



Rekomendacja nr 102/2014

z dnia 28 marca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie paklitakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C33 i C51.8, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

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 ocenianej technologii w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy tchawicy oraz nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych terapii obejmującej podanie paklitakselu we wskazaniach określonych kodami ICD-10; C33 (nowotwór złośliwy tchawicy), C51.8 (nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu).

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy tchawicy

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

Symptomy pierwotnych nowotworów tchawicy to: niedrożność górnych dróg oddechowych (duszność, świszczący oddech, świst krtaniowy), owrzodzenia i podrażnienia błon śluzowych (kaszel,



krwiopłucie), inwazja i/lub bezpośrednie zaangażowanie struktur ciągłych (nawracające porażenie nerwów i zaburzenia potykania).

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

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

Nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu

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

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

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

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

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

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

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Paklitaksel jest lekiem o działaniu antymitotycznym, który wspomaga powstawanie mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje je przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubuli, niezbędnej dla zasadniczych funkcji interfazy i podziału mitotycznego komórki. Ponadto paklitaksel powoduje tworzenie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli przez cały cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubuli w trakcie mitozy.

Alternatywna technologia medyczna

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

Odnalezione rekomendacje kliniczne (Alberta Health Services 2013, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013) dotyczące leczenia nowotworów sromu jako substancje wykorzystywane w chemioterapii wymieniają: cisplatynę, 5-fluorouracyl i mitomycynę C.

Skuteczność kliniczna

Nowotwór złośliwy tchawicy

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

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

Nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu

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

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

W opisie przypadku Hanawa 2011 70 letnia pacjentka z EMPD okolic sromu po 5 tygodniach leczenia trastuzumabem nie zaobserwowano odpowiedzi. Po 4 tygodniach od dołączenia do terapii paklitakselu zaraportowano po 4 tygodniach od dołączenia do CTH paklitakselu odnotowano ustąpienie zmian ziarniniakowatych w obrębie sromu. CT wykazało regresję przerzutów do węzłów chłonnych.

Po 6 cyklach wstrzymano terapię ze względu na wystąpienie neutrofilowej leukopenii 3 stopnia. 12.2009 wystąpił obrzęk lewej nogi, a CT wykazało powiększenie lewego pachwinowego węzła chłonnego. Od tamtego czasu pacjentka jest leczona RTH.

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

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

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

Na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych leków zawierających w swoim składzie paklitaksel do najczęściej występujących działań niepożądanych zalicza się: zakażenia (głównie zakażenia układu moczowego oraz górnych dróg oddechowych) włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci, zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, krwawienie, łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka), neurotoksyczność (głównie: neuropatia obwodowa), niedociśnienie tętnicze, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych, łysienie, ból stawów i mięśni, reakcje

w miejscu podania (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w sporadycznych przypadkach wynaczynienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry).

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

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

Czas trwania terapii w badaniu Witteveen 2009 wynosił ok. 3,5 miesiąca (4 cykle co 21 dni każdy), natomiast mediana follow-up wynosiła 28 miesięcy. Ze względu na brak dokładnych informacji jak długo prowadzono obserwację u poszczególnych pacjentów, przyjęto założenie, że horyzont czasowy obejmuje *follow-up* tj. okres 28 miesięcy. W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie medycznych obejmujące jedynie koszty leków. Nie zidentyfikowano w analizie kosztów bezpośrednich niemedyceńskich, a także nie uwzględniono: kosztów pośrednich (kosztów utraconej produktywności), kosztów nieróżniących (kosztów terapii objawowej i zachowawczej oraz kosztów związanych z terapią cisplatiną i radioterapią). Na podstawie analizy kosztów-konsekwencji koszt terapii 1 pacjenta wyniósł 1954,68 PLN. Punkty końcowe w badaniu na podstawie, którego przeprowadzona była analiza to: mediana PFS - 2,6 miesiąca, PFS po 1 roku 10,3%, współczynnik 1 rocznego OS – 30,6%.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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

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

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

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10.01.2014r. (znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie paklitakselu

w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C33; C51.8, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po

uzyskaniu Stanowiska Rady 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

Piśmiennictwo

1. 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
2. Raport Nr: AOTM-BP-431-3/2014. Paklitaksel we wskazaniu: nowotwór złośliwy tchawicy (C33) nowotwór złośliwy przekraczający granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu (C51.8). Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.