



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”

*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.*

**Uzasadnienie**

*Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu u chorych na raka przełyku została udokumentowana przez kilka badań klinicznych. W przypadku raka przełyku stosowanie paklitakselu znajduje uzasadnienie w przedoperacyjnej radiochemioterapii (paklitaksel w skojarzeniu z karboplatyną). Jednocześnie, charakterystyka produktu leczniczego paklitaksel nie obejmuje powyższego wskazania, co uzasadnia realizację omawianego świadczenia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie MZ z 2.10.2013 r. pismo znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13, dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: „podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C 15.1”. Kod C 15.1 oznacza nowotwór złośliwy piersiowej części przełyku.

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.).

**Problem zdrowotny**

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

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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).



## Alternatywne technologie medyczne

Brak technologii alternatywnych.

### Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Zlecenia dotyczące podawania paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C 15.1 (nowotwór złośliwy piersiowej części przełyku) oraz w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C 60.9 (nowotwór złośliwy przełyka, nieokreślony) oceniane były wspólnie.

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

W randomizowanym badaniu van Hagen 2012 włączono 368 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem przełyku w obrębie przełyku. Badanie dotyczyło oceny skuteczności leczenia paklitakselem, karboplatiną i radioterapią 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 (chemioradioterapii z zabiegiem chirurgicznym) RC w porównaniu do 111 z 161 (69%) pacjentów z grupy z samym zabiegiem chirurgicznym (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 - 80,9). Spośród 61 pacjentów z grupy z radiochemioterapią (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 nieznanego 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 - 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 ( $P = 0,003$ ;  $HR = 0,657$ ; 95% CI: 0,495 - 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.

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

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

Wyniki badań stosowania paklitakselu w raku przełyka 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 przełyka.

Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących stosowania paklitakselu w monoterapii we wnioskowanych wskazaniach. Wszystkie doniesienia traktują o stosowaniu paklitakselu w terapiach wielolekowych.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zalicza się: zakażenia (głównie zakażenia układu moczowego oraz górnych dróg oddechowych) włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci, zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, krwawienie, łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka) 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 wynacznienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry).

Wnioski z badań klinicznych potwierdzają informacje zawarte w ChPL.

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

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 C 15.1 w latach 2012 i I półroczu 2013 r. udzielono po jednej zgodzie na kwotę odpowiednio 11 411,28zł i 4 729,68zł.

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

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 (PUO 2011, ESMO 2013) i jedna z USA (NCCN 2013). W PUO 2011 nie odnosi się do stosowania paklitakselu w schematach leczenia w przedmiotowych wskazaniach. Pozostałe rekomendacje podają stosowanie paklitakselu w obrębie schematów leczenia z innymi lekami.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla powyższych wskazań.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

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.

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

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

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-BP-431-11/2013, Paklitaxel w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy - piersiowa część przełyku (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, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.