



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 102/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.0 [Nowotwory złośliwe - Szyjna część przetyku] realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego docetaksel, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.

Uzasadnienie

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym. Brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie docetakselu we wspomnianym wskazaniu, natomiast odnalezione badania (II fazy) są heterogeniczne i prezentują rozbieżne wyniki, co utrudnia jednoznaczne wnioskowanie odnośnie skuteczności ocenianej terapii. Jednak część publikacji wykazuje, że docetaksel istotnie wydłuża przeżycie i poprawia jakość życia, co ma znaczenie w terapii paliatywnej. Wyniki przeprowadzonych analiz farmakoekonomicznych wskazują, że lek jest kosztowo efektywny.

Przedmiot wniosku

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 przetyku).

Problem zdrowotny

Rak przetyku to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonkowych, które wyściełają przetyk. 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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione rekomendacje i piśmiennictwo wskazują, że w leczeniu nowotworów 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, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu włączono 3 badania kliniczne dotyczące ocenianego wskazania (Zhao 2012, Ruhstaller 2010, Chiarion-Sileni 2007) oraz badanie Li 2010 (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 odnalezione 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). Predefiniowany punkt końcowy (histologicznie potwierdzona kontrola lokalna 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 odpowiedzi niższym niż 30% leczenie uznano za klinicznie nieskuteczne. W sumie 5 z 21 pacjentów (24%) pozostaje wolnych od miejscowej i układowej wznowy 6 miesięcy po zakończeniu CRT. Trzech pacjentów zmarło. U pozostałych 12 pacjentów po zakończeniu CRT 9 (43%) wykazano 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 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 przełyku w części szyjnej nie był w grupie długoterminowych ocalałych.

W badaniu przeprowadzono ocenę jakości życia. Klincycznie 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. Klincycznie 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 miesiący (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 miesiący), 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 miesiący (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 miesiący), a odsetek przeżyć bez progresji po 3 latach od rozpoczęcia leczenia wynosił $29,2\% \pm 7,5\%$ SE.

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 tchawiczoprzełykowe w trakcie leczenia. Trzech pacjentów zmarło.

W badaniu Li 2010 u 95% pacjentów stwierdzono toksyczności hematologiczne. Zapalenie przełyku 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, docetaksel 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.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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). 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 niemedyce, 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.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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. Przeprowadzono oszacowanie 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, płuca, prostaty; w drugiej linii leczenia górnej części połączenia żołądkowo-przełykowego; jako część schematów terapii adjuwantowej w raku piersi).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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 docetaxel 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 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.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Docetaxel we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.0 (nowotwór złośliwy szyjnej części przełyku), AOTM-BP-431-4/2014, 13 marca 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.