



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Dział Rekomendacji Biuro Prezesa

Paklitaxel w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy
- piersiowa część przetyku (kod ICD – 10: C.15.1)
- prącia, nieokreślone (kod ICD – 10: C.60.9)

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

Raport Nr: AOTM-BP-431-11/2013

Warszawa, 27 listopad 2013 r.

Zastosowane skróty:

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CTH – chemioterapia

ESMO –European Society for Medical Oncology

EAU - The European Association of Urology

FU - fluorouracyl

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

RTH - radioterapia

OS - przeżycie całkowite

PFS - czas bez progresji choroby po zakończonym leczeniu

PUO – Polska Unia Onkologii

SCC - Rak płaskonabłonkowy

TPF – schemat leczenia z zastosowaniem paklitakselu, cisplatyny i fluorouracylu

UICC – ang. the International Union against Cancer – Międzynarodowa Unia Walki z Rakiem

WHO – ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	4
2.	Problem decyzyjny	7
2.1.	Problem zdrowotny	7
2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	13
2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	15
3.1.	Interwencja	15
3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	15
3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	16
3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	17
3.2.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	17
4.	Opinie ekspertów	17
5.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	17
5.1.	Rekomendacje kliniczne	17
5.2.	Rekomendacje refundacyjne	20
6.	Finansowanie ze środków publicznych	20
6.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	20
7.	Wskazanie dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej ocenianej terapii	20
7.1.	Analiza kliniczna	20
7.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	20
7.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	21
7.2.	Bezpieczeństwo	25
8.	Podsumowanie	29
9.	Piśmiennictwo	33

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data pisma zlecającego Ministra Zdrowia:	15 października 2013 r	2 października 2013 r.
Znak pisma Ministra Zdrowia:	MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13	MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13
Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia:	15 października 2013 r	2 października 2013 r.

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Wydanie rekomendacji w sprawie usunięcia świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie Paklitaxelu w rozpoznaniu zakwalifikowanych do kodu ICD – 10:

- C15.1 (nowotwór złośliwy piersiowej części przełyku)
- C60.9 (nowotwór złośliwy prącia, nieokreślony)

Rozumianych jako wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych

Typ zlecenia:

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

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

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

programów zdrowotnych

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

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
-

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

Nie dotyczy

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

Istotne zagrożenie narażenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na nieuzasadnione wydatki

Data sporządzenia wniosku:

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku:

Do zlecenia nie dołączono żadnych dokumentów.

Wnioskowana technologia medyczna:

Paklitaksel w rozpoznaniu (kod ICD-10):

C15.1 (nowotwór złośliwy piersiowej części przełyku),

C60.9 (nowotwór złośliwy prącia, nieokreślony)

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Tabela 1 Preparaty zawierające: paklitaksel (**paclitaxelum**)

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

2. Problem decyzyjny

W korespondencji z dnia 2 października 2013 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.1 (nowotwór piersiowej części przełyku).

W korespondencji z dnia 15 października 2013 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C60.9 (nowotwór złośliwy prącia, nieokreślony).

Zlecenie 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.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Prezes AOTM wystąpił do Ministra Zdrowia z prośbą o akceptację wykonania skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

Pismem z dnia 28.08.2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13 Minister Zdrowia wyraził zgodę na dokonanie skróconej oceny przedmiotowej technologii medycznej, ograniczonej do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

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

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1 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.

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

Diagnostyka

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 ciał 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 2 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. Chemioterapia uzupełniająca jest więc uzasadniona u chorych z cechą pN2–3.

Schematy CTH stosowane u chorych na raka prącia przedstawiono w tabeli 3., obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotu (POU 2011 a).

Tabela 3. 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>i.v.</i>	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.

2.1.2 Rak przełyku - ICD-10: C.15.1 – Nowotwór złośliwy piersiowej części przełyku

Rozwój raka przełyku jest wieloetapowy. Pierwszym stadium jest wystąpienie hiperplazji komórek nabłonka, następnie dysplazji aż do wczesnego raka. Proces jest spowodowany zaburzeniami kontroli proliferacji i różnicowania a także apoptozy komórkowej (zaburzenia funkcji białek kodowanych przez geny supresorowe i onkogeny. Wczesne stadia raka przełyku przebiegają bezobjawowo i najczęściej są przypadkowo wykrywane w trakcie badań endoskopowych (Szczeklik 2005).

Etiopatogeneza

Do czynników ryzyka zaliczamy: palenie papierosów, alkohol, częste spożywanie bardzo gorących napojów, otyłość, niski status społeczny, refluks żołądkowo – przełykowy, rak głowy i szyi w wywiadzie, stan po radioterapii śródpiersia, achlazia, oparzenia substancjami żrącymi, zespół Plummera i Vinsona (POU 2011 b).

Obraz kliniczny

Do najczęstszych objawów zaliczamy: dysfagia, spadek masy ciała, odynofagia, duszność, kaszel, chrypka, ból zamostkowy.

Diagnostyka

Badania pomocnicze:

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

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

Leczenie

Leczenie zależy od stopnia zaawansowania choroby.

Skojarzone leczenie operacyjne z chemioterapią i radioterapią stosuje się u pacjentów z uleczalną chorobą podstawową bez dodatkowych obciążeń. Chorzy w gorszym stanie ogólnym kwalifikowani są do izolowanej resekcji przełyku, związanej z dużą śmiertelnością.

Leczenie radykalne ma zastosowanie u chorych z rakiem bez przerzutów. Stosuje się różne metody radykalnej resekcji raka: od ablacji błony śluzowej we wczesnym stadium raka do resekcji przełyku. Inną standardową metodą leczenia jest radiochemioterapia neoadjuwantowa, stosowana przed operacją, lub sama radiochemioterapia u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Stosuje się 5-fluorouracyl i cisplatynę oraz napromienianie. Operację przeprowadza się 4-8 tygodni po leczeniu neoadjuwantowym. Wybór metody zależy od zaawansowania choroby:

- 1) T1 N0 M0 - wstępna operacja lub wstępna chemioradioterapia
- 2) T4 N1 M0 - nowotwór nieoperacyjny, wstępna chemioradioterapia
- 3) T2/3 N0/1 M0/1a
 - a) wstępna operacja + terapia adjuwantowa
 - b) wstępna chemioradioterapia
 - c) chemioradioterapia neoadjuwantowa z późniejszą operacją.

Leczenie skojarzone raka przełyku o zaawansowaniu miejscowym jest skuteczne i powinno mieć charakter wielodyscyplinarny. Można je stosować wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach o dużym doświadczeniu, ze względu na znacznie podwyższone ryzyko powikłań towarzyszących intensywnej terapii.

U osób niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego z powodu współistniejących schorzeń lub niewyrażających zgody na leczenie chirurgiczne i będących w dobrym stanie sprawności należy rozważyć zastosowanie radykalnej chemioradioterapii (CRTH).

Chorzy na raka szyjnego lub szyjno-piersiowego odcinka przełyku (< 5 cm od mięśnia pierścienno-gardłowego) powinni otrzymać CRTH.

Wybór metody leczenia operacyjnego zależy od lokalizacji guza, dostępnego narządu do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego i doświadczenia oraz preferencji chirurga.

Rak przełyku ma złe rokowania — odsetek przeżyć 5-letnich wynosi około 10%.

Wyłączna radioterapia

Radioterapia jako samodzielna metoda (teleterapia, brachyterapia wewnątrzprzełykowa) ma zastosowanie jedynie w leczeniu paliatywnym raka przełyku — można dzięki niej uzyskać zmniejszenie bólu i objawów niedrożności przełyku na okres do 12 miesięcy. Odsetek rocznych przeżyć i mediana przeżycia nie przekraczają, odpowiednio, 20% oraz 12 miesięcy.

Wskazaniami do RTH paliatywnej są: znaczne zaawansowanie guza uniemożliwiające leczenie chirurgiczne, nieresekcyjna wznowa nowotworu po operacji oraz dysfagia lub ból u chorego w zaawansowanym stadium choroby.

Przeciwwskazaniami są przede wszystkim: zły stan ogólny chorego, obecność (lub zagrożenie wystąpienia) przetoki do dróg oddechowych lub krwotoku.

Przewagą RTH nad innymi metodami (endoskopowe rozszerzanie, protezowanie, laseroterapia) jest możliwość uzyskania częściowej regresji guza z poprawą przełykania i zmniejszeniem bólu.

W raku płaskonabłonkowym zastosowanie RTH po operacji radykalnej (R0) nie wpływa na poprawę rokowania. Natomiast zawsze należy rozważyć zastosowanie CRTH u chorych po resekcji nieradykalnej (R1/2).

Chemioradioterapia radykalna

Chemioradioterapia pozostaje leczeniem z wyboru raka szyjnego odcinka przełyku, ze względu na efekt odległy porównywalny z radykalnym leczeniem operacyjnym, przy jednoczesnym uniknięciu niepożądanych skutków okaleczającego zabiegu. W pozostałych przypadkach stanowi alternatywę dla leczenia chirurgicznego u chorych, którzy nie wyrażają zgody na operację lub nie kwalifikują się do niej z powodu współistniejących chorób.

W leczeniu radykalnym stosuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi frakcjonowanymi po 2 Gy do dawki 60–66 Gy. W obszarze wysokiej dawki powinny znaleźć się zmienione przerzutowo węzły chłonne. Równocześnie z napromienianiem podawana jest CTH: 2 cykle w odstępie 3 tygodni cisplatyna (80 mg/m² *i.v.* w 1. dniu cyklu) oraz FU (800 mg/m² *i.v.* w dniach 1.–4. w ciągłym wlewie 24-godzinnym).

Chemioterapie okołoperacyjna

Standardem leczenia gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego w stadium zaawansowania miejscowego jest CTH okołoperacyjna schematem ECF we wlewie ciągłym lub cisplatyną z FU w 5-dniowym wlewie. Taka terapia zwiększa częstość doszczętnych resekcji oraz znacząco wydłuża czas przeżycia i czas do nawrotu.

Chemioterapie paliatywna

Paliatywna CTH w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych na gruczolakoraka (zwłaszcza połączenia przełykowo-żołądkowego) wydłuża czas życia i poprawia jego jakość.

Chorych kwalifikuje się do leczenia na podstawie typu histologicznego, stanu sprawności, towarzyszących chorób, spodziewanej toksyczności leczenia oraz stanu HER2 w raku połączenia przełykowo-żołądkowego.

Optymalnymi kandydatami do paliatywnej CTH są chorzy w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0–1), zwłaszcza z rozpoznaniem raka gruczołowego.

Największą skuteczność mają programy 2- lub 3-lekowe z solami platyny, fluoropirymidyną, ± antracykliną lub docetaksemem. U chorych na raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego z nadekspresją HER2, opcją leczenia 1. linii jest trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i FU lub kapecytabiną.

W raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anty-HER2, stosuje się schematy CTH podobne jak w gruczolakoraku – najczęściej cisplatynę z FU. Nie udowodniono wpływu leczenia na poprawę rokowania (POU 2011 b; Szczeklik 2005).

2.2. Opis świadczeń alternatywnych

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

Ekspert		Stanowisko
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski	Rak piersiowej części przetyku	„Nie można wskazać (w ramach chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z napromienianiem – schemat z udziałem karboplatyny i paklitakselu ma najsilniejsze uzasadnienie, a inne schematy są uważane za suboptymalne.”
	Rak prącia	„Leczenie wstępne powinno obejmować paklitaksel (porównywanie z innymi metodami chemioterapii nie jest uzasadnione).

Tabela 5 Leki refundowane w ramach chemioterapii, wyciąg z obwieszczenia MZ, podano jedynie wskazania łączące się merytorycznie ze zleceniem (rozporządzenie z dnia 1.10.2013r)

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Wskazania refundowane	
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5 ml	1032.0, Paclitaxelum	31,32	33,2	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	54	57,24	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	75,6	80,14	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	151,2	160,27	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1032.0, Paclitaxelum	313,2	331,99	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5ml	1032.0, Paclitaxelum		32,4	34,34	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.

Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25ml	1032.0, Paclitaxelum	145,8	154,55	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50ml	1032.0, Paclitaxelum	291,6	309,1	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7ml	1032.0, Paclitaxelum	97,2	103,03	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	48,12	51,01	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	160,41	170,03	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	240,61	255,05	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	481,23	510,1	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	31,49	33,38	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	55,08	58,38	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	153,68	162,9	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 300 mg	1032.0, Paclitaxelum	481,14	510,01	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 30 mg	1032.0, Paclitaxelum	68,04	51,01	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 100 mg	1032.0, Paclitaxelum	226,8	170,03	rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne

						Kaposiego.	
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	1026,86	510,1		rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	100,22	51,01		rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	1032.0, Paclitaxelum	313,63	170,03		rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	1032.0, Paclitaxelum	843,48	442,09		rak jajnika, rak piersi, raka płuc, mięsak Kaposiego.	bezpłatne

2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6 Liczebność populacji oszacowana przez eksperta (prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski) .

Ekspert		Stanowisko
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski	Rak piersiowej części przetyku	Płaskonabłonkowy rak środkowej części przetyku (przedoperacyjne leczenie skojarzone – chemioradioterapia) – 30 chorych rocznie.
	Rak prącia	Płaskonabłonkowy rak prącia (przedoperacyjne leczenie skojarzone – chemio radioterapia) – 20 chorych rocznie.

3. Interwencje wnioskowane i komparatory

3.1. Interwencja

3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

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).

3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Obecne zarejestrowane wskazania dla poszczególnych produktów leczniczych zamieszczono w Tabeli 7.

Tabela 7 Obecne zarejestrowane wskazania dla poszczególnych produktów leczniczych

Nazwa, postać i dawka leku	wskazania zarejestrowane			
	Rak jajnika Chemioterapia I rzutu po laparotomii. Leczenie II rzutu po niepowodzeniu leczenia schematami z platyna	Rak piersi Leczenie adjuwantowe po terapii antracykliną i cyklofosfamidem	Zaawansowany nie drobnokomórkowy rak płuca W skojarzeniu z cisplatyną. Pacjenci nie kwalifikujący się do zabiegu chirurgicznego i/lub radioterapii	Mięsak kaposiego w przebiegu AIDS. Po nieskutecznym użyciu antracykliną liposomalną.
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

3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Leczenie nowotworów złośliwych obejmujących podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD – 10:

- C15.1 (nowotwór złośliwy piersiowej części przełyku)
- C60.9 (nowotwór złośliwy prącia, nieokreślony)

3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Nie odnaleziono Stanowisk Rady Konsultacyjnej dla preparatów z paklitakselem we wskazaniach określonych wnioskiem.

4. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów na temat zasadności finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w leczeniu raka prącia i raka piersiowej części przełyku Tabela 7.

Tabela 8 Opinia eksperta - finansowanie

Ekspert		Opinia
prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski	Rak prącia	Finansowanie paklitakselu stosowanego u chorych na płaskonabłonkowego raka prącia jest uzasadnione jedynie w przypadku chemioterapii o założeniu wstępnym przed planowanym leczeniem chirurgicznym. W pozostałych sytuacjach (chemioterapia pooperacyjna i paliatywna) stosowane powinny być schematy bez paklitakselu.
	Rak piersiowej części przełyku	Finansowanie paklitakselu stosowanego u chorych na płaskonabłonkowego raka środkowej części przełyku jest uzasadnione jedynie dla kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem chirurgicznego leczenia. W pozostałych sytuacjach chemioterapia raka przełyku nie powinna obejmować paklitakselu.

5. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

5.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych (data ostatniego wyszukiwania 20.11.2013 r., użyte słowa kluczowe: *paclitaxel, penile cancer, esophageal cancer*) zamieszczonych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 6 dokumentów odnoszących się do leczenia raka prącia i 3 dokumenty o leczeniu raka przełyku. Paklitaksel jest rekomendowany do stosowania w ramach terapii neoadjuwantowej. W 3 rekomendacjach (2 dla raka prącia, 1 dla raka przełyku) nie wspomina się o stosowaniu paklitakselu w powyższym wskazaniu.

Tabela 9 Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia paklitakselem we wskazaniu: Rak prącia

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
Polska	POLSKJA UNIA ONKOLOGII 2011	<p>Chirurgiczne usunięcie zmian nowotworowych jest nadal podstawowym sposobem leczenia płaskonabłonkowego raka prącia - sunięcie guza pierwotnego i, ewentualnie (jeżeli są wskazania), regionalnych węzłów chłonnych.</p> <p>CTH z zastosowaniem winkrystyny, bleomycyny i metotreksatu (schemat VBM) Zastosowanie CTH uzupełniającej (zawierającej cisplatinę i fluorouracyl) pozwoliło uzyskać jeszcze lepsze efekty kliniczne przy mniejszej toksyczności.</p> <p>Nieoperacyjny rak prącia z zajęciem węzłów chłonnych - CTH neoadjuwantową opartą na cisplatinie.</p> <p>Wysoką skuteczność schematu TPF (paklitaksel, cisplatina i fluorouracyl).</p> <p>Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie ustalić optymalnego schematu oraz czasu stosowania CTH neoadjuwantowej, ale zaleca się stosowanie schematów skojarzonych zawierających aktywne leki (cisplatina, bleomycyna, metotreksat, fluorouracyl lub paklitaksel).</p>
Europa	EAU Penile Cancer Guidelines 2009	<p>W zależności od stadium choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chirurgia laserowa, usunięcie okolic guza - częściowa/całkowita amputacja z/bez uretostomią - chemoterapia neoadjuwantowa i zabieg chirurgiczny - przy nawrotach – amputacja <p>Stosowanie paklitakselu – nie podano z nazwy</p>
USA	Penile Cancer Treatment (PDQ®) Health Professional Version	<p>Leczenie zależne od stadium choroby. Amutacja całkowita lub częściowa</p> <p>Stosowanie: 5-fluorouracilu, terapia laserowa, kryochirurgia, amputacja penisa, radioterapia mikrochirurgia</p> <p>Chemioterapia: winkrystyna, cisplatina, metotreksat, i bleomycyna</p> <p>Last Update: February 21, 2013. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032543/</p>
Wielka Brytania	UK Guidance Document Coleman 2011	<p>W chemioterapii stosowane są: cisplatina, Fluorouracil, metotreksat, paklitksel, ifosfamid, bleomycyna. Leczenie podawane jest w cyklach.</p> <p>Leczenie raka prącia z zajeciem węzłów chłonnych lub innych narządów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bleomycyna, metotreksat, cisplatina - paklitaksel, ifosfamid, cisplatina
Europa	ESMO Clinical Practice Guidelines 2013	<p>Leczenie chirurgiczne - amputacja części narządu, z/bez regionalnych węzłów chłonnych</p> <p>Radioterapia</p> <p>Chemiooradioterapia: cysplatina</p> <p>Leczenie w zależności od stadium zaawansowania choroby:</p> <p>Stosowanie schematu w chemoterapia neoadjuwantowej: ifosfamid, paklitaksel i cisplatinę</p>
USA	NCCN 2014.1	<p>Chemoterapia neoadjuwantowa w ramach schematu:</p> <p>Paklitaksel+ifosfamid + cisplatina (TIP)</p> <p>W monoterapii – zaawansowana choroba</p>

Tabela 10 Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia paklitakselem we wskazaniu: rak przełyku

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
Polska	POLSKJA UNIA ONKOLOGII 2011	- leczenie operacyjne U osób niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego z powodu współistniejących schorzeń lub niewyrażających zgody na leczenie chirurgiczne i będących w dobrym stanie sprawności należy rozważyć zastosowanie radykalnej chemioradioterapii (CRTH). Wskazaniami do radioterapii paliatywnej są: znaczne zaawansowanie guza uniemożliwiające leczenie chirurgiczne, nieresekcyjna wznowa nowotworu po operacji oraz dysfagia lub ból u chorego w zaawansowanym stadium choroby W raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anty-HER2, stosuje się schematy CTH podobne jak w gruczolakoraku — najczęściej cisplatinę z FU. Nie udowodniono wpływu leczenia na poprawę rokowania
Europa	ESMO Clinical Practice Guidelines 2013	W zależności od stadium: Zabieg chirurgiczny/endoskopowy – amputacja części narządu, z/bez regionalnych węzłów chłonnych Chemioterapia: cisplatyne, karboplatyna, fluorouracyl, epirubicin Rak płaskonabłonkowy: Chemioterapia: - Poopeeracyjna: cisplatyne z , fluorouracilem - Z radioterpią: oksaliplatyna/fluorouracil lub karboplatyna/paklitaksel lub cysplatyne/fluorouracil
USA	NCCN 2013	Chemoterapia : Cisplatyne z fluorouracilem; Okasliplatyna i fluorouracil; Paklitaksel i karboplatyna; Paklitaksel+docetaksel+cisplatyne; Irinotekan + cisplatyne Docetaksel + paklitaksel + fluoropirimina

Wśród znalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia raka prącia 2 są z USA (Penile Cancer Treatment PDQ Health Professional Version i NCCN 2014) i pozostałe 5 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 paklitakselem. W pozostałych przypadkach paklitaksel stosowany jest w schematach z innymi lekami.

Odnaleziono 3 rekomendacje we wskazaniu rak przełyku: dwie rekomendacje europejskie (POU 2011, ESMO 2013) i jedna z USA (NCCN 2013) zalecają stosowanie paklitakselu w obrębie schematów leczenia z innymi lekami. W POU 2011 nie wymieniono z nazwy paklitakselu.

5.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach stowarzyszeń lub agencji HTA nie zidentyfikowano rekomendacji finansowych dotyczących stosowania paklitakselu w rozważanych wskazaniach.

6. Finansowanie ze środków publicznych

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Szczegółowe dane przekazane przez NFZ (pismo znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA z dnia 12.11.2013 r.) dotyczące liczby pacjentów oraz wydatków na leki stosowane we ICD 10: C.15.1 i C60.9 leczonych paklitakselem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Środki przeznaczone na finansowanie paklitakselu w ramach chemioterapii niestandardowej

Rok	Kod rozpoznania wg ICD 10	Nazwa międzynarodowa	Liczba wniosków	Liczba wydanych zgód	Wartość leku dla cyklu - zgoda
2012	C60.9	Paclitaxelum	4	2	19 300,32
2012	C15.1	Paclitaxelum	1	1	11 411,28
2013*	C15.1	Paclitaxelum	1	1	4 729,68

- - pierwsze półrocze

7. Wskazanie dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej ocenianej terapii

7.1. Analiza kliniczna

7.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Raport oparto o skrócony protokół przeprowadzania analizy klinicznej.

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (5 i 16 listopada 2013r.) W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne poświęcone leczeniu raka przełyku, i dwa badanie kliniczne dla wskazania rak prącia.

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

Wyszukiwane hasła:

- *Penile cancer, Penile Neoplasms, Paclitaxel*
- *cancer esophagus, breast cancer of the esophagus, Esophageal Neoplasms Paclitaxel*

7.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Badania kliniczne - analiza kliniczna raka przełyku

Van Hagen 2012	
Typ badania: badanie kliniczne z randomizacją, zaślepienie – brak danych, badanie 3 fazy Ocena leczenia za pomocą chemioradioterapii z zabiegiem chirurgicznym (RC) z samym zabiegiem chirurgicznym (C).	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia: Do badania kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem histologicznym: -rakiem płaskonabłonkowym -gruczolakorakiem - duże niezróżnicowane komórki raka umiejscowione w obrębie przełyku. Wielkość guza minimum 3 cm poniżej górnego zwieracza przełyku. Maksymalna wielkość guza nie może przekraczać 8x5cm. Pacjenci z guzami w stadium klinicznym T1N1 lub T2-3N0-1 bez klinicznych objawów przerzutów(M0) wg UICC. Wiek pacjentów: 18-75 lat z oceną stanu wg klasyfikacji WHO 2 lub niższej.) Spadek masy ciała 10% lub mniej. Prawidłowa funkcja nerek, układu krwiotwórczego, wątroby i płuc. Podpisanie świadomej zgody pacjenta.	Kryteria wykluczenia: Pacjenci z równocześnie występującymi nowotworami w obrębie żołądka. Wcześniejsza historia nowotworowa, wcześniejsza chemio- i radioterapia.
Metodyka badania	
liczba osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	2 osoby wycofały pisemna zgodę
Miejsce badania	Wieloośrodkowe , Holandia
Okres obserwacji	5 lat
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Funded by the Dutch Cancer Foundation (KWF Kankerbestrijding); Netherlands Trial Register number, NTR487)
Liczba pacjentów	368 (178 chemioradioterapia + zabieg chirurgiczny, 188 zabieg chirurgiczny)
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Główny punkty końcowy: przeżycie całkowite Pozostałe wyniki – wtórne punkty końcowe. Mediana całkowitego przeżycia po 22 miesiącach w grupie RC i po 16 miesiącach w grupie Ch; Czas przeżycia był liczony od momentu randomizacji do śmierci.

Charakterystyka populacji	
Liczba osób	368
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	Od 18 do 75 lat (mediana wieku = 60 lat)
Wcześniejsze/aktualne leczenie	Podawanie deksametazonu, klemastyny, ranitydyny i standardowych środków przeciwwymiotnych.
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	<p>W dniach 1,8,15,22,29 podanie dożylnie: 2 mg/mililitr/minutę karboplatyna i 50mg paklitakselu na m2 powierzchni ciała.</p> <p>Radioterapia: całkowita dawka promieniowania 41,4 Gy w 23 dawkach po 1,8; 5 dawek na tydzień od pierwszego dnia cyklu chemioterapii.</p> <p>Zabieg chirurgiczny: w grupie z radiochemioterapią (CH) w jak najkrótszym czasie po zakończeniu chemioterapii (w ciągu 4-6 tygodni).</p> <p>Pacjenci z grupy chirurgicznej (C) poddawano zabiegowi najszybciej po przydzieleniu do tej grupy. W obu grupach operacja przeprowadzana była wg jednego schematu.</p>
Komparator	Zabieg chirurgiczny
Okres obserwacji	W ciągu pierwszego roku po zakończeniu leczenia kontrola co 3 miesiące. W drugim roku kontrola co 6 miesięcy. Następnie raz w roku aż do 5 lat po leczeniu.
Wyniki	
<p>Większość pacjentów (275 z 366 [75%]) miało gruczolakoraka, 23% rak płaskonabłonkowy (84 z 366), 7-2%- komórki raka niezróżnicowanego (7 z 366, [2%]). W obu grupach średnia długość guza wynosiła 4 cm. Większość guzów zlokalizowane były w dystalnej części przełyku (211 z 366 pacjentów [58%]) i w obrębie połączenia żołądkowo-jelitowego (88/366 [24%])</p> <p>Łącznie 162 pacjentów (91%) otrzymało pełny tryb leczenia chemioterapeutycznego i 164 (92%) pełną dawkę radioterapii. Dwoch pacjentów otrzymało wyższą dawkę radioterapii (45,0 i 54,0 Gy). Najczęstszą przyczyną nie ukończenia pełnej chemioterapii była niewystarczająca liczba płytek krwi. Pozostałe inne działania toksyczne niehematologiczne stopnia 3 i 4 wystąpiły u mniej niż 13% pacjentów.</p> <p>U 12 z 171 pacjentów (7%) grupy CH zaobserwowano działanie hematotoksyczne 3 i 4 stopnia i gorączkę neutropeniczną (1 pacjent). Jedna osoba zmarła przed operacją chirurgiczną najprawdopodobniej na skutek perforacji przełyku połączonego z silnym krwawieniem. Najczęstsze nie hematologiczne efekty toksyczne to: anoreksja 5% i zmęczenie 3%.</p> <p>W grupie CH poddano zabiegowi chirurgicznemu 168 (94%) pacjentów, w grupie C 186 (99%) (P=0,01). Nie przeprowadzono zabiegu na wniosek pacjenta (2 pacjentów w grupie CH) lub w wyniku progresji choroby w trakcie leczenia (7 osób w grupie CH i 1 w C), rozpoznanie drugiego nowotworu (1 pacjent w grupie C) i śmierci pacjenta z powodu toksyczności chemioterapii (1 przypadek).</p> <p>Średni czas między zakończoną chemioterapią a zabiegiem chirurgicznym wyniósł 6,6 tygodnia (zakres 5,7 do 7,9). U 7 pacjentów z grupy CH nie można było przeprowadzić zabiegu chirurgicznego (4%) ze względu na nieoperacyjny charakter zmiany nowotworowej w porównaniu do 25 pacjentów z grupy C (13%; P=0,002).</p> <p>Nie zaobserwowano znaczących różnic w zakresie powikłań pomiędzy badanymi grupami.</p> <p>W obu grupach 4% pacjentów zmarło w szpitalu (P=0,7). W grupie CH zmarło 2% pacjentów w ciągu 30 dni po zabiegu chirurgicznym w porównaniu do 3% w grupie C (P=0,85).</p> <p>Całkowita resekcja guza R0 została zaobserwowana u 148 z 161 pacjentów (92%) w grupie RC w porównaniu do 111 z 161 (69%) pacjentów z grupy C (P<0,001). Całkowita patologiczna odpowiedź wystąpiła u 47 z 161 pacjentów (29%) w grupie RC. W grupie C całkowita patologiczna odpowiedź została zaobserwowana u 28 z 121 pacjentów z gruczolakorakiem (23%) w porównaniu do 18 z 37 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (49%) (p=0,008).</p> <p>W grupie CH średnio wycięto 15 węzłów chłonnych w porównaniu do grupy C – 18 (P=0,77). Jeden lub więcej węzłów chłonnych z wynikiem pozytywnym w próbce stwierdzono u 50 chorych (31%) w grupie CH w porównaniu do 120 pacjentów (75%) w grupie C (P<0,001).</p>	

Przeżywalność

Średni czas obserwacji dla pacjentów którzy przeżyli wynosi 45,4 miesiąca (zakres 25,5 do 80,9). Spośród 61 pacjentów z grupy CH którzy zmarli po zakończeniu leczenia 52 (85%) zmarło w wyniku nawrotu raka, 9 (15%) z innych przyczyn (2 – sepsa, 2 – niewydolność serca, 2 - niewydolność oddechowa, 1 – niewydolność nerek, 1 – drugi guz pierwotny, 1 - po operacji trwałej przetoki przełyku. Spośród 83 pacjentów grupy C 78 (94%) zmarło po zakończeniu okresu obserwacji 78 (94%) w wyniku nawrotu raka, 4 (5%) z innych przyczyn (2 – niewydolność serca, 1 – niewydolność oddechowa, 1 – zdarzenie zakrzepowo żyłne) 1 osoba zmarła z nieznanego przyczyny (P=0,14).

Średnie przeżycie wolne od choroby dla grupy CH nie została osiągnięta, dla grupy C wyniosła 24,2 miesiące (HR , 0,498 , 95% [CI] , 0,357 do 0,693 , p <0,001). Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem wykazała że średni całkowity czas przeżycia pacjentów wynosi 49,4 miesiące w grupie CH w porównaniu do 24 miesięcy w grupie C (P=0,003 log-rank test ; hazard ratio, 0.657; 95% CI, 0.495 to 0.871)

Ogólny wskaźnik przeżycia po 1, 2, 3, 5 lat wynosił odpowiednio 82%, 67%, 58% i 47% w grupie CH, w porównaniu do 70%, 50%, 44% i 34% w grupie C

Wnioski

Badanie wskazało na skuteczność leczenia chemioterapeutycznego wraz z leczeniem chirurgicznym. Przeżycie ogólne a także średnie przeżycie wolne od choroby w grupie CH jest dłuższe niż w grupie C. Leczenie CH wiąże się z niską częstotliwością występowania poważnych efektów toksycznych. Leczenie przedoperacyjne za pomocą radiochemioterapii skutkuje 34% mniejszym ryzykiem zgonu w trakcie 5 letniego okresu obserwacji(HR 0,657)

Chemioterapia przedoperacyjna poprawiła przeżywalność pacjentów z rakiem przełyku i rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego. Wysoka częstość występowania wydarzeń pooperacyjnych w obu badanych grupach nie prowadzi do zwiększonej śmiertelności pooperacyjnej która była niska i podobna w obu grupach. Całkowita remisja w guzach pierwotnych i węzłach chłonnych była lepsza w przypadku grupy z zastosowaną chemioradioterapią. Chemioradioterapia przedoperacyjna jest równie korzystna dla pacjentów z gruczolakorakiem jak i z rakiem płaskonabłonkowym. Radioterapia z równoczesną chemioterapią karboplatyna i paklitaksel jest bezpieczna i prowadzi do znaczącego wzrostu przeżycia u chorych na raka przełyku.

Ajani 2008

Celem badania była ocena skuteczności leczenia raka nieoperacyjnego w obrębie przełyku.

Głównym punktem końcowym było osiągnięcie 77,5% w 1-letnim okresie przeżycia (wyższy wynik w stosunku do 66% Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 9405). Pacjenci z nieoperacyjnym rakiem w obrębie przełyku losowo byli przydzielani do 2 grup:

- otrzymującej do indukcji fluorouracyl, cisplatynę i paklitaksel, a następnie fluorouracyl z paklitaksellem z 50,4 Gy promieniowania (ramię A)[fluorouracyl 700 mg/m²/24, od 1 do 5 dnia , cisplatyna 15 mg/m² w dniach 1do 5, i paklitaksel 200 mg/m² jako 24-godzinnym wlewie dnia 1. Podczas promieniowania pacjenci otrzymywali fluorouracyl 300 mg/m² w ciągłej infuzji przez 96 godzin (od poniedziałku rano, a kończąc w piątek podczas każdego z 5 tygodni radioterapii) i paklitaksel 50 mg/m² w ciągu 3godzin w poniedziałki gdy przeprowadzano radioterpię];
- indukcji paklitaksellem z cisplatyną, a następnie ten sam schemat chemioterapii z 50,4 Gy promieniowania (ramię B). [175 paklitaksel mg/m² przez 3 godziny, następnie cisplatyna 75 mg/m² w 1. dniu. Podczas promieniowania pacjenci przyjmowali cisplatynę 30 mg/m² w dniach 1, 8, 15, 22, 29, i 36 i paklitaksel 60 mg/m² w postaci ciągłego wlewu ponad 96 godzin w dniach 1, 8, 15, 22, 29, i 36].

Po zakończeniu leczenia pacjenci przechodzili kontrole co 4 miesiące w 1 roku, przez pozostałe dwa lata obserwacji dokonywano co 6 miesięcy i w późniejszym czasie raz w roku. Oceniano także bezpieczeństwo i przeżycie.

Łącznie 84 pacjentów zostało losowo przydzielonych (ramię A, n=41; Ramię B, n=43). Średnia czasu przeżycia wynosiła 28,7 miesięcy dla pacjentów w ramieniu A i 14,9 miesięcy dla pacjentów co nie

spełnia wytyczonego progu 77,5%. Dwuletnie przeżycie wynosiło 56% w ramieniu A i 37% dla ramienia B.

Często obserwowane zdarzenia niepożądane stopnia 3 (ramię A 54%, ramię B 43%) i 4 (ramię A 27%, ramię B 40%) toksyczności. Zgon związany z leczeniem wystąpił u 3% pacjentów w ramieniu A i 6% w ramieniu B.

Obie grupy badane charakteryzowały się wysoką zachorowalnością. W badaniu nie osiągnięto założonego progu 1-letniego przeżycia jako punktu końcowego.

W ciągu 1 roku, 76 % pacjentów w ramieniu A (terapii opartej na fluorouracylu) i 69 % pacjentów w ramieniu B (nie fluorouracyl) przeżyło. W 2 roku obserwacji przeżyło 56 % pacjentów w ramieniu A i 37 % chorych w ramieniu B. Średni czas przeżycia pacjentów wynosił 29 miesięcy (95% CI, od 18 miesięcy) w ramieniu A i 15 miesięcy (95% CI: 12 do 26 miesięcy) w ramieniu B. Średnia czasu przeżycia historyczne arm12 (50,4 Gy z fluorouracyl z cisplatyną w RTOG 9405) wynosił 19 miesięcy (95% CI, od 15 do 25 miesięcy). Ani w przypadku grupy A (P 0,103), ani grupy B (P 0,165) nie wykazano statystycznie istotnej poprawy przeżycia całkowitego w stosunku do ramienia 50,4 - Gy RTOG 9405.

Mediana czasu obserwacji wynosi 34 miesięcy dla 16 pacjentów z grupy A i 39 miesięcy dla ośmiu pacjentów żywych w ramieniu B.

Bezpieczeństwo

Toksyczność 3 stopnia wystąpiła u 54% pacjentów w ramieniu A i 40% pacjentów z ramienia B. Zaobserwowano 4 stopień toksyczności u 27% pacjentów ramienia A i 40% chorych z ramienia B. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 22% pacjentów z ramienia A i 17% z ramienia B. Wysoki stopień mielotoksyczności (3 i 4 stopień) wystąpił u 38 % w grupie A i 69% chorych w grupie B. Jedna osoba zmarła w ramieniu A i dwie w grupie B w następstwie podanego leczenia.

Wnioski: żadna z grup nie spełniła pierwszego punktu końcowego. W obu grupach zaobserwowano niedopuszczalny wysoki poziom zachorowalności. Obecnie trwają badania nad efektem równoczesnego stosowania czynnika biologicznego w radio i chemioterapii u pacjentów z rakiem przełyku. Dalsze badania powinny wyjaśnić molekularne i genetyczne podłoże raka przełyku w celu ulepszenia terapii indywidualnej.

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, 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 (8 pacjentów) 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 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 miesiący i 6 lokalnych nawrotów miało miejsce. Szacunkowa mediana DFS (disease free survival) wynosiła 16,2 miesiący, a szacunkowa mediana OS (overall survival) nie została osiągnięta. Szacowana średnia DFS dla pacjentów z ukończonym leczeniem wynosiła 23,13 miesiący 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 i raka przełyku napotykaną są trudności wynikające z rzadkości występowania wspomnianych chorób. Badania wskazują na zasadność stosowania paklitakselu w odpowiednich schematach leczenia.

7.2. Bezpieczeństwo

W badaniu Van Hagen 2012 do działań niepożądanych występujących u pacjentów poddanych chemioterapii z użyciem karboplatyny i paklitakselu w leczeniu raka przełyku zaobserwowano: (liczba pacjentów, w nawiasie podano % w stosunku do wszystkich leczonych podanym schematem): Jadłowstręt 51 (30%), Łysienie 25 (15%), Zaparcia 47 (27%), Biegunka 30 (18%), Perforacja przełyku 1 (1%), zapalenie Przełyku 32 (19%), Zmęczenie 115 (67%), Nudności 91 (53%), Efekty neurotoksyczne 25 (15%), Wymiotów, 43 (25%), Leukopenia 103 (60%), Neutropenia 16 (9%), Małopłytkowość 92 (54%).

W badaniu Ajani 2008 najczęstszym działaniem niepożądanym była mielotoksyczność (38% ramie A i 69% w ramieniu B), gorączka neutropeniczna u 22% w ramieniu A i 17% w ramieniu B.

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%).

Bezpieczeństwo paklitakselu na podstawie CHPL

Tabela 12 Bezpieczeństwo paklitakselu– CHPL

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nie znana
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

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nie znana
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
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

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

8. Podsumowanie

Przedmiot wniosku

W pismach z dnia 2.10.2013 i 15.10.2013r. , znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 i MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenia dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Paklitaksel w rozpoznaniu: (kod ICD – 10) C.60.9 i Paklitaksel w rozpoznaniu (kod ICD – 10) C.15.1

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 28.08.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13.

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 nowotworowych w naczyńkach chłonnych i krwionośnych.

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

Rak przełyku

Rozwój raka przełyku jest wieloetapowy. Pierwszym stadium jest wystąpienie hiperplazji komórek nabłonka, następnie dysplazji aż do wczesnego raka. Proces jest spowodowany zaburzeniami kontroli proliferacji i różnicowania a także apoptozy komórkowej (zaburzenia funkcji białek kodowanych przez geny supresorowe i onkogeny). Wczesne stadia raka przełyku przebiegają bezobjawowo i najczęściej są przypadkowo wykrywane w trakcie badań endoskopowych

Do czynników ryzyka zaliczamy: palenie papierosów, alkohol, częste spożywanie bardzo gorących napojów, otyłość, niski status społeczny, refluks żołądkowo – przełykowy, rak głowy i szyi w

wywiadzie, stan po radioterapii śródpiersia, achlazja, oparzenia substancjami żrącymi, zespół Plummera i Vinsona

Do najczęstszych objawów zaliczamy: dysfagia, spadek masy ciała, odynofagia, duszność, kaszel, chrypka, ból zamostkowy.

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

Leczenie zależy od stopnia zaawansowania choroby.

Skojarzone leczenie operacyjne z chemioterapią i radioterapią stosuje się u pacjentów z uleczalną chorobą podstawową bez dodatkowych obciążeń. Chorzy w gorszym stanie ogólnym kwalifikowani są do izolowanej resekcji przełyku która charakteryzuje się dużą śmiertelnością.

U osób niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego z powodu współistniejących schorzeń lub niewyrażających zgody na leczenie chirurgiczne i będących w dobrym stanie sprawności należy rozważyć zastosowanie radykalnej chemioradioterapii (CRTH).

Alternatywne technologie medyczne

Rak piersiowej części przełyku - „Nie można wskazać (w ramach chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z napromienianiem – schemat z udziałem karboplatyny i paklitakselu ma najsilniejsze uzasadnienie, a inne schematy są uważane za suboptymalne.”

Rak prącia - „Leczenie wstępne powinno obejmować paklitaksel (porównywanie z innymi metodami chemioterapii nie jest uzasadnione).

Efektywność kliniczna

Odnaleziono 2 badania dla wskazania rak przełyku i 2 badanie kliniczne dotyczące stosowania paklitakselu w raku prącia.

W badaniu van Hagen 2012 przeprowadzono randomizowane badanie na łącznej liczbie 368 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem przełyku w obrębie przełyku. Badanie dotyczyło ocenę skuteczności leczenia paklitakselem, karboplatyną i radioterpią po leczeniu operacyjnym. Średni czas między zakończoną chemioterapią a zabiegiem chirurgicznym wyniósł 6,6 tygodnia (zakres 5,7 do 7,9). Nie zaobserwowano znaczących różnic w zakresie powikłań pomiędzy badanymi grupami.

Całkowita resekcja guza R0 została zaobserwowana u 148 z 161 pacjentów (92%) w grupie RC w porównaniu do 111 z 161 (69%) pacjentów z grupy C ($P < 0,001$). Całkowita patologiczna odpowiedź wystąpiła u 47 z 161 pacjentów (29%) w grupie RC. W grupie C całkowita patologiczna odpowiedź została zaobserwowana u 28 z 121 pacjentów z gruczolakorakiem (23%) w porównaniu do 18 z 37 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (49%) ($p = 0,008$).

Średni czas obserwacji dla pacjentów którzy przeżyli wynosi 45,4 miesiąca (zakres 25,5 do 80,9). Spośród 61 pacjentów z grupy CH którzy zmarli po zakończeniu leczenia 52 (85%) zmarło w wyniku nawrotu raka, 9 (15%) z innych przyczyn (2 – sepsa, 2 – niewydolność serca, 2 - niewydolność oddechowa, 1 – niewydolność nerek, 1 – drugi guz pierwotny, 1 - po operacji trwałej przetoki przełyku. Spośród 83 pacjentów grupy C 78 (94%) zmarło po zakończeniu okresu obserwacji 78 (94%) w wyniku nawrotu raka, 4 (5%) z innych przyczyn (2 – niewydolność serca, 1 – niewydolność oddechowa, 1 – zdarzenie zakrzepowo żylne) 1 osoba zmarła z nieznaną przyczyną ($P = 0,14$).

Średnie przeżycie wolne od choroby dla grupy CH nie została osiągnięta, dla grupy C wyniosła 24,2 miesiące (HR, 0,498, 95% [CI], 0,357 do 0,693, $p < 0,001$). Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem wykazała że średni całkowity czas przeżycia pacjentów wynosi 49,4 miesiące w grupie

CH w porównaniu do 24 miesięcy w grupie C (P=0,003 log-rank test; hazard ratio, 0.657; 95% CI, 0.495 to 0.871)

Ogólny wskaźnik przeżycia po 1, 2, 3, 5 lat wynosił odpowiednio 82%, 67%, 58% i 47% w grupie CH, w porównaniu do 70%, 50%, 44% i 34% w grupie C.

Badanie Ajani 2008 stosowano 2 schematy w leczeniu raka przełyku, gdzie w obu podawano paklitaksel i cisplatynę z lub bez fluorouracylu. W obu grupach zaobserwowano niedopuszczalny wysoki poziom zachorowalności i nie osiągnięto głównego punktu końcowego.

Badania kliniczne raka prącia Di Lorenzo 2011 i Noronha 2012 miały na celu ocene skuteczności i bezpieczeństwa stosowania paklitakselu. W obu badaniach opisywano wielośrodkowe, jednoramienne badanie 2 fazy. Wnioski z obu badań wskazują na bezpieczeństwo i skuteczność leczenia uzupełniającego z zastosowaniem paklitakselu. Zwrócono także uwagę na trudność przeprowadzenia badań nad tym typem raka ze względu na niską częstotliwość występowania.

W badaniach klinicznych obejmujących stosowanie chemioradioterapii w leczeniu raka prącia i stosowanie paklitakselu w leczeniu raka przełyku napotykanne są trudności wynikające z rzadkości występowania wspomnianych chorób. Badania wskazują na zasadność stosowania chemioradioterapii w piersiowej części przełyku. Zastosowanie chemioradioterapii pozwala uniknąć leczenia chirurgicznego co przekłada się na jakość życia pacjentów.

Wyniki badań stosowania paklitakselu w raku prącia wskazują na możliwość zmniejszenia liczby przerzutów do węzłów lokalnych chłonnych.

Paklitaksel jest umiarkowanie aktywny i dobrze tolerowany.

Oceniane wskazania charakteryzują się rzadkością występowania, brak jest również wiarygodnych wysokiej jakości badań klinicznych pozwalających wnioskować o skuteczności paklitakselu w piersiowej części przełyku i raku prącia.

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

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), tyśnienie, 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).

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 i 3 rekomendacje odnoszące się do leczenia piersiowej części przełyku.

Wśród znalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia raka prącia 2 są z USA (Penile Cancer Treatment PDQ Health Professional Version i NCCN 2014) i pozostałe 5 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 paklitakselem. W pozostałych przypadkach Paklitaksel stosowany jest w schematach z innymi lekami.

Odnaleziono 3 rekomendacje we wskazaniu rak przełyku: dwie rekomendacje europejskie (POU 2011, ESMO 2013) i jedna z USA (NCCN 2013). W POU 2011 nie podano z nazwy paklitakselu w schematach leczenia. Pozostałe rekomendacje podają stosowanie paklitakselu w obrębie schematów leczenia 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 latach 2012 udzielono 2 zgody (4 wnioski) na leczenie we wskazaniu C60.9 na kwotę 19 300,32zł. We wskazaniu C15.1 w latach 2012 i I półroczu 2013 r. udzielono po jednej zgodzie na kwotę odpowiednio 11 411,28zł i 4 729,68zł.

Dodatkowe uwagi

Zdaniem eksperta finansowanie paklitakselu stosowanego u chorych na płaskonabłonkowego raka prącia jest uzasadnione jedynie w przypadku chemioterapii o założeniu wstępnym przed planowanym leczeniem chirurgicznym. Finansowanie paklitakselu stosowanego u chorych na płaskonabłonkowego raka środkowej części przełyku jest uzasadnione jedynie dla kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem chirurgicznego leczenia.

9. Piśmiennictwo

Ajani 2008	Jaffer A. Ajani, Kathryn Winter, Ritsuko Komaki, David P. Kelsen, Bruce D. Minsky, Zhongxing Liao, Jeffrey Bradley, Mitchel Fromm, David Hornback, and Christopher G. Willett “Phase II Randomized Trial of Two Nonoperative Regimens of Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiation in Patients With Localized Carcinoma of the Esophagus: RTOG 0113” J Clin Oncol 26:4551-4556. © 2008 by American Society of Clinical Oncology
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 (2 0 1 0) 1 0 0 2 – 1 0 1 2 doi:10.1016/j.eururo.2010.01.039
ESMO 2013	M. Stahl1, C. Mariette2, K. Haustermans3,4, A. Cervantes5 & D. Arnold6, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Annals of Oncology “Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” 24 (Supplement 6): vi51–vi56, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt342
ESMO 2013 Penile cancer	Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† H. Van Poppel1, N. A. Watkin2, S. Osanto3, L. Moonen4, A. Horwich5 & V. Kataja6, 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 Cartenic, 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 2013	NCCN Guidelines Version 2.2013 Table of Contents Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi115–vi124, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt286Published online 23 August 2013
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 a	„Nowotwory układu moczowo – pęciowego” redakcja: Andrzej Stelmach, Piotr Potemski Polska Unia Onkologii 2011
POU 2011 b	„ Nowotwory układu pokarmowego Redakcja:Piotr Potemski, Wojciech Polkowski 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
Van Hagen 2012	Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer P. van Hagen, .C.C.M. Hulshof, J.J.B. van Lanschot, E.W. Steyerberg, M.I. van Berge Henegouwen, B.P.L. Wijnhoven, D.J. Richel, G.A.P. Nieuwenhuijzen, G.A.P. Hospers, J.J. Bonenkamp, M.A. Cuesta, R.J.B. Blaisse, O.R.C. Busch, F.J.W. ten Kate, G.-J. Creemers, C.J.A. Punt, J.T.M. Plukker, H.M.W. Verheul, E.J. Spillenaar Bilgen, H. van Dekken, M.J.C. van der Sangen, T. Rozema, K. Biermann, J.C. Beukema, A.H.M. Piet, C.M. van Rij, J.G. Reinders, H.W. Tilanus, and A. van der Gaast, for the CROSS Group* N Engl J Med 2012;366:2074-84.
PDQ 2013	Penile Cancer Treatment (PDQ®) Health Professional Version Last Update: February 21, 2013.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032543/