



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 82/2014 z dnia 10 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C80 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*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.*

**Uzasadnienie**

*Docetaxel to cytostatyk o szerokim profilu aktywności. Wykazuje aktywność w rakach płaskonabłonkowych niezależnie od punktu wyjścia. Jego finansowanie jest uzasadnione praktyką kliniczną.*

**Przedmiot wniosku**

Pismem z dnia 15.01.2014 znak MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: 18 substancji czynnych, w docetaxel we wskazaniu C80 – nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

**Problem zdrowotny**

Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym oznacza obecność rozpoznanych cytologicznie lub histologicznie przerzutów z ogniska, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie metod standardowej diagnostyki (wywiad i badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne i obrazowe, badania patomorfologiczne). Nowotwory wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu oznaczają obecność rozpoznanych mikroskopowo komórek i tkanek przerzutów nowotworu z ogniska pierwotnego, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie dostępnych, standardowych metod diagnostycznych. Nowotwory wtórne, o nieokreślonym dokładnie umiejscowieniu stanowią około 3-5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych.

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a pod względem obrazu klinicznego są bardzo zróżnicowaną grupą chorób. Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Najczęściej są rozpoznawane w 6. dekadzie życia. W około 50% przypadków w chwili



rozpoznania stwierdza się liczne przerzuty (w kolejności występowania najczęściej: w węzłach chłonnych, płucach, kościach, wątrobie, opłucnej i mózgu).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Docetaksel

Cytostatyk z grupy taksoidów, otrzymywany półsyntetycznie z substancji wyizolowanych z igieł cisu pospolitego (*Taxus baccata* L.). Działa poprzez pobudzenie łączenia białka tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Powoduje to zahamowanie reorganizacji siatki mikrotubul niezbędnej dla utrzymania podstawowych czynności życiowych komórki. Docetaksel jest aktywny w liniach komórkowych wyrażających nadmierną ekspresję glikoproteiny p kodowanej przez gen wielolekowej oporności.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie źródeł naukowych oraz opinii ekspertów można stwierdzić, że substancjami alternatywnymi, najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu są: 5-FU (pięciofluorouracyl), oksaliplatyna i cisplatyna, paklitaksel (taksany), a także gemcytabina, karboplatyna oraz doksorubicyna. W przypadku leczenia nowotworów u pacjentów pediatrycznych wymieniono schemat CEVAIE, topotekan oraz irynotekan (leczenie opornych mięsaków). Należy jednak mieć na uwadze, że wymienione substancje występują w różnych schematach terapeutycznych i mogą także występować w połączeniu z innymi chemioterapeutykami.

Dotychczas Agencja przeprowadziła dwie oceny, które związane są merytorycznie z przedmiotową analizą. Dotyczyły one m.in. leczenia nowotworów o nieokreślonej lokalizacji przy wykorzystaniu produktu leczniczego DOTATATE-177Lu oraz kapecytabiny.

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+177Lu w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.80, C.74.1 przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości. Natomiast w przypadku drugiej substancji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie z finansowania ze środków publicznych terapii obejmującej podanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Odnaleziono łącznie 5 opracowań wtórnych dotyczących leczenia docetaksem. Jedno jest metaanalizą, kolejne spełnia kryteria przeglądu systematycznego i zawiera informacje dotyczące leczenia opartego o docetaksel w przebiegu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji. Pozostałe 3 publikacje są badaniami przeglądowymi jednak zostały wzięte pod uwagę ze względu na bogate piśmiennictwo. Wymienione badania nie przedstawiają leczenia w populacji pacjentów pediatrycznych.

Amela i wsp. (2012) wnioskuje, że nie ma jednoznacznych dowodów określających przewagę zastosowania chemioterapii nad leczeniem objawowym podtrzymującym życie, nawet w przypadku pacjentów o słabym rokowaniu. Brak także jednoznacznych dowodów na skuteczność chemioterapii zawierającej związek platyny w porównaniu do schematów bez tych związków; dyskusyjnym jest wybór pomiędzy oksaliplatyną, cisplatyną czy karboplatyną. Nie ma jednoznacznych dowodów na skuteczność schematów dwu- czy trzylekowych w porównaniu do monoterapii. Nie ma także określonej substancji towarzyszącej związkowi platyny taksany (w tym docetaksel) czy gemcytabina. Wśród pacjentów o słabym rokowaniu jakość życia oraz tolerancja chemioterapii jest kluczowym warunkiem leczenia. Profil bezpieczeństwa winien być brany pod uwagę w pierwszej kolejności ze względu na brak jednej skutecznej terapii dla nowotworów o nieokreślonej lokalizacji. Brakuje badań klinicznych skupiających się na nowotworach o zawężonej diagnozie histopatologicznej. Nie ma badań dowodzących na klinicznie efektywne leczenie II linii.

W opracowaniu Lee i wsp. (2013) autorzy skupili się na porównaniu schematów terapeutycznych opartych taksany oraz związku platyny. Dokonano analizy ilościowej porównującej między innymi z monoterapiami opartymi o inne leki. Autorzy wskazują na raport NICE (2010) gdzie wnioskowano, że chemioterapia zawierająca paklitaksel oraz karboplatynę, wiązała się z osiągnięciem najwyższego

QUALY spośród analizowanych schematów chemioterapeutycznych, jednak prawdopodobieństwo, że leczenie byłoby kosztowo efektywne zostało oszacowane poniżej 50%. NICE podkreśla także brak jednoznacznego, skutecznego klinicznie schematu leczenia w przypadku nowotworów o nieokreślonej lokalizacji.

Obliczono, że leczenie w oparciu o taksany (w tym 4 badania jednoramienne w oparciu o schemat zawierający docetaksel) przedłuży medianę przeżycia o 1,52 miesiąca (95%CI: 0,12-2,92; p=0,03) oraz podnosi odsetek pacjentów przeżywających rok od diagnozy o ok. 6,25% (95%CI: 0,05-12,55; p=0,05). Niemniej, podobny wynik nie został zaobserwowany w przeżyciu 2-letnim pacjentów. Autorzy wnioskuje, że sugerowana poprawa może wskazywać na skuteczny klinicznie wpływ chemioterapii opartej o taksany.

Stella i wsp. (2012) podkreślają bezpieczne i dobrze tolerowane leczenie w oparciu o docetaksel, natomiast Adenis i wsp. (2010) w oparciu o 3 badania jednoramienne nie wykazali statystycznie istotnej przewagi leczenia schematem w oparciu o docetaksel nad pozostałymi chemioterapiami. W opracowaniu Pavlidisa i wsp. (2003) (oparte o 4 badania pierwotne) zwrócono uwagę na potencjał zastosowaniu połączenia taksanów (docetakselu oraz paklitakselu) ze związkami platyny w leczeniu pacjentów o gorszym rokowaniu.

Profil bezpieczeństwa docetakselu został określony w charakterystyce produktu leczniczego. Do działań niepożądanych zgodnie z charakterystyką należą m.in. neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość. Reakcje nadwrażliwości na lek (mogą wystąpić kilka minut po podaniu leku): zaczerwienienie twarzy, reakcje skórne, duszność, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia. Retencja płynów (obrzęki i wysięki w jamach ciała spowodowane zwiększoną przepuszczalnością naczyń włosowatych). Objawy o niewielkim nasileniu (ograniczone reakcje skórne, uderzenia gorąca) nie wymagają przerwania leczenia. Natomiast w przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, spastyczny skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, wlew leku należy natychmiast przerwać. Inne objawy niepożądane: neuropatie obwodowe, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka); hepatotoksyczność: zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, zapalenie wątroby; zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, zmiany skórne typu zmian rumieniowych na kończynach z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem naskórka, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia rytmu serca, wyłysienie, bóle mięśni, osłabienie, odczyny miejscowe. Rzadko zespół ostrych zaburzeń oddechowych i śródmiąższowe zapalenie płuc. Rzadko łzawienie z zapaleniem lub bez zapalenia spojówek. W celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia objawów niepożądanych chorzy powinni otrzymywać premedykację kortykosteroidami. Lek należy podawać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w chemioterapii nowotworów, wyłącznie w warunkach szpitalnych po uprzednim zastosowaniu premedykacji.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Brak danych.

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

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52): wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014, docetaksel jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programów lekowych: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C-34) – docetaksel w II linii leczenia (załącznik programu B.6.) oraz Leczenie raka piersi (ICD-10 C50) (załącznik B.9) – Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem.

Docetaksel został sfinansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej wyłącznie w roku 2013 (zgodnie z wykazem danych na lata 2011-2013) na kwotę 1 198,50 PLN (2 pacjentów).

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

W wyniku wyszukiwania baz medycznych oraz źródeł rekomendacji postępowania klinicznego, odnaleziono dwie rekomendacje (NCCN 2014, ESMO 2010), gdzie podanie docetakselu znajduje się w schematach chemioterapeutycznych leczenia nowotworów o potwierdzonym histopatologicznie charakterze jako gruczolakorak oraz rak kolczystokomórkowy. ESMO wskazuje na podanie

docetakselu w leczeniu paliatywnym, a ponadto na zastosowanie ewerolimusu w leczeniu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji w przypadku histopatologicznego potwierdzenia zmiany jako nowotwór neuroendokryny. Europejskie Towarzystwo Nowotworów Neuroendokrynych (ENETS) na podstawie doniesień badania III fazy (gdzie wśród pacjentów odnotowano przypadki zmian o nieokreślonej lokalizacji zmiany pierwotnej), zwrócono uwagę na potencjalną możliwość wykorzystania tej substancji, gdy pozostałe dostępne metody zawiodą.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianych substancji w wskazaniach pozarejestacyjnych. Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

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

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Ewerolimus (Afinitor) i docetaxel we wskazaniu: nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (ICD-10: C80), AOTM-OT-431-1/2014, marzec 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.