin; Drug: Docetaxel; Drug: Capecitabine; Radiation: Radiation therapy Phases: Phase 1 / Phase 2 Sponsor/Collaborators: SCRI Development Innovations, LLC; Sanofi-Synthelabo; Aventis Pharmaceuticals Outcome Measures: Pathologic Complete Response Rate (PCRR), the Percentage of Patients Who Have No Evidence of Cancer in Their Surgical Specimen Following Surgery; Disease-Free Survival (DFS); Overall Survival (OS) NCT Number: NCT00193128 Study Start: April 2004 Study Completion: January 2009	Completed Has Results
21	TaxXel: Taxotere and Xeloda in Esophageal Cancer Conditions: Cancer of the Esophagus; Gastric Cardia Carcinoma Interventions: Drug: Docetaxel; Drug: Capecitabine Phases: Phase 1 / Phase 2 Sponsor: Karolinska University Hospital Outcome Measures: Response rate; CT scan; Toxicity assessment; Quality of life NCT Number: NCT00821912 Study Start: March 2006 Study Completion: September 2013	Unknown [†]
22	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated Stage II or Stage III Esophageal Cancer That Can Be Removed By Surgery Condition: Esophageal Cancer	Completed Has Results

	Interventions:	Drug: Docetaxel; Drug: Floxuridine; Drug: Leucovorin; Drug: Oxaliplatin; Genetic: Microarray analysis; Genetic: reverse transcriptase-polymerase chain reaction; Procedure: Conventional surgery	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor:	University of Miami Sylvester Comprehensive Cancer Center	
	Outcome Measures:	Pathologic Complete Response; Clinical Response; Median Progression-free Survival (PFS); Overall Survival	
	NCT Number:	NCT00448760	
	Study Start:	October 2004	
	Study Completion:	April 2010	
23	Combination Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients Who Are Undergoing Surgery for Locally Advanced Esophageal Cancer		Completed
	Condition:	Esophageal Cancer	
	Interventions:	Drug: capecitabine; Drug: carboplatin; Drug: docetaxel; Procedure: conventional surgery; Procedure: neoadjuvant therapy; Radiation: radiation therapy	
	Phase:	Phase 1	
	Sponsor:	University of Washington	
	Outcome Measure:		
	NCT Number:	NCT00238147	
	Study Completion:	August 2008	
24	Docetaxel and Irinotecan in Treating Patients With Advanced Cancer of the Esophagus or Stomach		Completed
	Conditions:	Esophageal Cancer; Gastric Cancer	
	Interventions:	Drug: docetaxel; Drug: irinotecan hydrochloride	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	National Cancer Institute (NCI); North Central Cancer Treatment Group	
	Outcome Measure:		
	NCT Number:	NCT00004235	
	Study Completion:		
25	Bevacizumab, Oxaliplatin, and Docetaxel in Treating Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Stomach or Gastroesophageal Junction Cancer		Completed
	Conditions:	Esophageal Cancer; Gastric Cancer	
	Interventions:	Biological: Bevacizumab; Drug: Docetaxel; Drug: Oxaliplatin	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute; National Cancer Institute (NCI)	
	Outcome Measures:	Time to progression; Response rate by RECIST criteria until progression; Toxicity profile; Time to treatment failure; Overall survival; Quality of life by EORTC Quality of Life Questionnaire (QLQ) and QLQ-STO22 for gastric cancer	
	NCT Number:	NCT00217581	
	Study Completion:	January 2013	
26	Docetaxel, Oxaliplatin, Capecitabine, Fluorouracil, and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Cancer of the Esophagus or Gastroesophageal Junction		Suspended
	Conditions:	Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction; Esophageal Cancer; Gastric Cancer	
	Interventions:	Drug: capecitabine; Drug: docetaxel; Drug: fluorouracil; Drug: oxaliplatin	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	National Cancer Institute (NCI); North Central Cancer Treatment Group	
	Outcome Measures:	Pathologic complete response rate; Overall survival; Disease-free survival; Adverse events; Clinical tumor response (complete and partial response); Pharmacogenetic and proteomic marker measures; PET measure profiles including standardized uptake values and %-injected dose of tumor volume	
	NCT Number:	NCT00938470	
	Study Completion:		
27	Trial of Docetaxel, Cisplatin, Fluorouracil (5-FU) for Unresectable Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC)		Recruiting
	Condition:	Esophageal Cancer	

	Intervention:	Drug: DCF	
	Phases:	Phase 1 / Phase 2	
	Sponsor:	Wakayama Medical University	
	Outcome Measures:	Safety (Phase I: toxicities as assessed by NCI CTCAE version3) and efficacy (Phase II: Feasibility as evaluated by RECIST); To determine the recommended phase II dose of docetaxel (Phase I); To determine the clinical effectiveness in the patients with measurable disease (Phase I); To analyze the toxicity (Phase II); Time to progression (Phase II); median survival time (Phase II)	
	NCT Number:	NCT00915850	
	Study Start:	August 2007	
	Study Completion:	August 2015	
28	A Study to Evaluate the Combination of Cetuximab and Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy Followed Concomitant Chemoradiotherapy Plus Cetuximab in Locoregional Esophageal Carcinoma		Completed
	Condition:	Esophageal Carcinoma	
	Intervention:	Drug: cetuximab and chemotherapy (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil)	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	Spanish Cooperative Group for Digestive Tumour Therapy (TTD); Merck Sharp & Dohme Corp.; Sanofi	
	Outcome Measures:	• Complete clinical response rate and objective clinical response rate after the administration of 3 cycles of chemotherapy plus cetuximab and after induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy plus cetuximab; • To determine the complete pathological response rate in the patients subject to radical surgery, according to the investigators' criteria and the policy of each centre.; Adverse events; • To study the locoregional control of the disease, the therapeutic failure patterns, specific disease-free survival, event-free survival, disease-specific survival and global survival; • To determine EGFR expression in the tumour and attempt to correlate it with efficacy	
	NCT Number:	NCT00733889	
29	S1201: Combination Chemo for Patients W/Advanced or Metastatic Esophageal, Gastric, or Gastroesophageal Junction Cancer		Recruiting
	Conditions:	Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction; Esophageal Cancer; Gastric Cancer	
	Interventions:	Drug: FOLFOX regimen; Drug: docetaxel; Drug: fluorouracil; Drug: irinotecan hydrochloride; Drug: leucovorin calcium; Drug: oxaliplatin	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	Southwest Oncology Group; National Cancer Institute (NCI)	
	Outcome Measures:	Progression-free survival (PFS) between high-ERCC1 and low-ERCC1 patients treated with FOLFOX versus irinotecan hydrochloride plus docetaxel; PFS between low-ERCC1 and high-ERCC1 patients treated with FOLFOX; PFS between low-ERCC1 and high-ERCC1 patients treated with irinotecan hydrochloride plus docetaxel; Overall survival; Response rate; Toxicity	
	NCT Number:	NCT01498289	
30	Pemetrexed Disodium and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors		Active, not recruiting
	Conditions:	Breast Cancer; Esophageal Cancer; Gastric Cancer; Head and Neck Cancer; Lung Cancer; Ovarian Cancer; Prostate Cancer	
	Interventions:	Drug: Textotere (Docetaxel); Drug: Alimta (Pemetrexed)	
	Phase:	Phase 1	
	Sponsor/Collaborators:	University of Arizona; National Cancer Institute (NCI)	
	Outcome Measures:	Maximum-tolerated dose (MTD) of combination ALIMTA and Taxotere; Toxicity; Antitumor activity	
	NCT Number:	NCT01172028	
31	Chemotherapy Induction and Chemoradiotherapy in Patients With Esophageal Carcinoma		Terminated
	Condition:	Esophageal Cancer	
	Interventions:	Drug: 5-FU; Drug: Cisplatin; Drug: Taxotere; Biological: Cetuximab; Radiation: Radiation during chemoradio-immunotherapy	
	Sponsor/Collaborators:	Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthapie; Merck Sharp & Dohme Corp.; Sanofi	

	Outcome Measures:	Response rate; Percentage of complete remissions and resection rate; Occurrence of toxicities; Evaluation of Quality of Life	
	NCT Number:	NCT00735345	
	Study Start:	August 2008	
	Study Completion:	December 2012	
32	p53-Adjusted Neoadjuvant Chemotherapy for Potentially Resectable Esophageal Cancer		Completed
	Condition:	Esophageal Cancer	
	Interventions:	Drug: 5-Fluoruracil, Cisplatinum; Drug: Docetaxel	
	Phase:	Phase 3	
	Sponsor/Collaborators:	Medical University of Vienna; Daniela Kandioler; Austrian Society Of Surgical Oncology	
	Outcome Measures:	Tumor response (clinical and pathological) to neoadjuvant treatment in relation to p53 genotype; Complete pathological response and relation to p53 genotype; Complete tumor resection rate; Perioperative morbidity and mortality; Disease free and overall survival and relation to p53 genotype	
	NCT Number:	NCT00525200	
	Study Completion:	December 2012	
33	Concurrent Chemoradiotherapy With Docetaxel and Cisplatin in Esophageal Cancer		Completed
	Condition:	Esophageal Cancer	
	Intervention:		
	Phase:		
	Sponsor/Collaborators:	Chonnam National University Hospital; Sanofi	
	Outcome Measures:	Response rate; progression free survival, overall survival and adverse events	
	NCT Number:	NCT01640860	
	Study Completion:	December 2011	
34	Docetaxel and Capecitabine in Treating Patients With Metastatic Cancer of the Stomach or Gastroesophageal Junction		Completed
	Conditions:	Esophageal Cancer; Gastric Cancer	
	Interventions:	Drug: capecitabine; Drug: docetaxel	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	National Cancer Institute (NCI); North Central Cancer Treatment Group	
	Outcome Measures:	Proportion of successes; Survival time; Time to disease progression; Duration of response; Time to treatment failure; Quality of life as measured by the LASA, FACT-E and Patient Uniscale Swallowing questionnaires; Genetic polymorphisms	
	NCT Number:	NCT00054457	
	Study Completion:	September 2003	
35	Taxotere, Cisplatin and Irinotecan (CPT-11) for Esophagogastric Cancer		Completed
	Conditions:	Esophageal Cancer; Gastric Cancer; GE Junction Cancer	
	Interventions:	Drug: Taxotere; Drug: Cisplatin; Drug: Irinotecan	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	Dana-Farber Cancer Institute; Massachusetts General Hospital; Beth Israel Deaconess Medical Center; Brigham and Women's Hospital; Aventis Pharmaceuticals	
	Outcome Measures:	To assess the response rate of patients with esophageal or gastric carcinoma to weekly Taxotere, Cisplatin, and Irinotecan (CPT-11).; To assess the duration of response and overall survival of patients with esophageal or gastric carcinoma to weekly Taxotere, Cisplatin, and Irinotecan.; To assess the toxicity of this combination in esophageal or gastric carcinoma.	
	NCT Number:	NCT00165464	
	Study Completion:	April 2009	
36	Pre-operative Chemotherapy Plus Bevacizumab With Early Salvage Therapy Based on PET Assessment of Response in Patients With Locally Advanced But Resectable Gastric and GEJ Adenocarcinoma		Active, not recruiting
	Conditions:	Esophageal Cancer; Gastric Cancer	
	Intervention:	Drug: epirubicin, cisplatin, capecitabine, bevacizumab, docetaxel and irinotecan	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Genentech; Weill Medical College of Cornell University	

	Outcome Measures:	To examine the effectiveness of FDG PET directed early switching to salvage chemotherapy + bevacizumab as measured by 2 year disease free survival in the non-PET responding (salvage) population.; To examine the overall efficacy of preoperative bevacizumab + chemotherapy with FDG-PET scan based treatment customization in the treatment of locally advanced, resectable gastric and GEJ adenoca as measured by 2 yr disease free survival of study group.	
	NCT Number:	NCT00737438	
	Study Start:	August 2008	
	Study Completion:	August 2014	
37	Docetaxel, Cisplatin, Irinotecan and Bevacizumab (TPCA) in Metastatic Esophageal and Gastric Cancer		Active, not recruiting
	Conditions:	Esophageal Cancer; Stomach Cancer	
	Interventions:	Drug: Bevacizumab; Drug: Docetaxel; Drug: Cisplatin; Drug: Irinotecan	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	Dana-Farber Cancer Institute; Brigham and Women's Hospital; Massachusetts General Hospital; Genentech	
	Outcome Measures:	To determine the 10-month progression-free survival for the combination of TPC plus bevacizumab in this patient population and to compare this result to the 10-month progression-free survival with TPC alone in these patients; To determine the response rate (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]), median duration of response, overall survival, and toxicity of the TPC plus bevacizumab regimen and to compare these results to TPC alone	
	NCT Number:	NCT00394433	
	Study Start:	September 2006	
	Study Completion:	December 2013	
38	Combination Chemotherapy Plus Filgrastim in Treating Patients With Advanced Solid Tumors		Completed
	Conditions:	Bladder Cancer; Breast Cancer; Carcinoma of Unknown Primary; Esophageal Cancer; Gastric Cancer; Head and Neck Cancer; Lung Cancer; Melanoma (Skin); Ovarian Cancer; Pancreatic Cancer; Prostate Cancer; Sarcoma	
	Interventions:	Biological: filgrastim; Drug: docetaxel; Drug: gemcitabine hydrochloride	
	Phase:	Phase 1	
	Sponsor/Collaborators:	Dartmouth-Hitchcock Medical Center; National Cancer Institute (NCI)	
	Outcome Measures:	Determine the maximal tolerated dose of docetaxel in combination with gemcitabine given intravenously every 2 weeks with pegfilgrastim support; Define dose limiting adverse events associated with the combination; Objective antitumor response	
	NCT Number:	NCT00014456	
	Study Start:	March 2000	
	Study Completion:	October 2005	
39	Avastin and Taxotere for Esophagogastric Cancer		Active, not recruiting
	Conditions:	Esophageal Cancer; Gastric Cancer	
	Interventions:	Drug: Docetaxel; Drug: Bevacizumab	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	Dana-Farber Cancer Institute; Brigham and Women's Hospital; Massachusetts General Hospital; Beth Israel Deaconess Medical Center; Genentech; Sanofi	
	Outcome Measures:	To evaluate the overall response and safety of the combination docetaxel and bevacizumab in patients with esophageal or gastric cancer; To evaluate the duration of response, progression-free and overall survival of patients with esophageal or gastric cancer treated with docetaxel and bevacizumab	
	NCT Number:	NCT00137813	
	Study Start:	August 2004	
	Study Completion:	December 2012	
40	Cisplatin, Irinotecan and Bevacizumab (PCA) Versus Docetaxel, Cisplatin, Irinotecan and Bevacizumab (TPCA) in Metastatic Esophageal and Gastric Cancer		Active, not recruiting
	Conditions:	Esophageal Cancer; Gastric Cancer; Stomach Cancer	
	Interventions:	Drug: Bevacizumab; Drug: Cisplatin; Drug: Irinotecan; Device: Docetaxel	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	Dana-Farber Cancer Institute; Massachusetts General Hospital; SCRI Development Innovations, LLC; Texas Oncology Cancer Center; Genentech	
	Outcome Measures:	To evaluate progression-free survival for each regimen (PCA versus TPCA) at 7 months.; Evaluation of overall survival for each of the regimens.; To determine response rate (per RECIST criteria) for patients with measurable disease.; Evaluation of the type and severity of toxicities associated with each of the regimens.	
	NCT Number:	NCT00911820	

	Study Start:	July 2009	
	Study Completion:	March 2013	
41	Combination Chemotherapy Followed by Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy in Treating Patients With Locally Advanced Stomach Cancer		Completed
	Conditions:	Esophageal Cancer; Gastric Cancer	
	Interventions:	Drug: cisplatin; Drug: docetaxel; Drug: floxuridine; Drug: fluorouracil; Drug: leucovorin calcium; Procedure: conventional surgery	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; National Cancer Institute (NCI)	
	Outcome Measure:		
	NCT Number:	NCT00006038	
	Study Start:	February 2000	
	Study Completion:	February 2003	
42	Study of PEP02, Irinotecan or Docetaxel in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma		Completed
	Conditions:	Stomach Neoplasms; Esophageal Neoplasms	
	Interventions:	Drug: PEP02; Drug: irinotecan; Drug: docetaxel	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor:	PharmaEngine	
	Outcome Measures:	objective tumor response; progression-free survival, duration of tumor response, time to progression, time to treatment failure, disease control rate, 1-year survival rate, and overall survival; pharmacokinetics and pharmacogenetics of PEP02 and irinotecan	
	NCT Number:	NCT00813072	
	Study Start:	November 2007	
	Study Completion:	December 2010	
43	Chemotherapy in Treating Patients With Solid Tumors		Completed
	Conditions:	Bladder Cancer; Breast Cancer; Colorectal Cancer; Esophageal Cancer; Head and Neck Cancer; Kidney Cancer; Lung Cancer; Ovarian Cancer; Prostate Cancer; Unspecified Adult Solid Tumor, Protocol Specific	
	Interventions:	Biological: oblimersen sodium; Drug: docetaxel	
	Phases:	Phase 1 / Phase 2	
	Sponsor:	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	
	Outcome Measure:		
	NCT Number:	NCT00003103	
	Study Start:	August 1997	
	Study Completion:	August 2002	
44	Elective or Prophylactic Nodal Irradiation for Esophageal Cancer		Active, not recruiting
	Condition:	Esophageal Squamous Cell Carcinoma	
	Interventions:	Radiation: docetaxel and cisplatin concurrent chemoradiotherapy; Radiation: docetaxel and cisplatin	
	Phase:	Phase 3	
	Sponsor/Collaborators:	The Second People's Hospital of Sichuan; LANG Jin-yi	
	Outcome Measures:	Local control rate/ Inside irrational field recurrence rate; 3-year Overall survival(OS); 3-year Disease-free survival; Quality of life(QoL); Safety and Tolerability	
	NCT Number:	NCT01551589	
	Study Start:	March 2012	
	Study Completion:	September 2015	
45	Study of Irinotecan and Docetaxel in Patients With Metastatic or Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma		Active, not recruiting
	Conditions:	Gastric Cancer; Esophageal Neoplasms	
	Intervention:	Drug: irinotecan, docetaxel	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	University of Southern California; Sanofi	
	Outcome Measures:	To assess the response rate of patients with metastatic or unresectable adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction treated with the combination of irinotecan and docetaxel as second line therapy; To assess progression free survival rate and overall survival in these patients; To assess the toxicity of this regimen; To identify molecular correlates of response and survival (gene expression and genomic polymorphisms of enzymes involved in drug metabolism, DNA repair and apoptosis)	
	NCT Number:	NCT00183872	

	Study Start:	April 2005	
	Study Completion:	January 2015	
46	A Trial Comparing Pre-operative Chemo-radiotherapy With Cisplatin and Fluorouracil Versus Chemotherapy With Docetaxel and Irinotecan in PET Non Responders Resectable Cancer Esophagus: a Multicenter Study		Recruiting
	Condition:	Carcinoma of Esophagus	
	Interventions:	Drug: irinotecan and docetaxel; Drug: Cisplatin, fluorouracil and concurrent radiation therapy	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor:	King Faisal Specialist Hospital & Research Center	
	Outcome Measures:	Pathological Complete Response (regression score 1a- see response assessment) in each treatment group; Rate of conversion from PET non responder to responder with each type of salvage therapy	
	NCT Number:	NCT01608464	
	Study Start:	May 2012	
	Study Completion:	May 2017	
47	Study of Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (Modified DCF) With Bevacizumab in Patients With Unresectable or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma		Completed
	Conditions:	Stomach Neoplasms; Esophageal Neoplasms	
	Intervention:	Drug: Docetaxel, Cisplatin, Fluorouracil, Bevacizumab, Leucovorin	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Sanofi; Genentech	
	Outcome Measures:	To determine the efficacy of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with unresectable or metastatic gastric, gastroesophageal junction, or esophageal adenocarcinoma as measured by 6 month progression free survival; To establish the safety of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (mDCF) with bevacizumab in patients with unresectable or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma; To observe other measures of efficacy of mDCF with bevacizumab, including response rate, median progression free survival (PFS), overall and 1-year survival in patients with unresectable or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma; To explore coagulation activation in patients with unresectable or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma; To explore the association of early FDG-PET/CT imaging with treatment efficacy; To bank tumor biopsy material for future planned correlative studies for association with chemotherapy efficacy and survival	
	NCT Number:	NCT00390416	
	Study Start:	October 2006	
	Study Completion:	January 2012	
48	Safety and Efficacy of Neoadjuvant Radiochemotherapy in Adenocarcinoma of the Gastric-Oesophageal Junction		Unknown †
	Conditions:	Esophageal Neoplasms; Stomach Neoplasms	
	Interventions:	Drug: Docetaxel, Oxaliplatin; Procedure: Radiotherapy	
	Phases:	Phase 1 / Phase 2	
	Sponsor:	Johannes Gutenberg University Mainz	
	Outcome Measures:	maximum tolerable dose; doselimiting toxicity; response rate; complications due to surgery and post-surgery; ability for resection after radiochemotherapy; rates of local recurrence and distant metastasis; 1-year and 2-year survival; toxicity of neoadjuvant radiochemotherapy; Quality of Life	
	NCT Number:	NCT00374985	
Study Start:	October 2005		
	Study Completion:	December 2009	
49	Chemotherapy for Patients With Cancer of the Stomach		Recruiting
	Condition:	First-line Treatment for Patients With Non-resectable Gastric Cancer or Cancer of the Esophagus or	
	Interventions:	Drug: DOS2W; Drug: DOS3W	
	Phase:	Phase 1	
	Sponsor/Collaborators:	Odense University Hospital; Per Pfeiffer; Taiho Pharmaceuticals CO Ltd.; Nordic Group BV	
	Outcome Measure:	Maximum tolerable dose (MTD)	
	NCT Number:	NCT01928524	
	Study Start:	September 2013	
	Study Completion:	August 2016	
50	A Study of Docetaxel in Combination With Capecitabine in Stomach and Esophagus Cancers		Terminated
	Condition:	Cancer	
	Interventions:	Drug: Docetaxel; Drug: Capecitabine	

	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	University of Pittsburgh; Aventis Pharmaceuticals; Roche Pharma AG	
	Outcome Measures:	median survival; To determine response rate	
	NCT Number:	NCT00177255	
	Study Start:	April 2005	
	Study Completion:	December 2008	
51	A Phase II Study Investigating Checkpoint With Forkhead and Ring Finger Domains (CHFR) Methylation Status In Patients With Metastatic Esophageal, Gastroesophageal And Gastric Cancer		Recruiting
	Conditions:	Metastatic Esophageal Cancer; Gastroesophageal Cancer; Gastric Cancer	
	Intervention:	Drug: mDCF	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor:	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center	
	Outcome Measures:	Response; CHFR methylaton Status.; Overall survival	
	NCT Number:	NCT01715233	
	Study Start:	October 2012	
	Study Completion:	November 2014	
52	Comparable Study of Different Radiation Dose in Esophageal Carcinoma		Recruiting
	Condition:	Esophageal Carcinoma	
	Interventions:	Radiation: intensity modulated radiation therapy in both arms; Drug: concurrent chemotherapy with radiation	
	Phase:	Phase 3	
	Sponsor:	Zhejiang Cancer Hospital	
	Outcome Measures:	Progression-free survival; Overall survival	
	NCT Number:	NCT01937208	
	Study Start:	August 2013	
	Study Completion:	July 2017	
53	Oxaliplatin and 5-Fluorouracil With or Without Docetaxel in Elderly Patients (>65 y) With Stomach and Esophagus Cancer		Completed
	Conditions:	Gastric Cancer; Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction	
	Interventions:	Drug: Docetaxel; Drug: 5-Fluorouracil; Drug: Oxaliplatin; Drug: folinic acid	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor:	Krankenhaus Nordwest	
	Outcome Measure:	response (WHO criteria)	
	NCT Number:	NCT00737373	
	Study Start:	August 2007	
	Study Completion:	March 2011	
54	Simultaneous Integrated Boost (SIB) in Esophageal Cancer		Recruiting
	Condition:	Esophageal Cancer	
	Intervention:	Radiation: Radiation Therapy	
	Phase:	Phase 1	
	Sponsor:	M.D. Anderson Cancer Center	
	Outcome Measure:	Maximum Tolerated Dose (MTD) of Simultaneous Integrated Boost (SIB)	
	NCT Number:	NCT01102088	
	Study Start:	April 2010	
	Study Completion:		
55	Benefit of Chemotherapy Over Best Supportive Care in Metastatic and Squamous Cell-type Esophageal Cancer.		Recruiting
	Condition:	Squamous Cell Carcinoma of Esophagus	
	Interventions:	Drug: FU-CDDP; Drug: LV5FU2-CDDP; Drug: FOLFOX; Drug: TPF; Other: Best Supportive Care	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor:	Centre Oscar Lambret	
	Outcome Measures:	Overall survival; Progression free survival; Tolerance; Quality of life; Cost analysis	
	NCT Number:	NCT01248299	
	Study Start:	January 2011	
	Study Completion:	September 2016	
56	Study of Safety & Efficacy of the Combination of LJM716 & BYL719 in Patients With Previously Treated Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC)		Recruiting
	Condition:	Esophageal Squamous Cell Carcinoma	

	Interventions:	Drug: LJM716; Drug: BYL719; Drug: Paclitaxel; Drug: Docetaxel; Drug: Irinotecan	
	Phases:	Phase 1 / Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	Novartis; Novartis Pharmaceuticals	
	Outcome Measures:	Phase Ib primary outcome measure: Incidence rate of dose limiting toxicities (DLTs).; Phase II primary outcome measure: Progression free survival (PFS); Safety and tolerability of the LJM716-BYL719; Best overall response (BOR), per RECIST 1.1 (Ph 1b); Plasma concentration versus time profiles Plasma PK parameters of LJM716, BYL719; Overall response rate (ORR) per RECIST 1.1 (Ph 1b); Duration of response (DOR) per RECIST 1.1 (Ph 1b); Disease control rate (DCR) per RECIST 1.1 (Ph 1b); Overall survival (OS) per RECIST 1.1 (for Ph 1b); Progression free survival (PFS) per RECIST 1.1 (Ph 1b)	
	NCT Number:	NCT01822613	
	Study Start:	July 2013	
	Study Completion:	September 2016	
57	Study of Docetaxel and Gemcitabine in Metastatic Esophageal Squamous Cell Cancer		Unknown †
	Conditions:	Metastatic Carcinoma; Recurrent Esophageal Squamous Cell Carcinoma	
	Intervention:	Drug: Gemcitabine/Docetaxel	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor:	Samsung Medical Center	
	Outcome Measures:	Response rate; progression free survival; overall survival; Number of Adverse Events	
	NCT Number:	NCT01469598	
	Study Start:	August 2011	
	Study Completion:		
58	Pilot Study of Perioperative Docetaxel, Oxaliplatin, and 5-Fluorouracil (FLOT) in Gastroesophageal Adenocarcinoma		Recruiting
	Conditions:	Gastric Adenocarcinoma; Esophageal Adenocarcinoma	
	Intervention:	Drug: FLOT (5-fluorouracil, oxaliplatin, docetaxel)	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor:	McGill University	
	Outcome Measures:	Rate of severe gastrointestinal toxicity (grade 3-4) stomatitis or diarrhea) in the preoperative setting.; Improvement of dysphagia score	
	NCT Number:	NCT01932580	
	Study Start:	August 2013	
	Study Completion:	December 2014	
59	Pharmacogenomic Study of Docetaxel and Cisplatin, Followed by Docetaxel, Cisplatin and Irradiation.		Terminated
	Conditions:	Esophageal Adenocarcinomas; Adenocarcinomas of the Gastroesophageal Junction	
	Interventions:	Drug: docetaxel; Drug: cisplatin; Procedure: radiation; Procedure: surgery	
	Phase:	Phase 2	
	Sponsor/Collaborators:	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute; Aventis Pharmaceuticals	
	Outcome Measures:	response rate; toxicity and tolerability of this induction strategy; time to progression; surgical complication rate	
	NCT Number:	NCT00216008	
	Study Start:	July 2005	
	Study Completion:	February 2007	
60	An Open-label, Single-center, Phase 1/2 Study of Chemoradiotherapy and AT-101 in Patients With Locally Advanced Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer		Terminated
	Condition:	Locally Advanced Esophageal or GE Junction Cancer	
	Intervention:	Drug: AT-101	
	Phases:	Phase 1 / Phase 2	
	Sponsor:	Ascenta Therapeutics	
	Outcome Measures:	Phase 1: Safety and tolerability of AT-101 in combination with chemoradiotherapy, and determine a dose for Phase 2. Phase 2: Determine the pathologic complete response (pathCR) rate and to correlate tumor biomarker expression with clinical response.; To assess the safety and toxicity of chemoradiotherapy and AT-101 in patients with esophageal or gastroesophageal junction cancer.	
	NCT Number:	NCT00561197	
	Study Start:	August 2007	
	Study Completion:	September 2010	
61	Taxotere®, Eloxatin® and Xeloda® (TEX) in Combination With Herceptin® as Treatment for HER2 Positive Non-resectable Cancer		Recruiting

Condition:	Adenocarcinoma
Interventions:	Drug: Docetaxel; Drug: Oxaliplatin; Drug: Capecitabine; Drug: Trastuzumab
Phase:	
Sponsor/Collaborators:	Odense University Hospital; Aalborg Universityhospital; Aarhus University Hospital; Rigshospitalet, Denmark
Outcome Measures:	To determine maximum tolerable dose (MTD) for the combination regime TEX; Progression free survival; Survival; Response rate
NCT Number:	NCT01295086
Study Start:	March 2011
Study Completion:	January 2015