



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Prezesa Dział Rekomendacji

Paklitaksel

**w rozpoznaniu zakwalifikowanym
do kodu ICD-10: C60**

Raport ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego
realizowanego w ramach programu chemioterapii
niestandardowej

Raport Nr: AOTM-BP-431-19/2014

Warszawa, czerwiec 2014 r.

Wykaz skrótów

AHRQ – Agency For Healthcare Research And Quality
AHS – Alberta Health Services
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
ESMO – European Society For Medical Oncology
FDA - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HAS – Haute Autorité De Santé
MDR – ang. *median duration of response* – mediana czasu odpowiedzi
msc – miesiąc
NCCN – The National Comprehensive Cancer Network
NCI – National Cancer Institute
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans
ORR – ang. *objective response rate* - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite
pc – powierzchnia ciała
PFS – ang. *progression-free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby
PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź
PUO – Polska Unia Onkologii
RR – ang. *relative risk, risk ratio* – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
TTP – ang. *time to progression* - czas do progresji
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Karta niejawnosci

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1.	Problem decyzyjny	7
1.1.	Problem zdrowotny	7
1.1.1.	Opis świadczeń alternatywnych	10
1.1.2.	Liczebność populacji wnioskowanej	10
1.2.	Interwencje wnioskowane i komparatory	11
1.2.1.	Interwencje	11
1.2.2.	Status rejestracyjny	12
2.2.2.1.	Wskazania zarejestrowane	12
1.2.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek	13
1.2.4.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	13
2.	Opinie ekspertów	17
3.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne.	18
3.1.	Rekomendacje refundacyjne	18
4.	Analiza kliniczna	19
4.1.	Metodologia analizy klinicznej	19
4.2.	Wyniki analizy klinicznej	19
4.3.	Bezpieczeństwo	20
5.	Analiza ekonomiczna	25
5.1.	Wyniki analizy ekonomicznej	25
5.2.	Ograniczenia analizy	26
6.	Analiza wpływu na budżet	27
6.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce	27
6.2.	Ograniczenia i wnioski	28
6.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	28
7.	Podsumowanie	29
7.1.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	29
8.	Załączniki	33

Podstawowe informacje o wniosku

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

05-05-14
MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: C60 w ramach programu chemioterapii niestandardowej

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

x o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy

o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- X zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta
– za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

paklitaksel

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

C60

C60 Nowotwór złośliwy (prącie)

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

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

Źródło: urlp.gov.pl

1. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: C60, z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Zlecenie z dnia 5 maja 2014 roku przekazano pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLD-460-19199-112/DJ/14. W toku prac wystąpiono do eksperta klinicznego - Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, z prośbą o opinie dotyczącą ww. technologii medycznej. Uzyskano odpowiedź.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań paklitakselu oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

1.1. Problem zdrowotny

Rak prącia - ICD-10: C.60.9 – Nowotwór złośliwy prącia (nieokreślony)

Rak prącia jest nowotworem rzadko rozpoznawanym. Zazwyczaj rak prącia jest nowotworem pierwotnym, rzadziej jest on przerzutem z innego nowotworu.(PUO 2011)

Etiopatogeneza

Zachorowanie na raka płaskonabłonkowego raka prącia często jest związane z zakażeniami wirusowymi (głównie HPV-16 lub HIV), nikotynizmem, dużą liczbą partnerek seksualnych. Większość przypadków raka prącia to rak płaskonabłonkowy (najczęściej wysoko dojrzały rogowaciejący). Rzadziej występuje rak podstawnokomórkowy lub czerniak skóry prącia.

Ponad 95% nowotworów prącia stanowi rak płaskonabłonkowy (głównie wysoko dojrzały rogowaciejący). Rzadko występują rak podstawnokomórkowy lub czerniak skóry prącia. Stanami znacznie zwiększonego ryzyka zachorowania są przede wszystkim rogowacenie czerwone (erythroplasia Queyrat) i choroba Bowena, a w mniejszym stopniu grudkowatość bowenoidalna (Bowenoid papulosis) i balanitis xerotica obliterans. Rak prącia jest zlokalizowany u 48% chorych na żołądki, u 21% na napletku, u 15% jednocześnie na żołądki, napletku i w rowku zażołądym, a u powyżej 2% mężczyzn na trzonie prącia.

Diagnostyka

Rak prącia w początkowym okresie nie powoduje żadnych dolegliwości. Chorzy najczęściej zgłaszają się do lekarza, gdy wystąpią objawy miejscowe (pieczenie w cewce, trudności w oddawaniu moczu lub okresowe krwawienie z rozpadającego się guza). Charakterystyczne dla raka prącia jest stopniowe zajmowanie poszczególnych stacji węzłów chłonnych (pachwinowe powierzchowne i głębokie, położone w miednicy, otaczające naczynia biodrowe, żyłę główną dolną i aortę). Przerzuty odległe (do płuc, wątroby, kości, mózgu) występują rzadko.

Wszystkich chorych z podejrzeniem raka prącia powinno się poddać szczegółowym badaniom. W badaniu przedmiotowym należy dokładnie ocenić zmianę pierwotną (średnica, umiejscowienie, liczba guzów, naciekanie ciał jamistych/ciała gąbczastego, stosunek do narządów sąsiednich) oraz ujście zewnętrzne cewki. Istotne jest również badanie przedmiotowe węzłów chłonnych pachwinowych — wyczuwa się je u około 60% chorych na raka prącia. W grupie tej u 17–45% mężczyzn w usuniętych węzłach chłonnych stwierdza się komórki nowotworowe, u pozostałych przyczyną powiększenia węzłów chłonnych jest stan zapalny. U około 20% mężczyzn, u których w badaniu przedmiotowym nie wyczuwa się powiększonych węzłów okolicy pachwinowej, badanie mikroskopowe ujawnia obecność komórek nowotworowych (mikroprzerzuty).

Warunkiem rozpoczęcia leczenia chorych na raka prącia jest potwierdzenie rozpoznania w badaniu cytologicznym (BAC, wymaz szczoteczkowy) lub histologicznym. W badaniu przedmiotowym należy dokładnie ocenić zmianę pierwotną oraz ujście zewnętrzne cewki. Istotne jest badanie przedmiotowe węzłów chłonnych pachwinowych.

Do badań dodatkowych wykonywanych u chorych na raka prącia należą:

- MR/KT (miednicy, jamy brzusznej);
- USG (węzłów pachwinowych);
- RTG klatki piersiowej;

- biopsja węzła wartowniczego;
- BAC pod kontrolą USG (FNAB).

Leczenie

Warunkiem rozpoczęcia leczenia chorych na raka prącia jest potwierdzenie rozpoznania w badaniu cytologicznym (biopsja cienkoigłowa, wymaz szczoteczkowy) lub histologicznym.

Chirurgiczne usunięcie zmian nowotworowych jest podstawowym sposobem leczenia płaskonabłonkowego raka prącia. Polega ono na usunięciu guza pierwotnego i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych.

Czynnikami decydującymi o rokowaniu są: stopień zaawansowania patologicznego (w tym obecność i liczba przerzutów w węzłach chłonnych), przekraczanie torebki węzła przez przerzut, stopień złośliwości histologicznej guza, obecność czopów z komórek nowotworowych w naczyniach chłonnych i krwionośnych.

W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu (Tabela 2) proponuje się następujące postępowanie:

- Tis, Ta, T1a — laseroterapia; wycięcie miejscowe z doraźną oceną radykalności zabiegu; częściowa lub całkowita resekcja żołądki, zależnie od lokalizacji i rozmiaru guza; brachyterapia; częściowa amputacja prącia (gdy chory nie akceptuje regularnych i częstych kontroli);
- T1b — wycięcie żołądki bez amputacji lub z amputacją szczytu ciała jamistych i rekonstrukcją;
- T2 — częściowa lub całkowita amputacja prącia (po częściowej amputacji pozostawiona proksymalna część prącia powinna być na tyle długa, aby chory mógł swobodnie oddawać mocz nie mocząc moszny);
- T3 — całkowita amputacja prącia z wyłonieniem cewki na krocze;
- T4 — u wybranych chorych CTH neoadjuwantowa i w razie odpowiedzi całkowita lub częściowa amputacja prącia; RTH z pól zewnętrznych.

Gdy węzły chłonne są powiększone — wykonuje się badanie cytologiczne — jeśli wynik potwierdzi obecność przerzutów, wykonuje się limfadenektomię pachwinową; gdy badanie mikroskopowe ujawni przerzuty w co najmniej 2 węzłach lub obecność komórek nowotworowych poza torebką węzła, wskazane jest jednoczesne lub odroczone usunięcie węzłów chłonnych miednicy; jeśli przerzuty węzłowe są nieruchome, wskazane jest zastosowanie neoadjuwantowej CTH, a u chorych pN2–3 wskazana jest adjuwantowa CTH.

Tabela 1 Klasyfikacja kliniczna TNM raka prącia

TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>carcinoma in situ</i>)
Ta	Nieinwazyjny rak brodawkowaty (<i>carcinoma verrucosum</i>)
T1	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem
T1a	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem, bez naciekania naczyń limfatycznych, stopień złośliwości guza ocenia się na G1 lub G2
T1b	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem, nacieka naczynia limfatyczne lub stopień złośliwości guza ocenia się na G3 lub G4
T2	Guz nacieka ciało gąbczaste lub jamiste
T3	Guz nacieka cewkę moczową
T4	Guz nacieka struktury sąsiednie
NX	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych

N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Wyczuwalny palpacyjnie, ruchomy węzeł chłonny pachwinowy po jednej stronie
N2	Wyczuwalne palpacyjnie, ruchome mnogie lub obustronne węzły chłonne pachwinowe
N3	Nieruchomy węzeł chłonny pachwinowy albo powiększone węzły chłonne miednicy po jednej lub obu stronach
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne są przerzuty odległe

Radioterapia

U niektórych chorych wykorzystuje się radioterapię (RTH) zamiast chirurgii. Adjuwantowa RTH może poprawić wyniki leczenia miejscowego kosztem większej toksyczności i późnych powikłań.

Chemioterapia

Terapia uzupełniająca chemioterapeutykami (CTH) po usunięciu przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych z zastosowaniem winkrystyny, bleomycyny i metotreksatu (schemat VBM). Zastosowanie CTH uzupełniającej (zawierającej cisplatynę, fluorouracyl i paklitaksel) pozwoliło uzyskać jeszcze lepsze efekty kliniczne przy mniejszej toksyczności.

U około 30–70% chorych na nieoperacyjnego raka prącia z zajęciem węzłów chłonnych obserwuje się obiektywne odpowiedzi na CTH neoadiuwantową opartą na cisplatynie. Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie ustalić optymalnego schematu oraz czasu stosowania CTH neoadiuwantowej, ale zaleca się stosowanie schematów skojarzonych zawierających aktywne leki (cisplatyna, bleomycyna, metotreksat, fluorouracyl lub paklitaksel).

Nie zdefiniowano optymalnego schematu leczenia paliatywnego pierwszej linii chorych na uogólnionego raka prącia. Decyzja dotycząca wyboru terapii powinna uwzględniać zarówno stan sprawności chorego, zaawansowanie procesu nowotworowego, jak i nasilenie objawów choroby. Stosowanie cisplatyny, metotreksatu lub bleomycyny w monoterapii — przy stosunkowo niewielkiej toksyczności — pozwalało na osiągnięcie stabilizacji choroby u części chorych, a w niektórych przypadkach możliwe było uzyskanie obiektywnych odpowiedzi klinicznych.

Schematy CTH stosowane u chorych na raka prącia przedstawiono w tabeli 2. Zaleca się odbywanie wizyt kontrolnych co 3–6 miesięcy w okresie pierwszych 2 lat po leczeniu, a później co 6 miesięcy — należy uwzględnić kategorię ryzyka nawrotu. W przypadku nawrotu miejscowego stosuje się chirurgię ratunkową, RTH lub CTH (neoadiuwantową bądź paliatywną).

Tabela 2 Schematy chemioterapii raka prącia

1. Bleomycyna 15–30 mg/m ² <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> co 7 dni	
2. Metotreksat 30 mg/m ² <i>i.v.</i> co 7 dni	
3. co 21 dni:	
Cisplatyna 75 mg/m ² <i>i.v.</i> (1 h)	Dzień 1.
Metotreksat 25 mg/m ² <i>i.v.</i>	Dzień 1., 8.
Bleomycyna 10 mg/m ² <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i>	Dzień 1., 8.
4. co 28 dni:	
Cisplatyna 100 mg/m ² <i>i.v.</i>	Dzień 1.

Fluorouracyl 1000 mg/m ² i.v.	Dzień 1.–4.
5. co 3 tygodnie:	
Paklitaksel 120 mg/m ²	Dzień 1.
Cisplatyna 50 mg/m ²	Dzień 1. i 2.
Fluorouracyl 1000 mg/m ²	Dzień 2.–5.

Epidemiologia

Na podstawie danych przekazanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w liczba pacjentów w 2012 roku wyniosła 1 352.

Rak pęca jest nowotworem rzadko rozpoznawanym. W Polsce w 2010 roku zarejestrowano 208 nowych zachorowań, a z powodu raka pęca zmarło 90 mężczyzn. Nowotwór ten najczęściej występuje po 60. roku życia, chociaż opisano liczne przypadki chorych w znacznie młodszym wieku. Większość nieleczonych mężczyzn umiera w okresie 2 lat.

Tabela 3: Liczba zgonów na nowotwory złośliwe C60 w Polsce w latach 2002-2011

ROK	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liczba zgonów (mężczyźni)	68	61	67	77	85	96	100	101	89	90

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów, Krajowa Baza Danych Nowotworowych <http://epid.coi.waw.pl/>

1.1.1. Opis świadczeń alternatywnych

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 23 kwietnia 2014 roku we wskazaniu C60 zarejestrowane zostały produkty zawierające cztery substancje lecznicze: bleomycyn sulphate, cisplatinum, cyklofosfamidum, etoposidum, fluorouracilum, methotrexatum, vincristinum.

Tabela 4 Proponowane komparatory (opcje terapeutyczne) do wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski	Alternatywa schematu chemioterapii z udziałem paklitakselu oraz cis platyny i fluorouracylu jest stosowanie cis platyny i fluorouracylu.

1.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5 Liczebność populacji oszacowana przez eksperta (prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski) .

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski	Rocznie w Polsce stwierdza się około 230 zachorowań na płaskonabłonkowego raka pęca wynosi w Polsce. Na podstawie charakterystyki klinicznej omawianego nowotworu można oszacować, że chemioterapia z udziałem paklitakselu w wymienionych wcześniej wskazaniach jest stosowana u około 60 chorych rocznie.

1.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

1.2.1. Interwencje

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

Substancja czynna	paklitaksel
Kod ATC	L01C D01
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe (taksoidy)
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny lub bledożółty, lepki roztwór.
Droga podania	dożylna
Dawkowanie na podstawie ChPL	<p><u>Chemioterapia pierwszego rzutu raka jajnika:</u> wprowadzie 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"> • dawka 175 mg/m² pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/ m pc. co 3 tygodnie lub • dawka 135 mg/m² pc. w 24-godzinnej infuzji dożylniej, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m² pc. z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii (patrz punkt 5.1). <p><u>Chemioterapia drugiego rzutu raka jajnika:</u> zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m²</p> <p>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/m²</p> <p>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/m² pc.) paklitaksel należy podawać 24 godziny po podaniu doksorubicyny. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m² 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/m² 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/m² 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,</p> <p>wynoszącą 175 mg/m² pc. podaje się przez 3 godziny, a następnie podawana jest cisplatyna w dawce 80 mg/m² 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/m² pc. podawana w 3-godzinnej infuzji dożylniej co 2 tygodnie. Kolejne dawki paklitakselu należy podawać w</p>

	<p>zależności od indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta.</p> <p>Paklitakselu nie należy ponownie podawać dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z KS), a liczba płytek $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ u pacjentów z KS). Pacjenci z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$ 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 paklitaksem.</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
Przeciwwskazania	<p>Paclitaxel Kabi jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką nadwrażliwością na paklitaksel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, w szczególności rycynooleinian makroglicerolu (patrz punkt 4.4).</p> <p>Produktu leczniczego Paclitaxel Kabi nie należy podawać pacjentom z początkową liczbą neutrofilii $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ($< 1 \times 10^9/\text{l}$ dla pacjentów z mięsakiem 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 mięsakiem Kaposi'ego, u których występują równocześnie ciężkie, niepoddające się leczeniu zakażenia.</p>

1.2.2. Status rejestracyjny

Paklitaksel

Grupa farmakoterapeutyczna: taksany

kod ATC: L01CD01

Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z interfazą i podziałem mitotycznym. Dodatkowo, paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy (ChPL).

Źródło ChPL

2.2.2.1. Wskazania zarejestrowane

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

Tabela 7 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

Nazwa, postać i dawka leku	wskazania zarejestrowane			
	I	II	III	IV
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 - Mięśaki kaposiego w przebiegu AIDS. Po nieskutecznym użyciu antracykliną liposomalną.

1.2.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Leczenie nowotworów złośliwych obejmujących podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD – 10: - C60 (nowotwór złośliwy pęcherza)

1.2.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Tabela 8 Wydane dotychczas stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące paklitakselu

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2014 z dnia 31 marca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: paklitakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C33 C51.8	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie paklitakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C33 (nowotwór złośliwy tchawicy); C51.8 [nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granicę sromu)], realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Uzasadnienie Podstawowymi interwencjami w leczeniu nowotworów złośliwych tchawicy przypisanych do kodu ICD-10 C33 są zabiegi chirurgiczne, resekcje endoskopowe oraz radioterapia. Brak jest badań potwierdzających skuteczność w takich przypadkach schematów	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej paklitakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C33; C51.8. Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną paklitaxel we wnioskowanych rozpoznaniach. Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych oraz randomizowanych badań klinicznych odnoszących się wprost do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
	<p>chemioterapeutycznych i w praktyce nie są one stosowane. W wyjątkowych sytuacjach wykorzystywane są komparatory dla paklitakselu. Nie uzyskano żadnej opinii na temat stosowania paklitakselu w wymienionym wskazaniu od zapytanych o to ekspertów. W toku przeprowadzonych analiz nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących nowotworów złośliwych tchawicy w kontekście stosowania paklitakselu. Nie odnaleziono także informacji dotyczących refundacji paklitakselu we wskazaniu C33 w innych krajach. W przypadkach nowotworów złośliwych przekraczających granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu objętych kodem ICD-10 C51.8 metodą z wyboru jest leczenie chirurgiczne. W wyselekcjonowanych, uzasadnionych klinicznie przypadkach schemat terapeutyczny może dodatkowo uwzględniać radioterapię (RTH) lub chemioterapię (CTH) lub jedynie radiochemioterapię. Leczenie ograniczone wyłącznie do chemioterapii stosowane jest tylko w stanach paliatywnych. W rekomendacjach klinicznych nie wymienia się paklitakselu w schematach uwzględniających chemioterapię. Należy jednak zaznaczyć, że istnieją opisy kazuistyczne oraz pojedyncze badania retrospektywne wskazujące na skuteczność paklitakselu w terapii neoadiuwantowej w przypadkach miejscowo zaawansowanego raka sromu lub w badaniach II fazy u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem sromu niepodatnym na leczenie chirurgiczne i radioterapię. Wydaje się jednak, że efektywność terapii z zastosowaniem paklitakselu jest niższa w porównaniu z częściej stosowanymi w takich sytuacjach komparatorami. Nie odnaleziono większych, prospektywnych badań z randomizacją. Nie</p>	<p>ocenianej technologii w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy tchawicy oraz nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu.</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
	odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych paklitakselu we wskazaniu C51.8.	
<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 podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C60.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</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 pęca została udokumentowana przez kilka badań klinicznych.</p> <p>U chorych na płaskonabłonkowego raka pęca paklitaksel może być stosowany jako składnik chemioterapii wielolekowej w przypadkach zaawansowanych.</p> <p>Jednocześnie, charakterystyka produktu leczniczego paklitaksel nie obejmuje powyższego wskazania, co uzasadnia realizację omawianego świadczenia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</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 pęca, 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 pęca paklitaksel może być stosowany, 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.</p> <p>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 pęca.</p>
<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</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</p>	<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.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że w</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C15.1, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej	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.	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>

2. Opinie ekspertów

Na prośbę Agencji o opinię dotyczącą wnioskowanej technologii medycznej, odpowiedzi udzielił prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski; Krajowy Konsultant – onkologia kliniczna

Tabela 9 Opinia eksperta - finansowanie

Ekspert	Opinia
prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski	Finansowanie paklitakselu w leczeniu chorych z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka przełyka jest uzasadnione. Chemioterapia z udziałem paklitakselu oraz cis platyny i fluorouracylu może być stosowana w leczeniu wstępnym przed planowaną resekcją zmian pierwotnie nieoperacyjnych oraz w leczeniu paliatywnym w stadium uogólnienia.

3. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych (data ostatniego wyszukiwania 20.06.2014 r., użyte słowa kluczowe: *paclitaxel, penile cancer*.) zamieszczonych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 6 dokumentów odnoszących się do leczenia raka prącia. Paklitaxel jest rekomendowany do stosowania w ramach terapii neoadjuwantowej. W 2 nie wspomina się o stosowaniu paklitaxelu w powyższym wskazaniu.

Tabela 10 Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia paklitaxelem we wskazaniu: Rak prącia

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
Polska	POLSKA UNIA ONKOLOGII 2011	Chirurgiczne usunięcie zmian nowotworowych jest nadal podstawowym sposobem leczenia płaskonabłonkowego raka prącia - sunięcie guza pierwotnego i, ewentualnie (jeżeli są wskazania), regionalnych węzłów chłonnych. CTH z zastosowaniem winkrystyny, bleomycyny i metotreksatu (schemat VBM) Zastosowanie CTH uzupełniającej (zawierającej cisplatynę i fluorouracyl) pozwoliło uzyskać jeszcze lepsze efekty kliniczne przy mniejszej toksyczności. Nieoperacyjny rak prącia z zajęciem węzłów chłonnych - CTH neoadjuwantową opartą na cisplatynie. Wysoką skuteczność schematu TPF (paklitaxel, cisplatyna i fluorouracyl). Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie ustalić optymalnego schematu oraz czasu stosowania CTH neoadjuwantowej, ale zaleca się stosowanie schematów skojarzonych zawierających aktywne leki (cisplatyna, bleomycyna, metotreksat, fluorouracyl lub paklitaxel).
Europa	<i>EAU Penile Cancer Guidelines 2009</i>	W zależności od stadium choroby: - chirurgia laserowa, usunięcie okolic guza - częściowa/całkowita amputacja z/bez uretostomią - chemoterapia neoadjuwantowa i zabieg chirurgiczny - przy nawrotach – amputacja Stosowanie paklitaxelu – nie podano z nazwy
USA	<i>Penile Cancer Treatment (PDQ®) Health Professional Version</i>	Leczenie zależne od stadium choroby. Amputacja całkowita lub częściowa Stosowanie: 5-fluorouracilu, terapia laserowa, kryochirurgia, amputacja penisa, radioterapia mikrochirurgia Chemioterapia: winkrystyna, cisplatyna, metotreksat, i bleomycyna <i>Last Update: February 21, 2013. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032543/</i>
Wielka Brytania	UK Guidance Document Coleman 2011	W chemoterapii stosowane są: cisplatyna, Fluorouracil, metotreksat, paklitaxel, ifosfamid, bleomycyna. Leczenie podawane jest w cyklach. Leczenie raka prącia z zajęciem węzłów chłonnych lub innych narządów: - bleomycyna, metotreksat, cisplatyna - paklitaxel, ifosfamid, cisplatyna
Europa	ESMO Clinical Practice Guidelines 2013	Leczenie chirurgiczne - amputacja części narządu, z/bez regionalnych węzłów chłonnych Radioterapia Chemioradioterapia: cisplatyna Leczenie w zależności od stadium zaawansowania choroby: Stosowanie schematu w chemoterapii neoadjuwantowej: ifosfamid, paklitaxel i cisplatyny
USA	NCCN 2014.1	Chemoterapia neoadjuwantowa w ramach schematu: Paklitaxel+ifosfamid + cisplatyna (TIP) W monoterapii – zaawansowana choroba

Wśród znalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia raka prącia 2 są z USA (Penile Cancer Treatment PDQ Health Professional Version i NCCN 2014) i pozostałe 4 z Europy (Polska Unia Onkologii 2011; EAU Penile Cancer Guidelines 2009; UK Guidance Document Coleman 2011; ESMO Clinical Practice Guidelines 2013). W dwóch rekomendacjach EAU 2009 i PDQ nie podano z nazwy leczenia paklitaxelem. W pozostałych przypadkach paklitaxel stosowany jest w schematach z innymi lekami.

3.1. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach stowarzyszeń lub agencji HTA nie zidentyfikowano rekomendacji finansowych dotyczących stosowania paklitaxelu w rozważanym wskazaniu.

4. Analiza kliniczna

4.1. Metodologia analizy klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (20 czerwca 2014r.) W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa badanie kliniczne dla wskazania rak prącia.

Nie odnaleziono żadnych badań o stosowaniu paklitakselu w monoterpii we wnioskowanych wskazaniach. Wszystkie doniesienia traktują o stosowaniu paklitakselu w różnych schematach leczenia z zastosowaniem innych farmaceutyków.

Wyszukiwane hasła: Penile cancer, Penile Neoplasms, Paclitaxel

Tabela.11 Kryteria selekcji badań.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z nowotworami prącia	brak
Interwencja	Paklitaksel	brak
Komparatory	dowolne	brak
Kryteria końcowe	Współczynnik odpowiedzi, przeżycie całkowite, czas trwania leczenia, inne	brak
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania prospektywne, badania retrospektywne, serie przypadków	brak
Inne kryteria	brak	brak

4.2. Wyniki analizy klinicznej

Badania - analiza kliniczna raka prącia

Di Lorenzo 2011

W badaniu oceniano aktywność i bezpieczeństwo paklitakselu w leczeniu raka prącia.

W badaniu uczestniczyło 25 pacjentów w jednoramiennym, wielośrodowym badaniu 2 fazy i otrzymywali 175 mg/m² paklitakselu w 3 tygodniowych odstępach do momentu progresji choroby lub nieodwracalnej toksyczności (pierwotny punkt końcowy). Wtórnymi punktami końcowymi były bezpieczeństwo, przeżycie wolne od progresji (PFS), całkowity czas przeżycia (OS). Reakcje częściowe obserwowano u 20% (5 z 25 pacjentów). Stopień 1-2 neutropenii zaobserwowano u 13 osób, nudności (9 chorych), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (8pacjentów) były najczęstszymi skutkami ubocznymi. Neutropenia 3-4 stopnia odnotowano u siedmiu pacjentów (28%). Średni czas przeżycia wynosił 11 tyg. (95% [CI], 7-30); mediana OS wynosiła 23 tyg. (95% CI: 13-48). Średnia czasu przeżycia u pacjentów z odpowiedzią na leczenie występowała w 32 tyg. (95% CI, 20-48). Jednym z ograniczeń badania jest mała grupa badawcza, co związane jest z rzadkością występowania choroby. We wnioskach stwierdzono, że paklitaksel jest średnio aktywny i dobrze tolerowany przez pacjentów.

Noronha 2012

Celem badania było zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania paklitakselu i platyny w chemioterapii uzupełniającej w raku prącia u pacjentów z dużym ryzykiem niepowodzenia.

Badano 19 przypadków poddanych leczeniu kombinacją paklitakselu i platyny po przeprowadzeniu leczenia operacyjnego. Średni wiek pacjentów wynosił 48 lata (od 25 do 75). Piętnastu pacjentów otrzymało leczenie paklitakselem z cisplatyna (88,95%), cztery osoby otrzymały paklitaksel z karboplatyną (11,05%) w związku z ich niskim klirensiem kreatyniny w surowicy.

Chemioterapia uzupełniająca została zaplanowana w schemacie: paklitaksel z cisplatyną. Paklitaksel podawano w dawce 175 mg/m² w ciągu 3 godzin, cisplatynę podawano w dawce 75 mg/m² w ciągu 1 godziny. Zaplanowano cztery cykle w odstępie 21 dni. U pacjentów, u których klirens kreatyniny w surowicy był mniejszy niż 50, karboplatiną zastąpiono cisplatynę.

Leczenie zostało zakończone u 12 pacjentów (63,2 %). Przerwanie leczenia wynikało z powodów logistycznych u 6 pacjentów (85,7%) i z powodu skutków ubocznych u jednego pacjenta (14,3%). Z 79 planowanych cykli chemioterapii, wykonano 50. Leczenie było dobrze tolerowane, zaobserwowano 1 przypadek toksyczności gastrycznej stopnia 3-4, toksyczności neurologicznej stopnia 3 (1 pacjent). Zaobserwowano także toksyczność klasy 5 neutropenia u jednego pacjenta. Śmierć związane z leczeniem wystąpiła u jednego pacjenta. Średni czas obserwacji wynosił 15,33 miesiące i 6 lokalnych nawrotów miało miejsce. Szacunkowa mediana DFS (disease free survival) wynosiła 16,2 miesiące, a szacunkowa mediana OS (overall survival) nie została osiągnięta. Szacowana średnia DFS dla pacjentów z ukończonym leczeniem wynosiła 23,13 miesiące wobec 2,16 miesiąca dla pacjentów, u których nie zakończono leczenia (P = 0,0001).

Wnioski: platyna i paklitaksel w równoczesnej chemioterapii okazały się bezpiecznym i skutecznym schematem leczenia uzupełniającego. Potrzebne są dalsze badania.

Podsumowanie

Wyniki badań wskazują, że paklitaksel jest umiarkowanie aktywny i dobrze tolerowany. Dalsze badania, które mogą zbadać kombinację paklitakselu z innymi czynnikami, potrzebne są dla potwierdzenia uzyskanych wyników.

W badaniach klinicznych obejmujących zastosowanie paklitakselu w leczeniu raka prącia napotykaną są trudności wynikające z rzadkości występowania wspomnianych chorób. Badania wskazują na zasadność stosowania paklitakselu w odpowiednich schematach leczenia.

4.3. Bezpieczeństwo

Badanie Di Lorenzo (2011) najczęstszym działaniem niepożądanym była neutropenia 1-2 stopnia (13 osób), nudności (9 osób), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (8 osób). Neutropenia wysokiego, 3-4 stopnia wystąpiła u siedmiu pacjentów (28%).

Tabela 12 Działania niepożądane paklitakselu na podstawie CHPL

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nieznana
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

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka)		Ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioworuchowy, 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

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nieznana
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

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obu przypadkach zgłoszono przypadki zgonu)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	łysej	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				
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	

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nieznana
Badania diagnostyczne:		znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i fosfatazy zasadowej	znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny		zwiększenie stężenia kreatyniny

5. Analiza ekonomiczna

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce leku paklitaksel w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym prącia (C60). Analizę wykonano na podstawie badania II fazy Di Lorenzo 2011.

Technika analityczna

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

Perspektywa

Analizę podstawową wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Czas trwania terapii w badaniu Di Lorenzo 2011 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 kosztów bezpośrednie medycznych obejmujące jedynie koszty leków.

Nie zidentyfikowano w analizie kosztów bezpośrednich niemedycejskich, 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 Di Lorenzo 2011.

Średnią powierzchnię ciała dorosłego pacjenta przyjęto arbitralnie na podstawie piśmiennictwa.

Cena leku za 1 mg substancji na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014r. (Tabela 20)

Tabela 13 Założenia analizy ekonomicznej

ZAŁOŻENIA	paklitaksel
Dawka dzienna (mg/m ²)	175
Liczba podań na cykl	1
Liczba cykli	3
Zużycie leku w ciągu terapii (mg/m ²)	525
Powierzchnia ciała osoby dorosłej (m ²)	1,79*
Średnie zużycie leku w terapii 1 pacjenta (mg)	939,75
Średni koszt za mg leku (PLN)	1,56

*powierzchnia ciała została przyjęta na poziomie 1,79 m² 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)

5.1. Wyniki analizy ekonomicznej

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

Tabela 34 Analiza kosztów-konsekwencji

Analiza kosztów-konsekwencji	PAKLITAKSEL
KOSZTY:	
Koszt terapii 1 pacjenta (PLN)	1466,01
EFEKTY:	
Mediana PFS	11 tyg (7 – 30 tyg)
Mediana OS	23 tyg (95% CI: 13-48%)

5.2. 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 Di Lorenzo 2011. 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 kwietnia 2014 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.

6. Analiza wpływu na budżet

6.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 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**.

Szczegółowe dane przekazane przez dotyczące liczby pacjentów oraz wydatków na leki stosowane we ICD 10: C60 leczonych paklitaksellem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Środki przeznaczone na finansowanie paklitakselu w ramach chemioterapii niestandardowej

Rok	Kod rozpoznania wg ICD 10	Nazwa międzynarodowa	Liczba wniosków	Liczba wydanych zgód	Liczba PESELi	Wartość leku dla cyklu - zgoda
2012	C60	Paclitaxelum	3	2	1	1 648,28
2013		Paclitaxelum	2	1	1	1 001,70

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 Di Lorenzo 2011 (3 cykli po 175 mg/m²)
- cena leku za 1 mg substancji na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r.
- populacja na podstawie danych w Krajowym Rejestrze Nowotworów
- powierzchnia ciała została przyjęta na poziomie 1,79 m² 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 16 Zachorowalność na nowotwór złośliwy pęca w latach 2009-2011

Rok	Liczba zachorowań
2009	101
2010	89
2011	90

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów.

Tabela 17 Zestawienie danych dotyczących oszacowania kosztów stosowania paklitakselu w nowotworach złośliwych pęca

Wariant	mg/m ²	Powierzchnia ciała m ²	Cena za mg / PLN	Ilość cykli	Populacja
podstawowy	175	1,79 m ²	1,56 PLN	3	93
minimalny	175	1,79 m ²	1,56 PLN	3	89
maksymalny	175	1,79 m ²	1,56 PLN	3	101

Tabela 18 Roczne koszty stosowania paklitakselu w nowotworach złośliwych prąca z perspektywy płatnika publicznego

Interwencja	Wskazanie	Wariant	koszt terapii / PLN
paklitaksel	Nowotwór złośliwy prąca	podstawowy	136 338,93
		minimalny	130 474,89
		maksymalny	148 067,01

6.2. 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.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania paklitakselu z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów wyniósłby ok. 136 tys. PLN (130 tys. PLN – 148 tys. PLN)

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

Nie odnaleziono danych dotyczących refundacji w innych krajach paklitakselu we wskazaniu nowotwór złośliwy prąca (C60).

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: C60, z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

Zlecenie z dnia 5 maja 2014 roku przekazano pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLD-460-19199-112/DJ/14. W toku prac wystąpiono do eksperta klinicznego - Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, z prośbą o opinie dotyczącą ww. technologii medycznej. Uzyskano odpowiedź.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań paklitakselu oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

Problem zdrowotny

Rak prącia

Rak prącia jest nowotworem rzadko rozpoznawanym. Zachorowanie na raka płaskonabłonkowego raka prącia często jest związane z zakażeniami wirusowymi (głównie HPV-16 lub HIV), nikotynizmem, dużą liczbą partnerek seksualnych. Większość przypadków raka prącia to rak płaskonabłonkowy (najczęściej wysoko dojrzały rogowaciejący). Rzadziej występuje rak podstawnokomórkowy lub czerniak skóry prącia.

Warunkiem rozpoczęcia leczenia chorych na raka prącia jest potwierdzenie rozpoznania w badaniu cytologicznym (biopsja cienkoigłowa, wymaz szczoteczkowy) lub histologicznym.

Czynnikami decydującymi o rokowaniu są: stopień zaawansowania patologicznego (w tym obecność i liczba przerzutów w węzłach chłonnych), przekraczanie torebki węzła przez przerzut, stopień złośliwości histologicznej guza, obecność czopów z komórek nowo-tworowych w naczyniach chłonnych i krwionośnych.

Terapia uzupełniająca CTH po usunięciu przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych z zastosowaniem winkrystyny, bleomycyny i metotreksatu (schemat VBM) Zastosowanie CTH uzupełniającej (zawierającej cisplatynę i fluorouracyl i paklitaksel) pozwoliło uzyskać jeszcze lepsze efekty kliniczne przy mniejszej toksyczności. Chemioterapia uzupełniająca jest więc uzasadniona u chorych z cechą pN2-3.

Alternatywne technologie medyczne

Rak prącia - „Alternatywa schematu chemioterapii z udziałem paklitakselu oraz cis platyny i fluorouracylu jest stosowanie cis platyny i fluorouracylu.).

Opis świadczenia

Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z interfazą i podziałem mitotycznym. Dodatkowo, paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy(ChPL).

Efektywność kliniczna

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania dotyczące rozpatrywanego wskazania.

Di Lorenzo 2011

W badaniu oceniano aktywność i bezpieczeństwo paklitakselu w leczeniu raka prącia.

W badaniu uczestniczyło 25 pacjentów w jednoramiennym, wieloośrodkowym badaniu 2 fazy i otrzymywali 175 mg/m² paklitakselu w 3 tygodniowych odstępach do momentu progresji choroby lub nieodwracalnej toksyczności (pierwotny punkt końcowy). Wtórnymi punktami końcowymi były bezpieczeństwo, przeżycie wolne od progresji (PFS), całkowity czas przeżycia (OS). Reakcje częściowe obserwowano u 20% (5 z 25 pacjentów). Stopień 1-2 neutropenii zaobserwowano u 13 osób, nudności (9 chorych), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (8pacjentów) były najczęstszymi skutkami ubocznymi. Neutropenia 3-4 stopnia odnotowano u siedmiu pacjentów (28%). Średni czas przeżycia wynosił 11 tyg. (95% [CI], 7-30); mediana OS wynosiła 23 tyg. (95% CI: 13-48). Średnia czasu przeżycia u pacjentów z odpowiedzią na leczenie

występowała w 32 tyg. (95% CI, 20-48). Jednym z ograniczeń badania jest mała grupa badawcza, co związane jest z rzadkością występowania choroby. We wnioskach stwierdzono, że paklitaksel jest średnio aktywny i dobrze tolerowany przez pacjentów.

Noronha 2012

Celem badania było zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania paklitakselu i platyny w chemioterapii uzupełniającej w raku prącia u pacjentów z dużym ryzykiem niepowodzenia.

Badano 19 przypadków poddanych leczeniu kombinacją paklitakselu i platyny po przeprowadzeniu leczenia operacyjnego. Średni wiek pacjentów wynosił 48 lata (od 25 do 75). Piętnastu pacjentów otrzymało leczenie paklitaksem z cisplatyną (88,95%), cztery osoby otrzymały paklitaksel z karboplatiną (11,05%) w związku z ich niskim klirensiem kreatyniny w surowicy.

Chemioterapia uzupełniająca została zaplanowana w schemacie: paklitaksel z cisplatyną. Paklitaksel podawano w dawce 175 mg/m² w ciągu 3 godzin, cisplatynę podawano w dawce 75 mg/m² w ciągu 1 godziny. Zaplanowano cztery cykle w odstępie 21 dni. U pacjentów, u których klirens kreatyniny w surowicy był mniejszy niż 50, karboplatiną zastąpiono cisplatynę.

Leczenie zostało zakończone u 12 pacjentów (63,2 %). Przerwanie leczenia wynikało z powodów logistycznych u 6 pacjentów (85,7%) i z powodu skutków ubocznych u jednego pacjenta (14,3%). Z 79 planowanych cykli chemioterapii, wykonano 50. Leczenie było dobrze tolerowane, zaobserwowano 1 przypadek toksyczności gastrycznej stopnia 3-4, toksyczności neurologicznej stopnia 3 (1 pacjent). Zaobserwowano także toksyczność klasy 5 neutropenia u jednego pacjenta. Śmierć związane z leczeniem wystąpiła u jednego pacjenta. Średni czas obserwacji wynosił 15,33 miesiące i 6 lokalnych nawrotów miało miejsce. Szacunkowa mediana DFS (disease free survival) wynosiła 16,2 miesiące, a szacunkowa mediana OS (overall survival) nie została osiągnięta. Szacowana średnia DFS dla pacjentów z ukończonym leczeniem wynosiła 23,13 miesiące wobec 2,16 miesiąca dla pacjentów, u których nie zakończono leczenia (P = 0,0001).

Wnioski: platyna i paklitaksel w równoczesnej chemioterapii okazały się bezpiecznym i skutecznym schematem leczenia uzupełniającego. Potrzebne są dalsze badania.

Podsumowanie

Wyniki badań wskazują, że paklitaksel jest umiarkowanie aktywny i dobrze tolerowany. Dalsze badania, które mogą zbadać kombinację paklitakselu z innymi czynnikami, potrzebne są dla potwierdzenia uzyskanych wyników.

W badaniach klinicznych obejmujących zastosowanie paklitakselu w leczeniu raka prącia napotykaną są trudności wynikające z rzadkości występowania wspomnianych chorób. Badania wskazują na zasadność stosowania paklitakselu w odpowiednich schematach leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zaliczamy: 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) ze strony układu immunologicznego, neurotoksyczność dla układu nerwowego (głównie: neuropatia obwodowa), zaburzenia serca (bradykardia), niedociśnienie tętnicze, zaburzenia ze strony żołądka i jelit (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 wyciecznienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry).

Wnioski z badań klinicznych potwierdzają informacje zawarte w ChPI.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych zamieszczonych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dla raka prącia.

Wśród znalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia raka prącia 2 są z USA (Penile Cancer Treatment PDQ Health Professional Version i NCCN 2014) i pozostałe 4 z Europy (Polska Unia Onkologii 2011; EAU Penile Cancer Guidelines 2009; UK Guidance Document Coleman 2011; ESMO Clinical Practice Guidelines 2013). W dwóch rekomendacjach EAU 2009 i PDQ nie podano z nazwy leczenia paklitaksem. W pozostałych przypadkach Paklitaksel stosowany jest w schematach z innymi lekami.

Większość odnalezionych wytycznych wskazuje na zasadność stosowania paklitakselu w zakresie jakim podaje ekspert.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla powyższych wskazań.

Status i warunki finansowania w Polsce

Produkty zawierające paklitaksel są objęte refundacją 100% w przypadku leczenia raka jajnika, raka piersi, raka płuc, mięsaka Kaposiego.

Otrzymane dane z NFZ wskazują że w 2012 udzielono 2 zgody (3 wnioski) na leczenie we wskazaniu C60 gdzie wartość leku dla cyklu wynosi 1 648,28zł. W 2013 r. udzielono jednej zgody gdzie wartość leku dla jednego cyklu wyniosła 1 001,70zł.

9. Piśmiennictwo

EAU 2009	EAU Penile Cancer Guidelines 2009 Giorgio Pizzocaro, Ferran Algaba , Simon Horenblas , Eduard Solsona, Silvia Tana e, Hein Van Der Poel c, Nicholas A. Watkin f EUROPEAN UROLOGY 57 (2010) 1002 – 1012 doi:10.1016/j.eururo.2010.01.039
ESMO 2013 Penile cancer	Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† H. Van Poppel ¹ , N. A. Watkin ² , S. Osanto ³ , L. Moonen ⁴ , A. Horwich ⁵ & V. Kataja ⁶ , on behalf of the ESMO Guidelines Working Group* Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi115–vi124, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt286Published online 23 August 2013
Di Lorenzoa 2011	Giuseppe Di Lorenzoa, Corresponding author contact information, E-mail the corresponding author, Piera Federicoa, Carlo Buonerbaa, Nicola Longob, Giacomo Cartenìc, Riccardo Autorinod, Sisto Perdonàe, Matteo Ferrob, Pasquale Rescigno, Carmine D’Anielloa, Elide Matanoa, Vincenzo Altierib, Giovannella Palmieria, Ciro Imbimbob, Sabino De Placidoa, Vincenzo Mironeb “Paclitaxel in Pretreated Metastatic Penile Cancer: Final Results of a Phase 2 Study” a Genitourinary Oncology and Rare Cancer Center, Federico II University, Naples, Italy , European Urology Volume 60, Issue 6, December 2011, Pages 1280–1284
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
NCCN 2014	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Penile Cancer version 1.2014 J Clin Oncol 25:1160-1168. © 2007 by American Society of Clinical Oncology
Noronha 2012	Noronha V, Patil V, Ostwal V, Tongaonkar H, Bakshi G, Prabhash K. Role of paclitaxel and platinum-based adjuvant chemotherapy in high-risk penile cancer. Urol Ann 2012;4:150-3.
POU 2011	„Nowotwory układu moczowo – płciowego” redakcja: Andrzej Stelmach, Piotr Potemski Polska Unia Onkologii 2011
Szczeklik 2005	„Choroby wewnętrzne” tom I, pod redakcją prof.dr hab. Andrzeja Szczeklika, wyd I, Podręcznik oparty na zasadach EBM, Kraków 2005, Medycyna Praktyczna
PDQ 2013	Penile Cancer Treatment (PDQ®) Health Professional Version Last Update: February 21, 2013. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032543/

8. Załączniki

Tabela 19 Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (Ovid) Ostatnie wyszukiwanie 24.06.2014

#	Hasła	Wyniki
1.	penile.mp.	19250
2.	penile cancer.mp. or penis cancer/	2114
3.	exp penis cancer/	2819
4.	2 or 3 or 4	20197
5.	exp paclitaxel/ or paclitaxel.mp.	95

Tabela 20 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (Ovid). Ostatnie wyszukiwanie 24.06.2014

#	Hasła	Wyniki
1.	paclitaxel	24901
2.	penile	51225
3.	penile[MeSH Terms]	33712
4.	(penile) OR penile[MeSH Terms]	51225
5.	((penile) OR penile[MeSH Terms]) AND paclitaxel[Title/Abstract]	15
6.	((("Paclitaxel"[Mesh] OR paclitaxel)) AND (((Penile Neoplasms) OR "Penile Neoplasms"[Mesh]) OR penile cancer)	14

Tabela 21 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane). Ostatnie wyszukiwanie 24.06.2014

	Hasła	Wyniki
1	paclitaxel	3315
2	penile	974
3	1 and 2	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odplatności
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990216406	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	32,4	34,02	34,02	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990216482	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	145,8	153,09	153,09	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990216499	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	291,6	306,18	306,18	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990935406	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	97,2	102,06	102,06	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990874361	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	54	56,7	56,7	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990874347	2014-01-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	31,32	32,89	32,89	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990874385	2014-01-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	75,6	79,38	79,38	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990874408	2014-01-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	151,2	158,76	158,76	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990874446	2014-01-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	313,2	328,86	328,86	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990018383	2014-01-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	43,2	45,36	45,36	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 16,7 ml	5909990018390	2014-01-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	143,64	150,82	150,82	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990018406	2014-01-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	216	226,8	226,8	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990018420	2014-01-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	432	453,6	453,6	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	2013-03-01	2 lata	1032.0,	31,49	33,06	33,06	C.47.	bezpłatne

	mg/ml	ml				Paclitaxelum					e
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	2013-03-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	55,08	57,83	57,83	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	2013-03-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	153,68	161,36	161,36	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 300 mg	5909990422463	2012-09-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	481,14	505,2	505,2	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 30 mg	5909991060619	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	68,04	71,44	71,44	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 100 mg	5909991060633	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	226,8	238,14	238,14	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990668878	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	1026,86	1078,2	1078,2	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990976010	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	100,22	105,23	105,23	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	313,63	329,31	329,31	C.47.	bezpłatne
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034	2012-07-01	2 lata	1032.0, Paclitaxelum	843,48	885,65	885,65	C.47.	bezpłatne
Pegasparagasum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. a 5 ml	5909990950812	2012-07-01	2 lata	1033.0, Pegasparagasum	5238	5499,9	5499,9	C.48.	bezpłatne

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)