



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Biuro Prezesa**

**Paklitaksel**  
**we wskazaniu: nowotwór złośliwy tchawicy (C33)**  
**nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego**  
**umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)**

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

Raport Nr: AOTM-BP-431-3/2014

Warszawa, marzec 2014 r.

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

---

Zastosowane skróty:

ACC – ang. *adenoid cystic carcinoma* – rak gruczołowo-torbielowaty

AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CR – ang. *complete response* – odpowiedź całkowita

CT – ang. *computed tomography* – tomografia komputerowa

CTH – ang. *chemotherapy* – chemioterapia

EMPD – ang. *Extramammary Paget's disease* – pozasutkowa postać choroby Pageta

FIGO – *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*

G-CSF – ang. *granulocyte colony-stimulating factor* – czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów

HER 2 – ang. *human epidermal growth factor receptor 2* – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2

HPV – ang. *human papilloma virus* – wirus brodawczaka ludzkiego

KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NHMRC – National Health and Medical Research Council

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

MZ – Minister Zdrowia

PD – ang. *progressive disease* – progresja choroby

PFS – *progression free survival* – przeżycie wolne od progresji

PR – ang. *partial response* – odpowiedź częściowa

RTH – ang. *radiotherapy* – radioterapia

SCC – ang. *squamous cell carcinoma* – rak płaskonabłonkowy

SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SD – ang. *stable disease* – choroba stabilna

UICC – Union for International Cancer Control

USPSTF – U.S. Preventive Services Task Force

VIN – ang. *vulvar intraepithelial neoplasia* – śródnabłonkowa neoplazja sromu

## Spis treści

Zastosowane skróty:.....	2
1. Podstawowe informacje o wniosku .....	5
2. Problem decyzyjny .....	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.1.1. ICD-10: C33 Nowotwór złośliwy tchawicy .....	8
2.1.2. ICD-10: C51.8 Nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu.....	9
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
2.3. Interwencje oceniane i komparatory .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
2.3.1. Interwencje .....	14
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane.....	15
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena.....	15
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną. ....	15
2.3.2. Komparatory .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
3. Opinie ekspertów.....	17
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	18
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	18
4.1.1. Nowotwór złośliwy tchawicy .....	18
4.1.2. Nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu.....	18
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	19
4.3. Podsumowanie rekomendacji .....	20
5. Finansowanie ze środków publicznych .....	21
5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....	34
5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach.....	21
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
6.1. Analiza kliniczna.....	22
6.1.1. Nowotwór złośliwy tchawicy .....	22
6.1.1.1. Metodologia analizy klinicznej .....	22
6.1.1.2. Wyniki analizy klinicznej .....	22

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

---

6.1.1.2.1. Opracowania wtórne .....	22
6.1.1.2.2. Skuteczność kliniczna na podstawie badań pierwotnych .....	23
6.1.2. Nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu .....	23
6.1.2.1. Metodologia analizy klinicznej .....	23
6.1.2.2. Wyniki analizy klinicznej .....	23
6.1.2.2.1. Opracowania wtórne .....	23
6.1.2.2.2. Skuteczność kliniczna na podstawie badań pierwotnych .....	26
6.1.2.3. Bezpieczeństwo .....	27
6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych .....	32
6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia .....	34
7. Podsumowanie .....	39
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	39
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	39
8. Piśmiennictwo .....	43
9. Załączniki .....	44
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji dla: paklitaksel we wskazaniu nowotwór tchawicy .....	44
9.2. Strategia wyszukiwania dla wskazania nowotwór złośliwy sromu .....	46

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

14-01-10  
MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

**Paklitaksel w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C33; C51.8**

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, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

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

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

---

- 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:*

paklitaksel

---

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

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

---

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Nie dotyczy

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

Nazwa	Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Moc
Egilitax	EGIS Pharmaceuticals PLC	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Eucol	Gedeon Richter Plc.	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Paclimedac	Medac Gesellschaft für Klinische Spezialpräparate mbH	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Pacline	EGIS Pharmaceuticals	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Paclitaxel-Ebewe	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Paclitaxelum Accord	Accord Healthcare Limited	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Paclitaxelum Teva	TEVA	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Paclitaxel Dr. Schlichtiger	Dr. Schlichtiger GmbH	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Paclitaxel Hospira	Hospira	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Paclitaxel Kabi	Fresenius Kabi Polska	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml
Sindaxel	Actavis Polska	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

## 2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Paklitaksel w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C33 i C51.8.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: pismem z dnia 10.01.2014 roku, znak MZ-PLA-460-19199-72/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: 18 substancji czynnych, w tym Paklitakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C33 i C51.8.

*Źródło: korespondencja z MZ*

### 2.1. Problem zdrowotny

#### 2.1.1. ICD-10: C33 Nowotwór złośliwy tchawicy

Pierwotne nowotwory górnych dróg oddechowych stanowią powyżej 1% nowotworów złośliwych. Jednak w zależności od dokładnego umiejscowienia częstotliwość występowania się różni:

- 1,3 na 100 000 ludzi – nowotwór superglottis
- 2,3 na 100 000 ludzi – nowotwór głośni
- mniej niż 0,04 na 100 000 ludzi – nowotwory podgłośni i tchawicy

Pierwotne nowotwory tchawicy stanowią 0,1-0,4% wszystkich złośliwych nowotworów (ok. 2,6 nowych przypadków na milion ludzi każdego roku). Najczęściej występuje rak płaskonabłonkowy (ang. SCC, *squamous cell carcinoma*). Rozwija się on głównie u mężczyzn w wieku 60-70 lat. Rozwój nowotworu wiąże się z nałogowym paleniem papierosów oraz występuje 2-4 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Nowotworowi często towarzyszą przerzuty metachroniczne lub synchroniczne, ponieważ 40% guzów rozwija się przed, jednocześnie lub po raku jamy ustnej, gardła, krtani lub płuc.

Występowanie nowotworów gruczołowo-torbielowatych (ACC – ang. *adenoid cystic carcinoma*) nie jest powiązane z paleniem papierosów. Przerzuty tego nowotworu występują u 10% pacjentów. Rozwija się on bardzo powoli na przestrzeni kilku lat.

Symptomy pierwotnych nowotworów tchawicy to: niedrożność górnych dróg oddechowych (duszność, świszczący oddech, świst krtaniowy), owrzodzenia i podrażnienia błon śluzowych (kaszel, krwioplucie), inwazja i/lub bezpośrednie zaangażowanie struktur ciągłych (nawracające porażenie nerwów i zaburzenia połykania). Odległe przerzuty rozwijają się u 10% pacjentów. Zazwyczaj prawidłowe rozpoznanie następuje po kilku miesiącach gdyż guzy nie dają specyficznych objawów do momentu zasłonięcia 50% - 75% światła tchawicy. Niespecyficzne objawy takie jak kaszel, świszczący oddech i duszność wysiłkowa prowadzą do błędnych diagnoz (np. astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc lub oskrzeli) co opóźnia prawidłowe rozpoznanie.

Konwencjonalne zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej rzadko służą w diagnostyce nowotworów tchawicy gdyż łatwo na nich przeoczyć. Podstawowym narzędziem w rozpoznaniu raka tchawicy stanowi tomografia komputerowa (CT – ang. *computed tomography*).

Podstawowymi interwencjami w leczeniu nowotworów tchawicy jest: operacja, endoskopowa resekcja, radioterapia (RTH – ang. *radiotherapy*). Dzięki operacji można wyleczyć większość łagodnych nowotworów oraz takich o niskim stopniu złośliwości i osiągnąć długoterminowe przeżycie. Wybór metody leczenia zależy od kilku czynników: zdrowie pacjenta, histologia i lokalizacja guza, jaka część tchawicy pozostanie po resekcji. Nie zaleca się stosowania stentów oraz adiuwantowej RTH jeśli resekcja jest możliwa. Jest możliwe zastosowanie chemioterapii przy zastosowaniu pochodnych platyny oraz w połączeniu z RTH, jednakże brak badań potwierdzających skuteczność takiej terapii.



nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

Źródło: Macchiarini 2006

## 2.1.2. ICD-10: C51.8 Nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu

### Epidemiologia i etiologia

Rak sromu jest rzadką chorobą i stanowi 2,5–5% wszystkich złośliwych nowotworów narządów płciowych u kobiet. Ostatnio odnotowywano w Polsce około 500 nowych zachorowań rocznie (standaryzowany współczynnik zachorowalności ok. 1/100 000) oraz zgłaszano około 270 zgonów (standaryzowany współczynnik umieralności ok. 0,5/100 000). Rak sromu występuje najczęściej u kobiet po 60. roku życia.

Z uwagi na niewielką częstość występowania oraz złożoność postępowania leczenie raka sromu powinno być prowadzone jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach.

Stanem przednowotworowym jest śródnabłonkowa neoplazja sromu (VIN, *vulvar intraepithelial neoplasia*). Według aktualnego podziału [zaproponowanego w 2004 r. przez *International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD)*] VIN dzieli się wyłącznie na 2 typy: zwykły VIN (*usual type*, dawne VIN II i VIN III typu bazaloidalnego lub mieszanego) oraz zróżnicowany VIN (*differentiated type*, dawne VIN III typu zróżnicowanego), co uzasadnia biologia, morfologia i etiopatogeneza. W podziale nie uwzględnia się już pojęcia VIN I.

Współcześnie wyróżnia się 2 główne grupy raka płaskonabłonkowego sromu, różniące się zasadniczo pod względem etiologii, charakterystyki epidemiologicznej, patogenezy i obrazu morfologiczno-klinicznego:

- rak sromu związany z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*) (SCC-HPV-linked) — występuje w 30% przypadków, u względnie młodych kobiet, jest poprzedzony infekcją dolnego odcinka narządu płciowego (głównie wirusami HPV 16, HPV 18), histologicznie ma postać bowenoidalną lub basaloidalną, powstaje w wyniku progresji VIN niezróżnicowanego (VIN *usual type*);
- rak sromu niezwiązany z infekcją HPV (SCC-none HPV-linked) — postać występująca w około 70% przypadków rozwija się u starszych kobiet, głównie na podłożu VIN zróżnicowanego (VIN *differentiated type*), z towarzyszącą hiperplazją płaskonabłonkową i/lub liszajem twardzinowym, wykazuje mutacje *TP53* i/lub zwiększenie ekspresji białka p53 oraz ekspresję genu cytokiny *TGF 2-alfa*, histologicznie przybiera postać rogowaciejącego raka płaskonabłonkowego.

Objawy kliniczne wszystkich typów histologicznych nowotworów sromu są podobne. U większości chorych w obrębie sromu stwierdza się zmianę jednoogniskową, zwykle w postaci zgrubienia lub wrzodu zlokalizowanego (najczęściej na wargach sromowych mniejszych i większych lub kroczu, rzadziej w obrębie łechtaczki lub wzgórka łonowego). Zazwyczaj towarzyszą jej dyskomfort, świąd i pieczenie utrzymujące się przez dłuższy czas. U 5% chorych zmiany są wielogniskowe, a w 10% przypadków zmiana jest zbyt duża, aby określić punkt wyjścia nowotworu. W 22% przypadków występuje drugi synchroniczny nowotwór, którym najczęściej jest rak szyjki macicy.

W przypadku występowania dolegliwości lub stwierdzenia podejrzanых zmian na sromie w trakcie rutynowego badania ginekologicznego należy pobrać wycinek, co pozwala na ustalenie rozpoznania histopatologicznego. W przypadku małych zmian (do 2 cm) możliwe jest wycięcie całej zmiany w czasie biopsji wycinającej. Biopsja powinna zostać pobrana z obszaru, w którym stwierdza się makroskopowo najbardziej nieprawidłowe zmiany. Jeśli istnieje wiele takich obszarów, należy wykonać wielokrotne biopsje celem „mapowania” wszystkich nieprawidłowych miejsc na sromie. Przy poszukiwaniu optymalnego miejsca przeprowadzenia biopsji pomocna bywa wulwoskopia (z kwasem octowym).

Po uzyskaniu rozpoznania histopatologicznego konieczna jest ocena zaawansowania nowotworu i możliwości chirurgicznego leczenia. Należy przeprowadzić:

- pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe), ze szczególną oceną węzłów chłonnych pachwinowych;
- pełne badanie ginekologiczne (*per vaginam* i *per rectum*) wraz z przezpochwowym badaniem ultrasonograficznym (USG); wulwoskopię (o ile nie wykonano jej w trakcie pobierania wycinka),
- badanie cytologiczne,

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

- w przypadku podejrzanych zmian na szyjce macicy należy pobrać z części pochwowej wycinek w celu wykluczenia pierwotnego ogniska choroby w szyjce macicy,
- w przypadku stwierdzenia w wycinku ze sromu raka gruczołowego wskazane jest diagnostyczne wyłyżeczkowanie jamy macicy w celu wykluczenia pierwotnego ogniska choroby w macicy;
- badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej;
- badanie USG jamy brzusznej;
- badanie magnetycznego rezonansu (MR) miednicy mniejszej (zwłaszcza przy podejrzanych klinicznie węzłach pachwinowych);
- biopsję węzłów chłonnych (zwłaszcza przy podejrzanych klinicznie węzłach pachwinowych).

Tabela 1 Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka sromu według FIGO (2009 r.) i UICC (2010 r.)

FIGO 2009		TNM UICC 2010
I — guz ograniczony do sromu lub krocza bez przerzutów w węzłach chłonnych		
IA — zmiana o średnicy < 2 cm z inwazją podścieliska ≤ 1,0 mm		T1AN0M0 [brak różnic ze starą klasyfikacją FIGO]
IB — zmiana o średnicy > 2 cm lub z inwazją podścieliska > 1,0 mm		T1BN0M0 [stare T1BN0M0, T2N0M0]
II — guz bez względu na wielkość, z naciekiem obejmującym dolną część cewki moczowej i/lub pochwy czy odbytu, bez przerzutów w węzłach chłonnych		
II		T2N0M0 [stare T3N0M0]
III — guz bez względu na wielkość, z naciekiem lub bez nacieku obejmującego dolną część cewki moczowej i/lub pochwy czy odbytu [T1B], [T2], z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych [N1], [N2]		
IIIA	N1a — przerzut w jednym węźle chłonnym ≥ 5 mm N1b — przerzut(-y) w 1–2 węzłach chłonnych < 5 mm	T1B lub T2 N1aM0 T1B lub T2 N1bM0
IIIB	N2a — przerzuty w 2 lub większej liczbie węzłów chłonnych ≥ 5 mm N2b — przerzuty w 3 lub większej liczbie węzłów chłonnych < 5 mm	T1B lub T2 N2aM0 T1B lub T2 N2bM0
IIIC	N2c — zajęty węzeł z rozsiewem pozatorebkowym	T1B lub T2 N2c M0
IV — guz naciekający inne miejscowe struktury (2/3 górnej części cewki moczowej, 2/3 górnej pochwy, błonę śluzową pęcherza, błonę śluzową odbytnicy, kości miednicy) [T3] i/lub nieruchomy owrzodziały węzeł chłonny pachwinowo-udowy, i/lub przerzuty odległe [M]		
IVA	N3 — nieruchomy lub owrzodziały węzeł pachwinowo-udowy	T3, każde N, M0
IVB	M1 — każdy odległy przerzut, łącznie z przerzutami w węzłach chłonnych w obrębie miednicy	Każde T, każde N, M1

W klasyfikacji nowotworów sromu wyróżnia się zmiany pochodzenia nabłonkowego (w 90% rak płaskonabłonkowy) oraz nienabłonkowego (drugim najczęstszym nowotworem sromu są czerniaki — ok. 5–10% przypadków).

W przypadku raka płaskonabłonkowego należy ocenić stopień zróżnicowania histologicznego (G1, G2, G3) oraz głębokość inwazji podścieliska, gdy najdłuższy wymiar zmiany pierwotnej nie przekracza 2 cm.

Do oceny stopnia zaawansowania używa się klasyfikacji chirurgicznej *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) w powiązaniu z systemem TNM opracowywanym przez *Union for International Cancer Control* (UICC).

Od 2009 roku jest stosowany nowy system klasyfikacji FIGO. W 2010 roku również UICC zmodyfikowało system TNM, dopasowując go do założeń prognostycznych, które były podstawą wprowadzenia nowego systemu klasyfikacji FIGO (tab. 1).

## Leczenie

Leczenie może obejmować chirurgię, radioterapię (RTH) lub chemioterapię (CTH) oraz — w niektórych przypadkach — skojarzenie 2 lub wszystkich 3 metod. Wszystkie chore wymagają zaplanowania odpowiedniego leczenia pierwotnej lokalizacji choroby oraz ewentualnych przerzutów do węzłów chłonnych.

Leczenie chirurgiczne jest metodą z wyboru. Rodzaj chirurgicznego postępowania zależy od lokalizacji i stopnia zaawansowania nowotworu (wielkości zmiany oraz stanu węzłów chłonnych) oraz ogólnego stanu chorej. Radioterapię stosuje się najczęściej w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym, rzadziej jako metodę samodzielną; obecnie najczęściej RTH łączy się z CTH w postaci radiochemioterapii. Chemioterapia wyłączna jest stosowana w postępowaniu paliatywnym.

Stosowane do niedawna standardowo radykalne wycięcie sromu zostało zastąpione w większości przypadków tak zwanym szerokim wycięciem (z marginesem wynoszącym 1 cm). Konieczność wykonywania

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

jedno- lub obustronnej limfadenektomii pachwinowo-udowej (z tzw. dostępu z 3 cięć, a nie *en bloc*) jest uzależniona od głębokości naciekania, wielkości i położenia zmiany. W przypadku guzów o wielkości do 4 cm metodą z wyboru zastępującą aktualnie limfadenektomię jest technika węzła wartownika. Limfadenektomie biodrowe obecnie są wykonywane bardzo rzadko, gdyż tylko niewielka liczba raków sromu dawała do nich przerzuty, a objawy uboczne i powikłania po tego typu zabiegach były bardzo nasilone.

Zabieg szerokiego wycięcia jako metoda samodzielna ma zastosowanie w przypadku zmian ograniczonych do sromu lub krocza o wielkości poniżej 2 cm, z inwazją mniejszą niż 1 mm (FIGO IA), bez nasilonych zmian dystroficznych wokół ogniska raka. Nie jest wtedy wymagane wycinanie węzłów chłonnych. W pozostałych przypadkach raka w stopniu I przy bocznym umiejscowieniu zmiany wskazane jest jednostronne usunięcie węzłów chłonnych pachwinowych i udowych. W zaawansowanych rakach o wielkości zmian ponad 4 cm stosuje się szerokie wycięcie lub wycięcie sromu (*vulvectomia*), które dzieli się pod względem rozległości na częściowe lub całkowite, a pod względem głębokości na powierzchowne lub głębokie, połączone z wycięciem węzłów pachwinowych powierzchownych i pachwinowo-udowych. Często elementem leczenia chirurgicznego są zabiegi plastyczne polegające na przesunięciu uszypułowanych płatów skórno-mięśniowych, którymi pokrywa się ranę po zabiegu pierwotnym. W bardzo zaawansowanych przypadkach stosuje się wytrzewienie.

Radioterapię lub RCTH stosuje się:

- przed leczeniem operacyjnym u chorych z nowotworem miejscowo zaawansowanym (FIGO II–IVA) — przedoperacyjna RTH/RCTH (z cisplatyną, fluorouracylem, mitomycyną) zmniejsza masę guza pierwotnego, pozwala na ograniczenie zakresu resekcji i utrzymanie funkcji zajętych narządów oraz zminimalizowanie konsekwencji bardzo rozległych zabiegów operacyjnych na sromie;
- po leczeniu operacyjnym: w celu napromieniania węzłów chłonnych miednicy mniejszej i pachwinowych (u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych),
- w celu poprawy kontroli miejscowej u chorych po resekcjach niedoszczętnych (R1): przy marginesie cięcia mniejszym niż 8 mm, nacieku przestrzeni limfatycznych, nacieku podścieliska większym niż 5 mm;
- u chorych, u których nie można przeprowadzić leczenia operacyjnego oraz w przypadku naciekania pęcherza moczowego lub odbytnicy (u chorych pragnących uniknąć kolostomii/urostomii), lub kości miednicy, alternatywą dla leczenia chirurgicznego jest samodzielna RCTH;
- w pierwotnym leczeniu chorych młodych lub w średnim wieku, z małym guzem o umiejscowieniu okołotechtaczkowym, u których leczenie operacyjne wiązałoby się z pogorszeniem jakości życia (u tych chorych samodzielna RTH/RCTH w porównaniu z leczeniem operacyjnym wczesnego raka sromu jest jednak metodą mniej skuteczną i związaną z większym ryzykiem powikłań).

Chemioterapia jest stosowana w skojarzeniu z RTH lub w postępowaniu paliatywnym. Największą skuteczność wykazują schematy 2-lekowe oparte na cisplatynie.

W przypadku nawrotu w pierwszej kolejności należy rozważać metody leczenia miejscowego. Do metod leczenia ratującego można zaliczyć szerokie miejscowe wycięcie nawrotu (z uzupełniającym napromienianiem lub bez), radykalne usunięcie sromu z wytrzewieniem lub zastosowanie RCTH z leczeniem operacyjnym lub bez. W leczeniu chorych z nawrotami, które nie kwalifikują się do leczenia miejscowego, wykorzystywana jest CTH (schematy z cisplatyną i fluorouracylem).

Badanie kontrolne obejmuje badanie podmiotowe i przedmiotowe, pełne badanie ginekologiczne oraz badanie cytologiczne. Badania powinny być przeprowadzane co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat obserwacji, co 6 miesięcy do 5. roku, a następnie co rok. Powinny być także wykonywane w ośrodku, który prowadził leczenie.

Źródło: Krzakowski 2013

### 2.1.3. Opis świadczeń alternatywnych

#### 2.1.3.1. Nowotwór złośliwy tchawicy

Przegląd piśmiennictwa wykazał, że we wskazaniu nowotwór złośliwy tchawicy chemioterapia jest bardzo rzadko stosowana. Podstawowymi interwencjami w leczeniu nowotworów tchawicy jest: operacja, endoskopowa resekcja, radioterapia. W przypadku zastosowania CTH najczęściej stosowanymi substancjami są: cisplatyna i karboplatyna.

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

**Tabela 2 Leki zawierające w swoim składzie karboplatinę bądź cisplatinę na podstawie załącznika do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.**

SC	Nazwa, postać i dawka leku	ZO	Kod EAN	GL	UCZ	OZ	PO
Cisplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	C.6.	bezpłatne
		1 fiol. po 15 ml	5909990816163		41,9	C.6.	
		1 fiol. po 45 ml	5909990816170		102,06	C.6.	
		1 fiol. po 60 ml	5909990816187		193,32	C.6.	
		1 fiol. po 100 ml	5909990816194		270	C.6.	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015		22,68	C.6.	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022		46,44	C.6.	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039		140,4	C.6.	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753		187,92	C.6.	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760		270	C.6.	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990776726		15,66	C.6.	
		1 fiol. a 15 ml	5909990776733		46,99	C.6.	
		1 fiol. a 45 ml	5909990776740		123,9	C.6.	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371		149,43	C.6.	
		1 fiol.a 5 ml	5909990787388		17,46	C.6.	
		1 fiol.a 15 ml	5909990787395		43,2	C.6.	
		1 fiol.a 60 ml	5909990787401		199,24	C.6.	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418		24,84	C.6.	
		1 fiol.a 15 ml	5909990477425		41,91	C.6.	
		1 fiol.a 45 ml	5909990477432		102,29	C.6.	
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	C.11.	
		1 fiol.a 50 ml	5909990180820		21,6	C.11.	
		1 fiol.a 100 ml	5909990180837		37,8	C.11.	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600		8,64	C.11.	
		1 fiol.a 50 ml	5909990722631		34,56	C.11.	
		1 fiol.a 100 ml	5909990722648		67,5	C.11.	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745		8,64	C.11.	
		1 fiol. a 50 ml	5909990838769		34,56	C.11.	
		1 fiol. a 100 ml	5909990894772		66,96	C.11.	

OZ - Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) UCZ – Urzędowa Cena Zbytu; S.C. – substancja czynna; GL – grupa limitowa; PO – poziom odpłatności; ZO – zawartość opakowania

### 2.1.3.2. Nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu

Odnalezione rekomendacje kliniczne (AHS 2013, PTOK 2013) jako substancje wykorzystywane w chemioterapii nowotworów sromu wymieniają: cisplatinę, 5-fluorouracyl i mitomycynę C.

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

**Tabela 3 Leki zawierające w swoim składzie fluorouracylu, mitomycynę C bądź cisplatynę na podstawie załącznika do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych**

SC	Nazwa, postać i dawka leku	ZO	Kod EAN	GL	UCZ	OZ	PO
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	C.11.	
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820		21,6	C.11.	
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837		37,8	C.11.	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600		8,64	C.11.	
		1 fiol.a 50 ml	5909990722631		34,56	C.11.	
		1 fiol.a 100 ml	5909990722648		67,5	C.11.	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745		8,64	C.11.	
		1 fiol. a 50 ml	5909990838769		34,56	C.11.	
		1 fiol. a 100 ml	5909990894772		66,96	C.11.	
	Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml		5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg		1 fiol. a 20 ml	5909990450633	14,57	C.26.		
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg		5 amp. a 5 ml	5909990450657	18,21	C.26.		
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml		1 fiol.a 20 ml	5909990477913	14,57	C.26.		
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml		1 fiol.a 10 ml	5909990477814	7,56	C.26.		
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml		1 fiol.a 100 ml	5909990478019	72,85	C.26.		
		1 fiol. a 5 ml	5909990774777	3,53	C.26.		
			5909990774784	7,34	C.26.		
		1 fiol. a 20 ml	5909990774791	14,15	C.26.		
1 fiol. a 100 ml		5909990774807	70,25	C.26.			
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990098118	1029.0, Mitomycin	62,1	C.42.	bezpłatne
	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.	5909990098217		120,53	C.42.	

OZ - Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) UCZ – Urzędowa Cena Zbytu; S.C. – substancja czynna; GL – grupa limitowa; PO – poziom odpłatności; ZO – zawartość opakowania

## 2.2. Interwencje wnioskowane

### 2.2.1. Interwencja

Tabela 4 Interwencja oceniana

Substancja czynna	paklitaksel
Kod ATC	L01C D01
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe (taksoidy)
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji. Przejrzysty, bezbarwny lub bladożółty, lepki roztwór.
Droga podania	dożylna
Dawkowanie na podstawie ChPL	<p><u>Chemioterapia pierwszego rzutu raka jajnika:</u> wprowadź inne schematy dawkowania są obecnie poddawane badaniom, zaleca się stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną. Zależnie od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dwie dawki paklitakselu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dawka 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/ m pc. co 3 tygodnie</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dawka 135 mg/m<sup>2</sup> pc. w 24-godzinnej infuzji dożylnej, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii (patrz punkt 5.1).</li> </ul> <p><u>Chemioterapia drugiego rzutu raka jajnika:</u> zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.</p> <p><u>Chemioterapia uzupełniająca raka piersi:</u> zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana przez 3 godziny co 3 tygodnie w czterech cyklach, po zakończeniu leczenia antracykliną i cyklofosfamidem (AC).</p> <p><u>Chemioterapia pierwszego rzutu raka piersi:</u> w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną (50 mg/m<sup>2</sup> pc.) paklitaksel należy podawać 24 godziny po podaniu doksorubicyny. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia. W leczeniu skojarzonym z trastuzumabem zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc, podawana dożylnie przez 3 godziny z zachowaniem 3- tygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii. Infuzję paklitakselu można rozpocząć następnego dnia po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu lub bezpośrednio po podaniu kolejnej dawki trastuzumabu, jeśli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana.</p> <p><u>Chemioterapia drugiego rzutu raka piersi:</u> zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.</p> <p><u>Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca:</u> zalecaną dawkę paklitakselu, wynoszącą 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podaje się przez 3 godziny, a następnie podawana jest cisplatyna w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.</p> <p><u>Leczenie mięsaka Kaposi'ego w przebiegu AIDS:</u> zalecana dawka paklitakselu wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w 3-godzinnej infuzji dożylnej co 2 tygodnie. Kolejne dawki paklitakselu należy podawać w zależności od indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta.</p> <p>Paklitakselu nie należy ponownie podawać dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie <math>\geq 1500/\text{mm}^3</math> (<math>\geq 1000/\text{mm}^3</math> u pacjentów z KS), a liczba płytek <math>\geq 100\ 000/\text{mm}^3</math> (<math>\geq 75\ 000/\text{mm}^3</math> u pacjentów z KS). Pacjenci z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów <math>&lt; 500/\text{mm}^3</math> utrzymująca się przez tydzień lub dłużej) lub z ciężką neuropatią obwodową powinni w następnych cyklach leczenia otrzymywać dawkę paklitakselu zmniejszoną o 20% (o 25% u pacjentów z KS).</p> <p><u>Pacjenci z niewydolnością wątroby:</u> dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić zmianę dawkowania u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni paklitaksemem.</p> <p><u>Stosowanie u dzieci i młodzieży:</u> Podawanie paklitakselu dzieciom w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. □</p>
Status leku sierocego	nie

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Paclitaxel Kabi jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką nadwrażliwością na paklitaksel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, w szczególności rycynoleinian makroglicerolu (patrz punkt 4.4).</p> <p>Produktu leczniczego Paclitaxel Kabi nie należy podawać pacjentom z początkową liczbą neutrofilii <math>&lt;1,5 \times 10^9/l</math> (<math>&lt;1 \times 10^9/l</math> dla pacjentów z mięśniakiem Kaposi'ego).</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego Paclitaxel Kabi jest przeciwwskazane w okresie laktacji (patrz punkt 4.6). Paclitaxel Kabi jest przeciwwskazany również u pacjentów z mięśniakiem Kaposi'ego, u których występują równocześnie ciężkie, niepoddające się leczeniu zakażenia.</p>
-------------------------	---

### 2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane

Obecne zarejestrowane wskazania dla poszczególnych produktów leczniczych zamieszczono w Tabeli 5.

**Tabela 5 Obecne zarejestrowane wskazania dla poszczególnych produktów leczniczych**

Nazwa, postać i dawka leku	wskazania zarejestrowane			
	I	II	III	IV
PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	tak	tak	tak	tak
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	tak	tak	tak	tak
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	tak	tak	tak	tak
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	tak	tak	tak	tak
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	tak	tak	tak	tak
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	tak		tak	tak

I – Rak jajnika: chemioterapia I rzutu po laparotomii. Leczenie II rzutu po niepowodzeniu leczenia schematami z platyną; II – Rak piersi: leczenie adjuwantowe po terapii antracykliną i cyklofosfamidem; III – Zaawansowany nie drobnokomórkowy rak płuca w skojarzeniu z cisplatyną. Pacjenci nie kwalifikujący się do zabiegu chirurgicznego i/lub radioterapii; IV - Mięśniaki kaposiego w przebiegu AIDS. Po nieskutecznym użyciu antracykliną liposomalną.

### 2.2.1.2. Wskazania, których dotyczy ocena

Paklitaksel w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C33 i C51.8.

Źródło: korespondencja MZ

### 2.2.1.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Paklitaksel był przedmiotem prac AOTM. Wydane stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6 Wydane dotychczas stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące paklitakselu**

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 253/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Paklitaksel w rozpoznaniu: ICD-10: C 60.9”</p> <p>Rekomendacja nr 170/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Paklitaksel w rozpoznaniu: ICD-10: C 60.9” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu u chorych na raka płuca została udokumentowana przez kilka badań klinicznych. U chorych na płaskonabłonkowego raka</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C60.9 (rak płuca, nie określone), rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że u chorych na płaskonabłonkowego raka płuca paklitaksel może być stosowany,</p>

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C60.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej	prącia paklitaksel może być stosowany jako składnik chemioterapii wielolekowej w przypadkach zaawansowanych. Jednocześnie, charakterystyka produktu leczniczego paklitaksel nie obejmuje powyższego wskazania, co uzasadnia realizację omawianego świadczenia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.	jako składnik chemioterapii wielolekowej w przypadkach zaawansowanych stadiów choroby. Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących stosowania paklitakselu w monoterapii we wnioskowanym wskazaniu. Wszystkie doniesienia traktują o stosowaniu paklitakselu w terapiach wielolekowych. Jednocześnie, charakterystyka produktu leczniczego paklitaksel nie obejmuje powyższego wskazania, co uzasadnia realizację omawianego świadczenia w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Oceniane wskazanie charakteryzuje się rzadkością występowania, brak jest również wiarygodnych wysokiej jakości badań klinicznych pozwalających wnioskować o skuteczności paklitakselu w leczeniu nowotworu złośliwego prącia.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 252/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Paklitaksel w rozpoznaniu ICD-10: C 15.1”</p> <p>Rekomendacja nr 169/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C15.1, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Paklitaksel w rozpoznaniu ICD-10: C 15.1” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>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.</p>	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C15.1 (rak piersiowej części przełyku), rozumianego jako wchodzącego w skład 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

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl>



*nowotwór złośliwy tchawicy (C33)*

*nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)*

### **3. Opinie ekspertów**

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 4 ekspertów. Nie uzyskano żadnej opinii na temat stosowania paklitakselu w wymienionym wskazaniu.

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

#### 4.1.1. Nowotwór złośliwy tchawicy

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w nowotworze złośliwym tchawicy, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- National Institute for Health and Care Excellence (korzystano ze słów kluczowych: *trachea, paclitaxel*)
- National Guideline Clearinghouse (korzystano ze słów kluczowych: *trachea, paclitaxel*)
- Guidelines International Network (korzystano ze słów kluczowych: *trachea, paclitaxel*)
- TRIP Database (korzystano ze słów kluczowych: *trachea, paclitaxel*)
- PubMed

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** osoby z nowotworem złośliwym tchawicy

**Interwencja:** nie ograniczano,

**Komparator:** nie ograniczano,

**Punkty końcowe:** nie ograniczano,

**Dodatkowe ograniczenia:**

W dniu 17.02.2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji zajmujących się problematyką onkologii: National Cancer Institute, Polska Unia Onkologii, American Society of Clinical Oncology, National Comprehensive Cancer Network.

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących nowotworów złośliwych tchawicy.

#### 4.1.2. Nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w nowotworze złośliwym tchawicy, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- National Institute for Health and Care Excellence (korzystano ze słów kluczowych: *vulva, paclitaxel*)
- National Guideline Clearinghouse (korzystano ze słów kluczowych: *vulva, paclitaxel*)
- Guidelines International Network (korzystano ze słów kluczowych: *vulva, paclitaxel*)
- TRIP Database (korzystano ze słów kluczowych: *vulva, paclitaxel*)
- PubMed

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** osoby z nowotworem złośliwym sromu

**Interwencja:** nie ograniczano,

**Komparator:** nie ograniczano,

**Punkty końcowe:** nie ograniczano,

**Dodatkowe ograniczenia:**

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

W dniu 17.02.2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji zajmujących się problematyką onkologii: National Cancer Institute, Polska Unia Onkologii, American Society of Clinical Oncology, National Comprehensive Cancer Network.

Odnaleziono dwie rekomendacje.

Tabela 5. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów złośliwych sromu

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Paklitaksel
Kanada	AHS 2013	Rekomendacja została opracowana przez Alberta Provincial Gynecologic Oncology Tumor Team. Dotyczy ona postępowania w przypadku leczenia SCC sromu. Jako podstawową formę leczenia wymieniana jest resekcja nowotworu. CRTH jest zalecana jako ostateczna forma leczenia u pacjentów z przerzutami do sąsiednich narządów oraz/lub węzłów chłonnych. W CTH wykorzystuje się jedną z następujących opcji: 5-fluorouracyl (5-FU) w monoterapii, 5-FU + cisplatyna, 5-FU + mitomycyna C, cisplatyna w monoterapii. Terapię dopasowuje się pod konkretnego pacjenta mając na uwadze np. wydolność nerek, ototoksyczność, głuchotę.	Nie wymieniono
Polska	PTOK 2013	Chemioterapia jest stosowana w skojarzeniu z RTH lub w postępowaniu paliatywnym. Największą skuteczność wykazują schematy 2-lekowe oparte na cisplatinie. W przypadku nawrotu w pierwszej kolejności należy rozważyć metody leczenia miejscowego. Do metod leczenia ratującego można zaliczyć szerokie miejscowe wycięcie nawrotu (z uzupełniającym napromienianiem lub bez), radykalne usunięcie sromu z wytrzewieniem lub zastosowanie RCTH z leczeniem operacyjnym lub bez. W leczeniu chorych z nawrotami, które nie kwalifikują się do leczenia miejscowego, wykorzystywana jest CTH (schematy z cisplatiną i fluorouracylem).	Nie wymieniono

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych paklitakselu w nowotworach złośliwych tchawicy i przekraczających granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: paclitaxel.

Nie odnaleziono jakichkolwiek informacji dotyczących refundacji paklitakselu w przedmiotowych wskazaniach.

Data ostatniego wyszukiwania: 11.03.2014

*nowotwór złośliwy tchawicy (C33)*

*nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)*

---

#### **4.3. Podsumowanie rekomendacji**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w nowotworach tchawicy.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych paklitakselu we wskazaniu nowotwór tchawicy.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w nowotworach sromu. W żadnej z nich nie wymieniono paklitakselu jako opcji terapeutycznej we wnioskowanym wskazaniu.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych paklitakselu we wskazaniu nowotwór sromu.

*nowotwór złośliwy tchawicy (C33)*

*nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)*

---

## **5. Finansowanie ze środków publicznych**

### **5.1. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach**

Nie odnaleziono danych dotyczących refundacji w innych krajach paklitakselu we wskazaniu nowotwór złośliwy tchawicy (C33), nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8).

## 6. Analiza kliniczna

### 6.1. Nowotwór złośliwy tchawicy

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania paklitakselu we wskazaniu: nowotwór złośliwy tchawicy, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- PubMed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 11.1)
- Cochrane Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 11.1)
- Embase (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 11.1).

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** osoby z nowotworem złośliwym tchawicy

**Interwencja:** paklitaksel

**Komparator:** nie ograniczono

**Punkty końcowe:** nie ograniczono,

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

##### 6.1.2.1. Opracowania wtórne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących zastosowania w nowotworach złośliwych tchawicy.

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

### 6.1.2.2. Skuteczność kliniczna na podstawie badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 opisy przypadków (Allen 2007, Joshi 2010), które odnotowały dane 2 pacjentów z nowotworem złośliwym tchawicy.

Tabela 7 Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Populacja	Interwencja	Wyniki
Allen 2007	30 letnia kobieta z ACC tchawicy	RTH: 66 Gy CTH: przez 6 tygodni, raz w tygodniu karboplatyna (AUC=2), paklitaksel 50mg/m <sup>2</sup>	CT po 4 miesiącach od zakończenia terapii wykazało odpowiedź całkowitą (CR – ang. <i>complete response</i> ).
Joshi 2010	50 letni mężczyzna z basaloidalnym SCC tchawicy	RTH: 45 Gy w 25 frakcjach, a potem 15 Gy w 8 frakcjach CTH: przez 7 tygodni, raz w tygodniu karboplatyna (AUC=2), paklitaksel 50mg/m <sup>2</sup>	PET CT 2 lata po zakończonej terapii nie wykazało nawrotu choroby. W 3 roku follow up zdiagnozowano liczne przerzuty do kości i płuc.

## 6.2. Nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu

### 6.2.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania paklitakselu we wskazaniu: nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- PubMed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1)
- Cochrane Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1)
- Embase (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1).

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** osoby z nowotworem złośliwym sromu

**Interwencja:** paklitaksel

**Komparator:** nie ograniczono

**Punkty końcowe:** nie ograniczono,

### 6.2.2. Wyniki analizy klinicznej

#### 6.2.2.1. Opracowania wtórne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach zidentyfikowano jeden przegląd literatury (Deppe 2013) spełniający przyjęte kryteria włączenia.

Wyniki odnalezionego przeglądu opisano w tabelach poniżej.

Tabela 8 Schematy neoadiuwantowej RCTH w zaawansowanym raku sromu

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów	Odpowiedź
Deppe 2013	6 cykli karboplatyna + paklitaksel	2	2/2
Aragona	27 z 35 pacjentów przeszło operację	35	90,9%
	3 cykle co 3 tygodnie :Cisplatyna 50 mg/m <sup>2</sup> (1 dzień)) + 5-fluorouracyl 800mg/m <sup>2</sup> (1-4 dnia)	12	

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów	Odpowiedź
	3 cykle co 3 tygodnie: cisplatyna 50 mg/m <sup>2</sup> (2-3 dzień) + paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> (1 dzień)	6	
	3 cykle co 3 tygodnie: cisplatyna 50 mg/m <sup>2</sup> (2-3 dnia) + paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> (1 dzień) + -fluorouracyl 800mg/m <sup>2</sup> (1-4 dnia)	6	
	3 cykle co 10 dni: Winkrystyna 1mg/m <sup>2</sup> (1-3 dnia) + cisplatyna 50 mg/m <sup>2</sup> (1 dnia) + bleomycyna 25 U/m <sup>2</sup>	6	
	Bleomycyna 20 U/m <sup>2</sup> (1-5 dnia) (maksymalna dawka 300 U)	5	
Achilli	Topotekan + cisplatyna	1	1/1
Dominquez	Ciągła perfuzja (1-10 dnia) bleomycyna 20 mg/m <sup>2</sup>	10	60%
	Paclitaksel 100 mg/m <sup>2</sup> (1 dnia)	5	40%
	Cisplatyna 60-80 mg/m <sup>2</sup> (1 dnia), 5-fluorouracyl: dawka dopasowana do wieku oraz stanu 740 mg/m <sup>2</sup> (1-4 dnia)	10	20%
Gesler	3 cykle co 3 tygodnie: (1 pacjent 2 cykle) cisplatyna 50 mg/m <sup>2</sup> (1 dnia) + 5-fluorouracyl 1000 mg/m <sup>2</sup> (1-5 dnia)	10	100%
	3 cykle co 3 tygodnie (1 pacjent 2 cykle): cyisplatyna 50 mg/m <sup>2</sup> (1 dzień)	3	0/3
Wagenaar	Pierwszy tydzień: Bleomycyna 5 mg (1-5 dnia) + metotreksat 15 mg (1-4 dnia) + lamustyna 40 mg (5-7 dnia)  2-5 tydzień: Bleomycyna 5 mg (1-4 dnia) + metotreksat 15 mg (1 dnia).  Schemat powtarzany co 49 dni	25	56%
Narimatsu	Cisplatyna + 5-fluorouracyl	1	1/1
Benedetti-Panici	2 cykle co 21 dni: Cisplatyna 100 mg/m <sup>2</sup> (1 dzień) + bleomycyna 15 mg (1 i 8 dnia) + metotreksat 300 mg/m <sup>2</sup> (8 dnia + Citrovorum)	21	67%
Durrant	Pierwszy tydzień: bleomycyna 5 mg (1-5 dnia) + metotreksat 15 mg (1-4 dnia) + lamustyna 40 mg (5-7 dnia)  2-5 tydzień: Bleomycyna 5 mg (1-4 dnia) + metotreksat 15 mg (1 dnia).	28	64%
Shimizu	Cisplatyna+bleomycyna+mitomycyna C+winkrystyna	1	1/1

Tabela 9 Schematy RCTH

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów	Odpowiedź
Tans	CTH: 5-fluorouracyl 1 mg/m <sup>2</sup> /24 x 96 h + mitomycyna C 10 mg/m <sup>2</sup> (1 dzień)  RTH: 40 Gy – dwa tygodnie przerwy – 20 Gy	28	89%
Han	CTH: 5-fluorouracyl 1 mg/m <sup>2</sup> /24 x 96 h (w pierwszym i piątym tygodniu RTH) + mitomycyna C 10 mg/m <sup>2</sup> (1 dzień pierwszego i piątego	14	71,4%



nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

	tygodnia RTH) + cisplatyna 100 mg/m <sup>2</sup> (pojedyncza dawka) RTH: 40 – 62 Gy		
Cunningham	CTH 2 cykle podczas pierwszego i ostatniego tygodnia RTH: cisplatyna 50 mg/m <sup>2</sup> (1 dzień) + 5-fluorouracyl 1 mg/m <sup>2</sup> /24 x 96 h RTH: 50 – 65 Gy	14	92%
Wahlen	CTH: 5-fluorouracyl 1 mg/m <sup>2</sup> /24 x 96 h (pierwszy i piąty tydzień) + mitomycyna C 10 mg/m <sup>2</sup> (1 dzień CTH) RTH: 45 – 50 Gy	19	90%
Russell	CTH: 5-fluorouracyl 1 mg/m <sup>2</sup> /24 x 96 h + cisplatyna 100 mg/m <sup>2</sup> (3 cykle) RTH: 46 – 72 Gy	18	89%

Tabela 10 Schematy aktywnego leczenia w raku sromu

Badanie	Schemat leczenia	Liczba pacjentów	Odpowiedź
Horowitz	Erlotynib 150 mg codziennie	41	27,5%
Cormio	Cisplatyna 80 mg/m <sup>2</sup> (1 dzień) + winorelbina 25 mg/m <sup>2</sup> (1 i 8 dzień)	16	40%
Witteveen	Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> (co 3 tygodnie)	31	14%
Wagenaar	Pierwszy tydzień: bleomycyna 5 mg (1-5 dzień) + metotreksat 15 mg (1-4 dzień) + lomustyna 40 mg (5-7 dzień) 2-5 tydzień: bleomycyna 5 mg (1-4 dzień) + metotreksat 15 mg (1 dzień). Schemat powtarzany co 49 dni	25	56%
Trope	Monoterapia: Bleomycyna 15 mg dwa razy w tygodniu (max 300 mg) Politerapia: bleomycyna 5 mg (1-7 dzień) + mitomycyna C 10 mg (8 dnia) Schemat był podawany w 3 cyklach	20	50%

Autorzy we wnioskach swojego przeglądu uznali, że podstawową formą leczenia raka sromu jest resekcja nowotworu. Leczeniu systemowemu zostawali poddani głównie pacjenci z nawrotowym albo zaawansowanym nowotworem, który mógł być poddany ani resekcji ani RTH. Przez co na skutek wielu równoległych dolegliwości i słabej kondycji nie byli dobrymi kandydatami do agresywnego leczenia systemowego. Przegląd literatury uwidoczniał brak większych, prospektywnych badań z randomizacją. Na podstawie dostępnej literatury nie jest możliwe wytypowanie systemowego leczenia raka sromu. Konieczne jest przeprowadzenie międzynarodowych badań aby ocenić wartość systemowego leczenia raka sromu oraz zidentyfikować substancje najefektywniejsze przy najniższej toksyczności.

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

### 6.2.2.2. Skuteczność kliniczna na podstawie badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- Aragona 2012 – badanie retrospektywne oceniające możliwość zastosowania terapii neoadiuwantowej poprzedzającej radykalną resekcję miejscowo zaawansowanego raka sromu
- Domingues 2010 – badanie retrospektywne opisujące skuteczność 3 różnych terapii neoadiuwantowych (bleomycyna, paklitaksel, 5-fluorouracyl + cisplatyna) w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka sromu
- Witteveen 2009 – badanie II fazy na temat skuteczności paklitakselu u pacjentów z nawrotowym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem sromu niepodatnym na leczenie chirurgiczne i RTH
- Raspagliesi 2014 – badanie na 10 pacjentach z miejscowo zaawansowanym SCC sromu leczonym 3 cyklami schematu paklitaksel-ifosfamid-cisplatyna albo paklitaksel-cisplatyna.
- Hanawa 2011 – opis przypadku 70 letniej pacjentki z pozasutkową postacią choroby Pageta (EMPD – ang. *Extramammary Paget's disease*) okolic sromu z nadekspresją receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER 2 – ang. *human epidermal growth factor receptor 2*) leczonej trastuzumabem i paklitakselem
- Noronha 2006 – opis przypadku 37 letniej kobiety z przerzutowym nawracającym mioepitelialnokomórkowym rakiem sromu leczonym schematem karboplatyna + paklitaksel + gemcytabina

Wyniki badań Witteveen 2009, Domingues 2010 i Aragona 2012 zostały opisane w przeglądzie literatury Deppe 2013.

**Tabela 11 Opis badań pierwotnych dotyczących zastosowania paklitakselu w nowotworach złośliwych sromu**

Badanie	Populacja	Interwencja	Przebieg leczenia
Hanawa 2011	70 letnia pacjentka z EMPD okolic sromu z nadekspresją HER 2	1) Pierwsza dawka trastuzumabu 4 mg/kg, a następnie co tydzień 5 cykli 2 mg/kg. 2) Co tydzień 6 cykli trastuzumab 2 mg/kg + paklitaksel 80 mg/kg 3) RTH	10.2008 pacjentka została przyjęta do szpitala, zdiagnozowano u niej zaawansowaną postać EMPD okolic sromu z nadekspresją HER 2. Po 5 tygodniach leczenia trastuzumabem nie zaobserwowano odpowiedzi. Po 4 tygodniach od dołączenia do terapii paklitakselu zaraportowano ustąpienie zmian ziarniniakowatych w obrębie sromu. CT wykazało regresję przerzutów do węzłów chłonnych. Po 6 cyklach wstrzymano terapię ze względu na wystąpienie neutrofilowej leukopenii 3 stopnia. 12.2009 wystąpił obrzęk lewej nogi, a CT wykazało powiększenie lewego pachwinowego węzła chłonnego. Od tamtego czasu pacjentka jest leczona RTH.
Noronha 2006	37 letnia kobieta z przerzutowym nawracającym mioepitelialnokomórkowym rakiem sromu	1) wycięcie prawej wargi sromowej oraz dwóch pachwinowych węzłów chłonnych 2) RTH: miednica: 45 Gy w 25 frakcjach w ciągu 43 dni Region prawego pachwinowego węzła chłonnego oraz sromu: 10,8 Gy w 6 frakcjach w ciągu 12 dni CTH: cisplatyna 40 mg/m <sup>2</sup> raz w tygodniu 3) 4 cykle co 21 dni: Karboplatyna (AUC=5) <sub>2</sub> + paklitaksel 200 mg/m <sup>2</sup> + gemcytabina 1000 mg/m <sup>2</sup> 4) 3 cykle co 21 dni: Karboplatyna (AUC=5) + paklitaksel 200 mg/m <sup>2</sup>	U pacjentki wykryto torbielowatą masę w prawej wardze sromowej większej. MRI wykazał guza w prawej części sromu oraz dwa powiększone pachwinowe węzły chłonne. Wycięto prawą wargę sromową oraz powiększone węzły chłonne. Na podstawie sekcji wyciętych węzłów chłonnych postawiono diagnozę: mioepitelialnokomórkowym rak o wysokim stopniu złośliwości. Pacjentce przypisano CRTH. Zaprzesano RTH po podaniu 36 Gy w związku z pojawieniem się wilgotnego łuszczenia okolic sromu i pachwin. Po miesiącu od terapii CT ujawniło guzek w lewym płucu. Po kolejnych dwóch miesiącach CT wykazało, że guzek nie zmienił swoich rozmiarów, ale pojawił drugi. Biopsja wykazała, że był to nowotwór patologicznie podobny do wcześniej wyleczonego. Przypisano CTH. Po jednej dawce gemcytabiny została ona odstawiona, gdyż pojawiła się ciężka neutropenia. CTH kontynuowano przy użyciu karboplatyny i paklitakselu. Po zakończeniu terapii CT wykazało całkowitą remisję nowotworu. Pacjentce podano 3 cykle CTH. 42 miesiące od pierwszej diagnozy u pacjentki nie było nawrotu choroby.

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

Tabela 12 Opis badania Raspagliesi 2014

interwencja	Cel	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Populacja
<p>1) Schemat TIP: pierwszego dnia paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> w 3 godzinnym wlewie razem z cisplatyną 50 mg/m<sup>2</sup></p> <p>Drugiego dnia ifosfamid 5g/m<sup>2</sup> + mesna 5g/m<sup>2</sup> w 2 litrach roztworu soli fizjologicznej w czasie 24 godzin. Dodatkowo mesna 2 g/m<sup>2</sup> w 1 litrze roztworu soli fizjologicznej</p> <p>2) Schemat TP: tego samego dnia paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> w 3 godzinnym wlewie razem z cisplatyną 70 mg/m<sup>2</sup></p>	Ocena efektywności i bezpieczeństwa zastosowania paklitakselu i cisplatyny w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka sromu	<p>1) Histologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany SCC sromu nie podlegający leczeniu operacyjnemu</p> <p>2) Mierzalna lub ocenialna choroba</p> <p>3) &gt;18 roku życia</p> <p>4) Stan sprawności według WHO 0-2</p> <p>5) Oczekiwana długość życia &gt;3 miesięcy</p> <p>6) Odpowiednia rezerwa szpiku kostnego (Liczba białych krwinek &gt;4 000/mm<sup>3</sup>, liczba płytek krwi &gt;150 000/mm<sup>3</sup>)</p> <p>7) Odpowiednia funkcja wątroba i nerek (stężenie bilirubiny ≤1,5 mg, klirens kreatyniny &gt;60 ml/min)</p> <p>8) Brak wcześniejszego leczenia SCC sromu</p>	<p>1) Wcześniejsza CTH lub RTH</p> <p>2) Przerzuty</p> <p>3) Niemożliwy <i>follow-up</i></p> <p>4) Obecność innego nowotworu</p> <p>5) Niewydolność nerek (klirens kreatyniny &lt;50 ml/min)</p> <p>6) Niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny &gt;1,5 mg/dl)</p> <p>7) Infekcja uniemożliwiająca leczenie według założonego protokołu badania</p>	10 pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem sromu. Średnia wieku wynosiła 70 lat (47-78 lat)

Tabela 13 Wyniki badania Raspagliesi 2014

Numer pacjenta	Wiek	Terapia neoadiuwantowa	Odpowiedź kliniczna	Obszar resekcji	Terapie adiuwantowe	PFS	OS	Status
1	47	TIP	PR	Right and vaginal	CTH (TIPx3)	5	112	NED
2	65	TIP	CR	Brak	-	109	109	Żyje z nowotworem odbytu
3	69	TP	CR	Brak	-	44	103	NED
4	66	TIP	PR	odbyty	-	10	25	DOD
5	77	TP	SD	pochwa	RTH	14	21	DOD
6	67	TP	PR	brak	-	34	52	NED
7	62	TIP	PR	brak	RTH	44	44	NED
8	73	TP	CR	brak	RTH	28	35	NED
9	78	TP	PR	brak	RTH	5	9	DOD
10	77	TP	PD	-	-	2	5	DOD

CR – ang. *complete response* – odpowiedź całkowita; DOD – ang. *dead of disease* – śmierć z powodu choroby; NED – ang. *no evidence of disease* – brak choroby; OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite; PD – ang. *progressive disease* – progresja choroby; PFS – *progression free survival* – przeżycie wolne od progresji; PR – ang. *partial response* – odpowiedź częściowa; SD – ang. *stable disease* – choroba stabilna; TIP – paklitaksel + ifosfamid + cisplatyna TP – paklitaksel + cisplatyna;

### 6.3. Bezpieczeństwo

W Badaniu Witteveen 30 pacjentów otrzymało średnio 4 cykle CTH. U czterech pacjentów przerwano leczenie ze względu na działania niepożądane. U trzech z powodu neurotoksyczności, głównie neuropatii sensorycznej. Natomiast u czwartego pacjenta, szóstego dnia od przyjęcia pierwszej dawki CTH wystąpiła

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

neutropenia 4 stopnia. 22 dnia pacjent został przyjęty do szpitala ze względu na gorączkę związaną z szokiem septycznym. Tego samego dnia zmarł. Większość zdarzeń 3 i 4 stopnia została oceniona jako związana z CTH. Toksyczność skórna oraz obrzęk była związana z miejscowymi nawrotami choroby. U jednego pacjenta wystąpił śmiertelny zator tętnicy płucnej.

Tabela 14 Wyniki bezpieczeństwa w badaniu Witteveen

Zdarzenie	Wszystkie stopnie	Stopień 3 i 4
Neutropenia	14 (47,6 %)	8 (27,6%)
Gorączka neutropeniczna	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Omdlenia	22 (73,3%)	3 (10%)
Hemoglobina	29 (96,6%)	2 (6,7%)
Toksyczność skórna	7 (23,3%)	2 (6,7%)
Obrzęk	11 (36,7%)	2 (6,7%)
Sercowo-naczyniowe (arytmia)	5 (16,6%)	1 (3,3%)
Zakrzepica/embolizm	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Wymioty	9 (30%)	1 (3,3%)
Inne ze strony układu pokarmowego	14 (46,6%)	1 (3,3%)
Krwotok	3 (9,9%)	1 (3,3%)
Neuropatia	13 (43,3%)	1 (3,3%)
Artralgia/myalgia	10 (33,3%)	1 (3,3%)
Łysienie	26 (87%)	0
Płytki krwi	1 (3,3%)	0

W opisie przypadku Hanawa po 6 cyklach wstrzymano terapię (trastuzumab 2 mg/kg + paklitaksel 80 mg/kg) ze względu na wystąpienie neutrofilowej leukopenii 3 stopnia.

W badaniu Raspagliesi u 40 % wystąpiła neutropenia powiązana z CTH (głównie u pacjentów otrzymujących schemat paklitaksel + ifosfamid + cisplatyna). Została ona opanowana przez podanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF – ang. *granulocyte colony-stimulating factor*). Wystąpienie działań niepożądanych 2 stopnia (łysienie oraz toksyczność neurologiczna) wymagały obniżenia dawki paklitakselu.

Tabela 15 Stopień toksyczności NACT w badaniu Raspagliesi zgodny z National Cancer Institute Common Toxicity Criteria ver. 2.0

Numer pacjenta	Schemat NACT	Neutropenia	Toksyczność neurologiczna	Anemia	Łysienie
1	TIP	4	-	-	2
2	TIP	4	-	-	2
3	TP	3	2	-	2
4	TIP	4	-	-	2
5	TP	-	3	-	2
6	TP	-	-	-	2
7	TIP	-	-	-	2
8	TP	-	-	-	2

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

9	TP	-	-	-	2
10	TP	-	-	1	2

NACT – ang. *neoadjuvant chemotherapy* – chemioterapia neoadiuwantowa; TIP – paklitaksel + ifosfamid + cisplatyna; TP – paklitaksel + cisplatyna

Tabela 16 Działania niepożądane paklitakselu na podstawie CHPL

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze □	Zakażenia (głównie zakażenia układu moczowego oraz górnych dróg oddechowych) włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci □		Wstrząs septyczny □	Zapalenie płuc, zapalenie otrzewnej, posocznica	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, krwawienie			Gorączka neutropeniczna	Ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia układu immunologicznego	Łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka)		Ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania, uogólniona pokrzywka, dreszcze i bóle pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, bóle kończyn, obfite pocenie się oraz nadciśnienie)	reakcje anafilaktyczne	wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne:					Splątanie
Zaburzenia układu nerwowego:	neurotoksyczność (głównie: neuropatia obwodowa)			neuropatia ruchowa (osłabienie w części dystalnej kończyn)	napady drgawek typu <i>grand mal</i> , neuropatia autonomiczna (prowadząca do niedrożności porażennej jelit i hipotonii ortostatycznej), encefalopatia, napady drgawkowe, zawroty głowy, ataksja, ból głowy
Zaburzenia oka:					zaburzenia nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (mroczki iskrzące), zwłaszcza u pacjentów leczonych dawkami leku większymi niż zalecane

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nieznaną
Zaburzenia ucha i błędnika					utrata słuchu, ototoksyczność, szумы uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca:		bradykardia	zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym serca		migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie tętnicze		zakrzepica, nadciśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył		Wstrząs
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				niewydolność oddechowa, zator płucny, zwłóknienie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, duszność, naciek opłucnej	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych			niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki	zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii (ang. neutropenic colitis), wodobrzusze, zapalenie przełyku, zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obu przypadkach zgłoszono przypadki zgonu)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	łyśnienie	przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry		świąd, wysypka, rumień	zespół Stevensa i Johnsona, martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokci od łożyska (pacjenci w trakcie leczenia powinni stosować przeciwsłoneczny krem ochronny do rąk oraz stóp)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	ból stawów i mięśni				

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	reakcje w miejscu podania (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w sporadycznych przypadkach wynaczynienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry)			gorączka, odwodnienie, osłabienie, obrzęki i złe samopoczucie	
Badania diagnostyczne:		znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i fosfatazy zasadowej	znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny		zwiększenie stężenia kreatyniny

## 7. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

### 7.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących stosowania paklitakselu w nowotworze złośliwym tchawicy oraz nowotworze złośliwym przekraczającym granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu.

### 7.2. Przedstawienie metodyki i modelu

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce leku paklitaksel w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym przekraczającym granicę jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8). Analizę wykonano na podstawie badania II fazy Wittveen 2009. Badanie to cechowała najwyższa wiarygodność oraz dostępność wszystkich danych niezbędnych do wykonania analizy kosztów-konsekwencji.

Ze względu na fakt, że nie odnaleziono wiarygodnych badań (odnaleziono 2 opisy przypadków) dotyczących zastosowania wnioskowanej substancji we wskazaniu nowotwór złośliwy tchawicy, odstąpiono od analizy ekonomicznej w wymienionym wskazaniu.

#### Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-konsekwencji dla współczynnika 1-letniego OS.

#### Perspektywa

Analizę podstawową wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

#### Horyzont czasowy

Czas trwania terapii w badaniu Witteveen 2009 wynosił ok. 3,5 miesiąca (4 cykle co 21 dni każdy), natomiast mediana *follow-up* wynosiła 28 miesięcy. Ze względu na brak dokładnych informacji jak długo prowadzono obserwację u poszczególnych pacjentów, przyjęto założenie, że horyzont czasowy obejmuje *follow-up* tj. okres 28 miesięcy.

#### Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

#### Koszty

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie medycznych obejmujące jedynie koszty leków.

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 Witteveen 2009.

Średnią powierzchnię ciała dorosłego pacjenta przyjęto arbitralnie na podstawie piśmiennictwa.

Cena leku za 1 mg substancji na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (Tabela 20)

Tabela 17 Założenia analizy ekonomicznej

ZAŁOŻENIA	paklitaksel
Dawka dzienna (mg/m <sup>2</sup> )	175
Liczba podań na cykl	1



nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

Liczba cykli	4
Zużycie leku w ciągu terapii (mg/m <sup>2</sup> )	700
Powierzchnia ciała osoby dorosłej (m <sup>2</sup> )	1,79*
Średnie zużycie leku w terapii 1 pacjenta (mg)	1253
Średni koszt za mg leku (PLN)	1,56

\*powierzchnia ciała została przyjęta na poziomie 1,79 m<sup>2</sup> na podstawie publikacji Sacco JJ, MacBeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: A multicentre retrospective study PLoS ONE. 2010; 5(1)

### 7.3. Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-konsekwencji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 18 Analiza kosztów-konsekwencji na podstawie badania Witteveen 2009**

Analiza kosztów-konsekwencji	PAKLITAKSEL
KOSZTY:	
Koszt terapii 1 pacjenta (PLN)	1954,68
EFEKTY:	
Mediana PFS	2,6 msc (2,0 – 4,2 msc)
PFS po 1 roku	10,3% (2,6% - 24,3%)
Współczynnik 1-letniego OS	30,6% (95% CI: 15,2%-47,7%)

### 7.4. Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy kosztów-konsekwencji jest mała liczba wiarygodnych źródeł danych oceniających skuteczność leczenia paklitakselu w porównaniu z komparatorami.

Dawkowanie uwzględnione w analizie przyjęto na podstawie badania Witteveen 2009. Należy nadmienić, że ChPL nie podaje dawkowania dla ocenianego wskazania (*off-label*). Dawkowanie przyjęte w analizie jest zgodne ze schematem opisanym w ChPL we wskazaniach: chemioterapia drugiego rzutu raka jajnika, chemioterapia uzupełniająca raka piersi, chemioterapia drugiego rzutu raka piersi.

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.

Do obliczeń kosztu jednego miligrama substancji czynnej wykorzystano średnią cenę hurtową brutto na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r., z uwagi na brak danych wskazujących na realny koszt zakupu leków jaki ponoszą szpitale.

Nie uwzględniono innych potencjalnych efektów zdrowotnych wynikających ze stosowania paklitakselu. Nie uwzględniono również kosztów podania. Powodem tak zdefiniowanej strategii analitycznej był brak wiarygodnych źródeł danych umożliwiających wykonanie obliczeń.

Nie przeprowadzono analizy wrażliwości z uwagi na ogólne ograniczenia modelu.

## 8. Analiza wpływu na budżet

### 8.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52), paklitaksel jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Lek dostępny jest **bezpłatnie**.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających substancję czynną paklitaksel, finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (zgodnie z załącznikiem C.47. do Obwieszczenia MZ).

**Tabela 19 Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną paklitaksel wg Obwieszczenia MZ (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52)**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	WLF	PO
PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990874361	54	56,7	bezpłatne
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990216406	32,4	34,02	
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990216482	145,8	153,09	
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990216499	291,6	306,18	
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990935406	97,2	102,06	
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990874347	31,32	32,89	
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990874385	75,6	79,38	
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990874408	151,2	158,76	
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990874446	313,2	328,86	
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990018383	43,2	45,36	
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 16,7 ml	5909990018390	143,64	150,82	
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990018406	216	226,8	
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990018420	432	453,6	
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	31,49	33,06	

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

infuzji, 6 mg/ml				
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	55,08	57,83
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	153,68	161,36
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 300 mg	5909990422463	481,14	505,2
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 30 mg	5909991060619	68,04	71,44
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 100 mg	5909991060633	226,8	238,14
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990668878	1026,86	1021,9
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990976010	100,22	102,19
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027	313,63	329,31
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034	843,48	885,65

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności;

Nie otrzymano danych od NFZ dotyczących finansowania paklitakselu we wnioskowanych wskazaniach

Tabela 20 Średnie cena hurtowa brutto za 1 mg paklitakselu na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r.

Nazwa, postać i dawka leku	CHB	cena za 1 mg
PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	56,7	0,565868
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	34,02	1,134
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	153,09	1,0206
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	306,18	1,0206
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	102,06	1,018563
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	32,89	1,096333
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	79,38	0,5292
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	158,76	0,5292
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	328,86	0,5481
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	45,36	1,512
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	150,82	1,5082
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	226,8	1,512
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	453,6	1,512
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	33,06	1,102
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	57,83	0,577146
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	161,36	0,537867
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	505,2	1,684
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	71,44	2,381333

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	238,14	2,3814
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1078,2	3,594
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	105,23	3,507667
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	329,31	3,286527
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	885,65	3,406608
	średnia cena za 1 mg	1,563705

CHB – cena hurtowa brutto

## 8.2. Przedstawienie metodyki i modelu

### 8.2.1. Nowotwór złośliwy tchawicy

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

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Założenia:

- dawkowanie zgodne z opisem Joshi 2010 (7 cykli po 50 mg/m<sup>2</sup>)
- cena leku za 1 mg substancji na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r.
- populacja na podstawie danych w Krajowym Rejestrze Nowotworów
- powierzchnia ciała została przyjęta na poziomie 1,79 m<sup>2</sup> na podstawie publikacji Sacco JJ, MacBeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: A multicentre retrospective study PLoS ONE. 2010; 5(1)

Tabela 21 Zachorowalność na nowotwór złośliwy tchawicy w latach 2009-2011

Rok	Liczba zachorowań
2009	40
2010	39
2011	32

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/>

Tabela 22 Zestawienie danych dotyczących oszacowania kosztów stosowania paklitakselu w nowotworach złośliwych tchawicy

Wariant	mg/m <sup>2</sup>	Powierzchnia ciała m <sup>2</sup>	Cena za mg / PLN	Ilość cykli	Populacja
podstawowy	50	1,79 m <sup>2</sup>	1,56 PLN	7	39
minimalny	50	1,79 m <sup>2</sup>	1,56 PLN	7	32
maksymalny	50	1,79 m <sup>2</sup>	1,56 PLN	7	40

Tabela 23 Roczne koszty stosowania paklitakselu w nowotworach złośliwych tchawicy z perspektywy płatnika publicznego

Interwencja	Wskazanie	Wariant	koszt terapii / PLN
paklitaksel	Nowotwór złośliwy tchawicy	podstawowy	38 116,26
		minimalny	31 274,88
		maksymalny	39 093,6

### 8.2.2. Nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu

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

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Założenia:

- dawkowanie zgodne z badaniem II fazy Witteveen 2009 (4 cykle po 175 mg/m<sup>2</sup>)
- cena leku za 1 mg substancji na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r.
- populacja na podstawie danych w Krajowym Rejestrze Nowotworów
- powierzchnia ciała została przyjęta na poziomie 1,79 m<sup>2</sup> na podstawie publikacji Sacco JJ, MacBeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: A multicentre retrospective study PLoS ONE. 2010; 5(1)

Tabela 24 Zachorowalność na nowotwór złośliwy sromu w latach 2009-2011

Rok	Liczba zachorowań
2009	436
2010	491
2011	463

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/>

Tabela 25 Zestawienie danych dotyczących oszacowania kosztów stosowania paklitakselu w nowotworach złośliwych sromu

Wariant	mg/m <sup>2</sup>	Powierzchnia ciała m <sup>2</sup>	Cena za mg / PLN	Ilość cykli	Populacja
podstawowy	175	1,79 m <sup>2</sup>	1,56 PLN	4	463
minimalny	175	1,79 m <sup>2</sup>	1,56 PLN	4	436
maksymalny	175	1,79 m <sup>2</sup>	1,56 PLN	4	491

Tabela 26 Roczne koszty stosowania paklitakselu w nowotworach złośliwych sromu z perspektywy płatnika publicznego

Interwencja	Wskazanie	Wariant	koszt terapii / PLN
paklitaksel	Nowotwór złośliwy sromu	podstawowy	1 583 779,47
		minimalny	1 491 420,84
		maksymalny	1 679 558,79

### 8.3. Ograniczenia i wnioski

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

We wskazaniu nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu oszacowanie populacji oparte jest o oszacowanie populacji szerszej niż wnioskowana. Wnioskowane wskazanie stanowi populację węższą od przyjętej w oszacowaniu (nowotwór złośliwy sromu).

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania paklitakselu z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów wyniósłby ok. 38 tys. PLN (31 tys. PLN – 39 tys. PLN) dla nowotworu złośliwego tchawicy oraz ok. 1,58 mln PLN (1,49 mln – 1,68 mln PLN) dla nowotworów sromu.

*nowotwór złośliwy tchawicy (C33)*

*nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)*

---

#### **8.4. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach**

Nie odnaleziono danych dotyczących refundacji w innych krajach paklitakselu we wskazaniu nowotwór złośliwy tchawicy (C33), nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8).

## 9. Podsumowanie

### 9.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Nie uzyskano odpowiedzi od ekspertów klinicznych.

### 9.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Paklitaksel w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C.33 i C51.8 w trybie zlecenia z art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

#### Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy tchawicy

Pierwotne nowotwory tchawicy stanowią 0,1-0,4% wszystkich złośliwych nowotworów (ok. 2,6 nowych przypadków na milion ludzi każdego roku). Najczęściej występuje rak płaskonabłonkowy (ang. SCC, *squamous cell carcinoma*). Rozwija się on głównie u mężczyzn w wieku 60-70 lat. Rozwój nowotwory wiąże się z nałogowym paleniem papierosów oraz występuje 2-4 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Nowotworowi często towarzyszą przerzuty metachroniczne lub synchroniczne, ponieważ 40% guzów rozwija się przed, jednocześnie lub po raku jamy ustnej, gardła, krtani lub płuc.

Symptomy pierwotnych nowotworów tchawicy to: niedrożność górnych dróg oddechowych (duszność, świszczący oddech, świst krtaniowy), owrzodzenia i podrażnienia błon śluzowych (kaszel, krwiotłucie), inwazja i/lub bezpośrednie zaangażowanie struktur ciągłych (nawracające porażenie nerwów i zaburzenia połykania).

Konwencjonalne zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej rzadko służą w diagnostyce nowotworów tchawicy gdyż łatwo na nich przeoczyć. Podstawowym narzędziem w rozpoznaniu raka tchawicy stanowi tomografia komputerowa (CT – ang. *computed tomography*).

Podstawowymi interwencjami w leczeniu nowotworów tchawicy jest: operacja, endoskopowa resekcja, radioterapia (RTH – ang. *radiotherapy*). Dzięki operacji można wyleczyć większość łagodnych nowotworów oraz takich o niskim stopniu złośliwości i osiągnąć długoterminowe przeżycie. Wybór metody leczenia zależy od kilku czynników: zdrowie pacjenta, histologia i lokalizacja guza, jaka część tchawicy pozostanie po resekcji. Nie zaleca się stosowania stentów oraz adiuwantowej RTH jeśli resekcja jest możliwa. Jest możliwe zastosowanie chemioterapii przy zastosowaniu pochodnych platyny oraz w połączeniu z RTH, jednakże brak badań potwierdzających skuteczność takiej terapii.

Nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu

Rak sromu jest rzadką chorobą i stanowi 2,5–5% wszystkich złośliwych nowotworów narządów płciowych u kobiet. Ostatnio odnotowywano w Polsce około 500 nowych zachorowań rocznie (standaryzowany współczynnik zachorowalności ok. 1/100 000) oraz zgłaszano około 270 zgonów (standaryzowany współczynnik umieralności ok. 0,5/100 000). Rak sromu występuje najczęściej u kobiet po 60. roku życia.

W przypadku występowania dolegliwości lub stwierdzenia podejrzanych zmian na sromie w trakcie rutynowego badania ginekologicznego należy pobrać wycinek, co pozwala na ustalenie rozpoznania histopatologicznego. W przypadku małych zmian (do 2 cm) możliwe jest wycięcie całej zmiany w czasie biopsji wycinającej. Biopsja powinna zostać pobrana z obszaru, w którym stwierdza się makroskopowo najbardziej nieprawidłowe zmiany. Jeśli istnieje wiele takich obszarów, należy wykonać wielokrotne biopsje celem „mapowania” wszystkich nieprawidłowych miejsc na sromie.

W klasyfikacji nowotworów sromu wyróżnia się zmiany pochodzenia nabłonkowego (w 90% rak płaskonabłonkowy) oraz nienabłonkowego (drugim najczęstszym nowotworem sromu są czerniaki — ok. 5–10% przypadków).

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

---

Leczenie może obejmować chirurgię, radioterapię (RTH) lub chemioterapię (CTH) oraz — w niektórych przypadkach — skojarzenie 2 lub wszystkich 3 metod. Wszystkie chore wymagają zaplanowania odpowiedniego leczenia pierwotnej lokalizacji choroby oraz ewentualnych przerzutów do węzłów chłonnych.

Leczenie chirurgiczne jest metodą z wyboru. Rodzaj chirurgicznego postępowania zależy od lokalizacji i stopnia zaawansowania nowotworu (wielkości zmiany oraz stanu węzłów chłonnych) oraz ogólnego stanu chorej. Radioterapię stosuje się najczęściej w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym, rzadziej jako metodę samodzielną; obecnie najczęściej RTH łączy się z CTH w postaci radiochemioterapii. Chemioterapia wyłączna jest stosowana w postępowaniu paliatywnym.

Chemioterapia jest stosowana w skojarzeniu z RTH lub w postępowaniu paliatywnym. Największą skuteczność wykazują schematy 2-lekowe oparte na cisplatinie.

W przypadku nawrotu w pierwszej kolejności należy rozważać metody leczenia miejscowego. Do metod leczenia ratującego można zaliczyć szerokie miejscowe wycięcie nawrotu (z uzupełniającym napromienianiem lub bez), radykalne usunięcie sromu z wytrzewieniem lub zastosowanie RCTH z leczeniem operacyjnym lub bez. W leczeniu chorych z nawrotami, które nie kwalifikują się do leczenia miejscowego, wykorzystywana jest CTH (schematy z cisplatiną i fluorouracylem).

### Alternatywne technologie medyczne

Przegląd piśmiennictwa wykazał, że we wskazaniu nowotwór złośliwy tchawicy chemioterapia jest bardzo rzadko stosowana. Podstawowymi interwencjami w leczeniu nowotworów tchawicy jest: operacja, endoskopowa resekcja, radioterapia. W przypadku zastosowania CTH najczęściej stosowanymi substancjami są: cisplatina i karboplatyna.

Odnalezione rekomendacje kliniczne (AHS 2013, PTOK 2013) dotyczące leczenia nowotworów sromu jako substancje wykorzystywane w chemioterapii wymieniają: cisplatinę, 5-fluorouracyl i mitomycynę C.

### Skuteczność kliniczna

Nowotwór złośliwy tchawicy

W opisie przypadku Allen 2007 po zastosowania RCTH (RTH: 66 Gy, CTH: karboplatyna + paklitaksel) w leczeniu ACC tchawicy u 30 letniej kobiety po 4 miesiącach od zakończenia terapii CT wykazała całkowitą odpowiedź na leczenie.

W publikacji Joshi 2010, gdzie opisane było leczenie 50 letniego mężczyzny z basalioid SCC tchawicy przy pomocy RCTH (RTH: 60 Gy, CTH: karboplatyna + paklitaksel), odnotowano, że po 2 latach od zakończenia terapii badanie PET CT nie wykazało nawrotu choroby. Natomiast w 3 roku *follow-up* zdiagnozowano przerzuty do kości i płuc.

Nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu

Autorzy przeglądu literatury Deppe 2013 jako podstawową formę leczenia raka sromu wymieniają resekcję nowotworu. W odnalezionych badaniach leczeni systemowo byli głównie pacjenci z nawrotowym albo zaawansowanym nowotworem, który nie mógł być poddany ani resekcji ani RTH. Przez co na skutek wielu równoległych dolegliwości i słabej kondycji nie byli dobrymi kandydatami do agresywnego leczenia systemowego. Przegląd literatury uwidocznił brak większych, prospektywnych badań z randomizacją. W przeglądzie autorzy podkreślili, że na podstawie dostępnej literatury nie jest możliwe wytypowanie systemowego leczenia raka sromu. Konieczne jest przeprowadzenie międzynarodowych badań aby ocenić wartość systemowego leczenia raka sromu oraz zidentyfikować substancje najefektywniejsze przy najniższej toksyczności.

W badaniu Raspagliesi 2014, gdzie 10 pacjentów z miejscowo zaawansowanym SCC sromu leczonych było 3 cyklami schematu paklitaksel-ifosfamid-cisplatina albo paklitaksel-cisplatina, zareportowano 3 odpowiedzi całkowite, 5 odpowiedzi częściowych, 1 stabilizację choroby oraz 1 progresję choroby.

W opisie przypadku Hanawa 2011 70 letnia pacjentka z EMPD okolic sromu po 5 tygodniach leczenia trastuzumabem nie zaobserwowano odpowiedzi. Po 4 tygodniach od dołączenia do terapii paklitakselu zareportowano po 4 tygodniach od dołączenia do CTH paklitakselu odnotowano ustąpienie zmian ziarniniakowatych w obrębie sromu. CT wykazało regresję przerzutów do węzłów chłonnych. Po 6 cyklach wstrzymano terapię ze względu na wystąpienie neutrofilowej leukopenii 3 stopnia. 12.2009 wystąpił obrzęk lewej nogi, a CT wykazało powiększenie lewego pachwinowego węzła chłonnego. Od tamtego czasu pacjentka jest leczona RTH.



nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

---

W publikacji Noronha 2006 37 letniej kobiecie na podstawie sekcji wyciętych węzłów chłonnych postawiono diagnozę: mioepitelialnokomórkowym rak o wysokim stopniu złośliwości. Pacjentce przypisano CRTH. Zaprzesano RTH po podaniu 36 Gy w związku z pojawieniem się wilgotnego łuszczenia okolic sromu i pachwin. Po miesiącu od terapii CT ujawniło guzek w lewym płucu. Po kolejnych dwóch miesiącach CT wykazało, że guzek nie zmienił swoich rozmiarów, ale pojawił drugi. Biopsja wykazała, że był to nowotwór patologicznie podobny do wcześniej wyleczonego. Przypisano CTH. Po jednej dawce gemcytabiny została ona odstawiona, gdyż pojawiła się ciężka neutropenia. CTH kontynuowano przy użyciu karboplatyny i paklitakselu. Po zakończeniu terapii CT wykazało całkowitą remisję nowotworu. Pacjentce podano 3 cykle CTH. 42 miesiące od pierwszej diagnozy u pacjentki nie było nawrotu choroby.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W Badaniu Witteveen 30 pacjentów otrzymało średnio 4 cykle CTH. U czterech pacjentów przerwano leczenie ze względu na działania niepożądane. U trzech z powodu neurotoksyczności, głównie neuropatii sensorycznej. Natomiast u czwartego pacjenta, szóstego dnia od przyjęcia pierwszej dawki CTH wystąpiła neutropenia 4 stopnia. 22 dnia pacjent został przyjęty do szpitala ze względu na gorączkę związaną z szokiem septycznym. Tego samego dnia zmarł. Większość zdarzeń 3 i 4 stopnia została oceniona jako związana z CTH. Toksyczność skórna oraz obrzęk była związana z miejscowymi nawrotami choroby. U jednego pacjenta wystąpił śmiertelny zator tętnicy płucnej.

Na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych leków zawierających w swoim składzie paklitaksel do najczęściej występujących działań niepożądanych zalicza się: zakażenia (głównie zakażenia układu moczowego oraz górnych dróg oddechowych) włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci, zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, krwawienie, łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka), neurotoksyczność (głównie: neuropatia obwodowa), niedociśnienie tętnicze, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych, łysienie, ból stawów i mięśni, reakcje w miejscu podania (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w sporadycznych przypadkach wynaczynienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry).

### **Analiza wpływu na budżet**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52), paklitaksel jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Lek dostępny jest bezpłatnie.

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania ze środków publicznych w Polsce wnioskowanej technologii lekowej w przedmiotowych wskazaniach. Analizy wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Populację określono na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów. W wariancie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania paklitakselu z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów wyniósłby ok. 38 tys. PLN (31 tys. PLN – 39 tys. PLN) dla nowotworu złośliwego tchawicy oraz ok. 1,58 mln PLN (1,49 mln – 1,68 mln PLN) dla nowotworów sromu.

### **Rekomendacje kliniczne i finansowe**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w nowotworach tchawicy.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych paklitakselu we wskazaniu nowotwór tchawicy.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w nowotworach sromu. W żadnej z nich nie wymieniono paklitakselu jako opcji terapeutycznej we wnioskowanym wskazaniu.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych paklitakselu we wskazaniu nowotwór sromu.

### **Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52), paklitaksel jest obecnie finansowany ze środków

*nowotwór złośliwy tchawicy (C33)*

*nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)*

---

publicznych w Polsce w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Lek dostępny jest bezpłatnie.

## 10. Piśmiennictwo

- Krzakowski 2013** M. Krzakowski, K. Warzocha. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2013; 267-273
- Macchiarini 2006** Paolo Macchiarini. Primary tracheal tumours. *Lancet Oncol* 2006; 7: 83–91.
- AHS 2013** Squamous cell carcinoma of the vulva. Clinical practice guideline gyne-006 version 2
- Allen 2007** A. M. Allen. Unresectable Adenoid Cystic Carcinoma of the Trachea Treated With Chemoradiation.
- Joshi 2010** N.P. Joshi, K.P. Hareesh, P. Das, R. Kumar, R. Prabhakar, D.N. Sharma, P. Heera, P.K. Julka, G.K. Rath. Unresectable basaloid squamous cell carcinoma of the trachea treated with concurrent chemoradiotherapy: A case report with review of literature. *J Cancer Res Ther.* 2010 Jul-Sep;6(3):321-3.
- Deppe 2013** G. Deppe, I. Mert, J. Belotte, I.S. Winer. Chemotherapy of vulvar cancer: a review. *Wien Klin Wochenschr* (2013) 125:119–128.
- Hanawa 2011** F. Hanawa, T. Inozume, K. Harada, T. Kawamura, N. Shibagaki, S. Shimada. A Case of Metastatic Extramammary Paget's Disease Responding to Trastuzumab plus Paclitaxel Combination Therapy. *Case Rep Dermatol* 2011;3:223–227.
- Aragona 2012** A. Aragona, A. Soderini, N. Cuneo, A. Greco, C. Reyes, S. Lekmann. Neoadjuvant chemotherapy (NACH) followed by radical surgery in vulvar cancer. Update and preliminary results. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 119S3 (2012) S261–S530.
- Domingues 2009** A. Domingues, F. Mota, M. Durao, C. Frutuoso, N. Amaral, and C. Freire de Oliveira. Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20: 294-298
- Raspagliesi 2014** F. Raspagliesi, F. Zanaboni, F. Martinelli, S. Scasso, J. Laufer, A. Ditto. Role of paclitaxel and cisplatin as the neoadjuvant treatment for locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol* Vol. 25, No. 1:22-29
- Noronha 2006** V. Noronha, D.L. Cooper, S.A. Higgins, J.R. Murren, H.M. Kluger. Metastatic myoepithelial carcinoma of the vulva treated with carboplatin and paclitaxel. *Lancet Oncol* 2006; 7: 270–71
- Witteveen 2009** P.O. Witteveen, J. van der Velden, I. Vergote, C. Guerra, C. Scarabeli, C. Coens, G. Demonty, N. Reed. Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-GCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer—Gynaecological Cancer Group). *Annals of Oncology* 20: 1511–1516, 2009

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategia wyszukiwania publikacji dla: paklitaksel we wskazaniu nowotwór tchawicy

Tabela 27 Cochrane Library

Search	Query	Items found
1	MeSH descriptor: [Trachea] explode all trees	292
2	Trachea	1023
3	#2 or #1	1023
4	britaxol or Onxol or Praxel or Paxene or Taxol or NSC125973 or coroxane or NSC 125973 or NSC-125973 or formoxol or genexol or Anzatax or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or pacxel or padexol or paxceed or paxus or taxus or taycovit or paclitaxel	3316
5	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees	1434
6	#5 or #4	3316
7	#6 and #3	1

Tabela 28 Pubmed

Search	Query	Items found
#7	Search (((("Paclitaxel"[Mesh]) OR ((britaxol or Onxol or Praxel or Paxene or Taxol or NSC125973 or coroxane or NSC 125973 or NSC-125973 or formoxol or genexol or Anzatax or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or pacxel or padexol or paxceed or paxus or taxus or taycovit or paclitaxel)))) AND ("Trachea"[Mesh]) OR trachea[Title/Abstract])	8
#6	Search ("Paclitaxel"[Mesh]) OR ((britaxol or Onxol or Praxel or Paxene or Taxol or NSC125973 or coroxane or NSC 125973 or NSC-125973 or formoxol or genexol or Anzatax or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or pacxel or padexol or paxceed or paxus or taxus or taycovit or paclitaxel))	26944
#5	Search ("Trachea"[Mesh]) OR trachea[Title/Abstract]	42383
#4	Search "Paclitaxel"[Mesh]	18696
#3	Search (britaxol or Onxol or Praxel or Paxene or Taxol or NSC125973 or coroxane or NSC 125973 or NSC-125973 or formoxol or genexol or Anzatax or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or pacxel or padexol or paxceed or paxus or taxus or taycovit or paclitaxel)	26944
#2	Search "Trachea"[Mesh]	30577
#1	Search trachea[Title/Abstract]	20945

Tabela 29 Embase

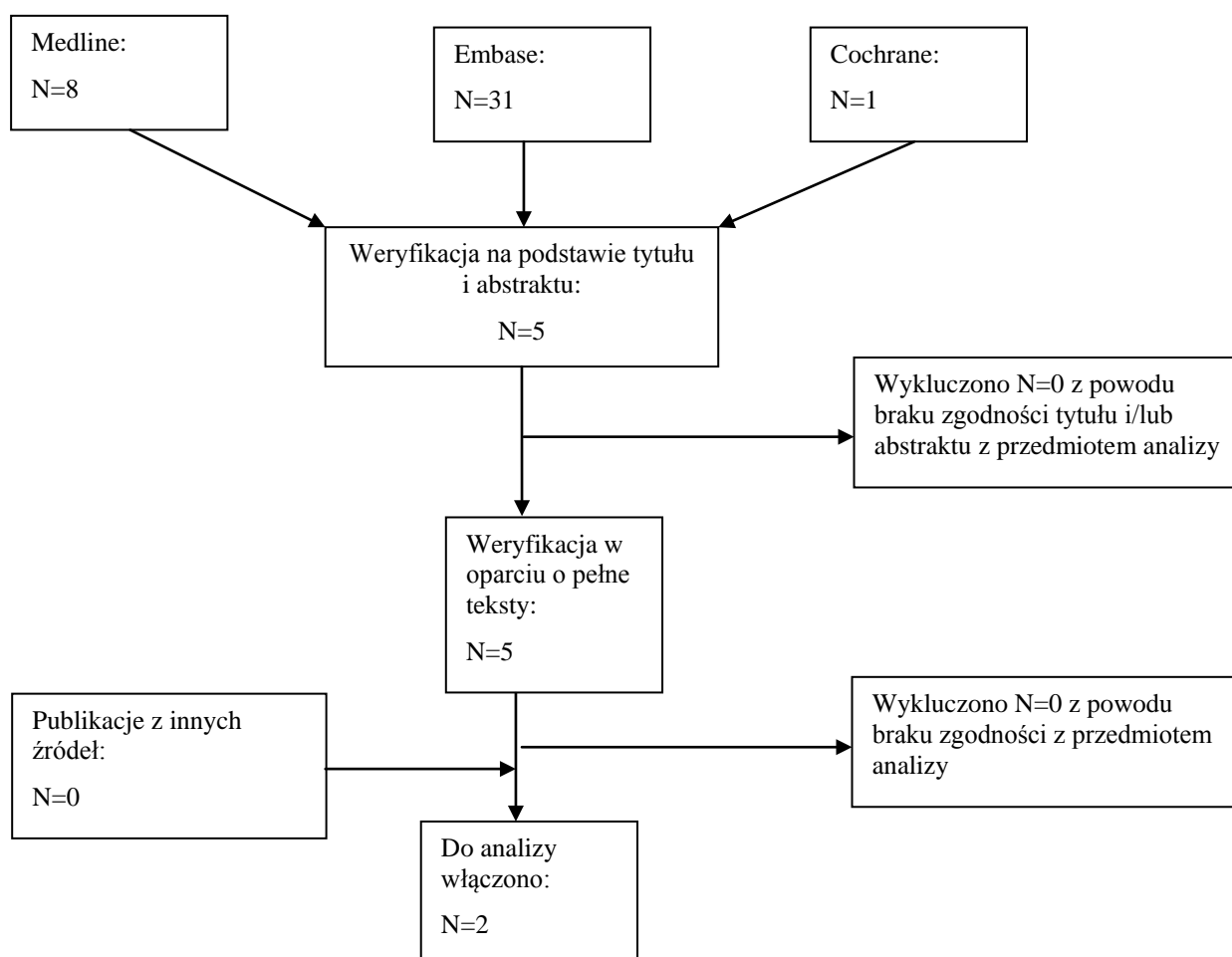
	Searches	Results
1	exp trachea/	19832
2	trachea.ti,ab,kw.	19018
3	1 or 2	30160

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

4	exp paclitaxel/	64473
5	(britaxol or Onxol or Praxel or Paxene or Taxol or NSC125973 or coroxane or NSC 125973 or NSC-125973 or formoxol or genexol or Anzatax or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or pacxel or padexol or paxceed or paxus or taxus or taycovit or paclitaxel).ti,ab,kw.	31665
6	4 or 5	68273
7	3 and 6	31

Diagram włączenia publikacji do analizy na podstawie abstraktów i pełnych tekstów dla wskazania – nowotwór złośliwy tchawicy



nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

## 11.2. Strategia wyszukiwania dla wskazania nowotwór złośliwy sromu

Tabela 30 Pubmed

Search	Query	Items found
#7	Search (((vulva[Title/Abstract]) OR "Vulva"[Mesh])) AND (("Paclitaxel"[Mesh]) OR ((britaxol or Onxol or Praxel or Paxene or Taxol or NSC125973 or coroxane or NSC 125973 or NSC-125973 or formoxol or genexol or Anzatax or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or pacxel or padexol or paxceed or paxus or taxus or taycovit or paclitaxel)))	14
#6	Search ("Paclitaxel"[Mesh]) OR ((britaxol or Onxol or Praxel or Paxene or Taxol or NSC125973 or coroxane or NSC 125973 or NSC-125973 or formoxol or genexol or Anzatax or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or pacxel or padexol or paxceed or paxus or taxus or taycovit or paclitaxel))	26944
#5	Search (vulva[Title/Abstract]) OR "Vulva"[Mesh]	10565
#4	Search "Paclitaxel"[Mesh]	18696
#3	Search (britaxol or Onxol or Praxel or Paxene or Taxol or NSC125973 or coroxane or NSC 125973 or NSC-125973 or formoxol or genexol or Anzatax or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or pacxel or padexol or paxceed or paxus or taxus or taycovit or paclitaxel)	26944
#2	Search vulva[Title/Abstract]	6663
#1	Search "Vulva"[Mesh]	5172

Tabela 31 Embase

Search	Query	Items found
1	exp paclitaxel/	64473
2	(britaxol or Onxol or Praxel or Paxene or Taxol or NSC125973 or coroxane or NSC 125973 or NSC-125973 or formoxol or genexol or Anzatax or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or pacxel or padexol or paxceed or paxus or taxus or taycovit or paclitaxel).ti,ab,kw.	31665
3	1 or 2	68273
4	exp vulva/	2742
5	vulva.ti,ab,kw.	6199
6	4 or 5	7364
7	3 and 6	56

Tabela 32 Cochrane Library

Search	Query	Items found
1	MeSH descriptor: [Vulva] explode all trees	72
2	vulva	210
3	#2 or #1	227
4	britaxol or Onxol or Praxel or Paxene or Taxol or NSC125973 or coroxane or NSC 125973 or NSC-125973 or formoxol or genexol or Anzatax or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or pacxel or padexol or paxceed or	3316

nowotwór złośliwy tchawicy (C33)

nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8)

	paxus or taxus or taycovit or paclitaxel	
5	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees	1434
6	#5 or #4	3316
7	#6 and #3	2

