



## **Rekomendacja nr 164/2014**

**z dnia 30 czerwca 2014 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

### **w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C60, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C60 (nowotwór złośliwy prącia), rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że u chorych na płaskonabłonkowego raka prącia, w przypadkach zaawansowanych stadiów choroby, paklitaksel może być stosowany, jako składnik chemioterapii wielolekowej.

Nowotwór złośliwy prącia charakteryzuje się rzadkością występowania. Odnalezione jednoramienne badania kliniczne II fazy dotyczą stosowania paklitakselu tylko w ramach terapii wielolekowych, nie odnaleziono doniesień o stosowaniu rozpatrywanej technologii w monoterapii.

Wyniki odnalezionych badań, rekomendacje kliniczne, a także opinie ekspertów pozwalają wnioskować, że w przypadku chorych na raka prącia chemioterapia z udziałem paklitakselu może być stosowana w leczeniu wstępnym przed planowaną resekcją zmian pierwotnie nieoperacyjnych oraz w leczeniu paliatywnym w stadium uogólnienia.

W opinii Prezesa Agencji zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego paklitaksel, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.

#### **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie paklitakselu we wskazaniu ICD-10 C60 – nowotwór złośliwy prącia, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz.U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).



## Problem zdrowotny

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. Czynniki 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 ramach chemioterapii można zastosować terapię uzupełniającą chemioterapię (CTH) po usunięciu przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych z zastosowaniem winkrystyny, bleomycyny i metotreksatu (schemat VBM). Zastosowanie CTH uzupełniającej (zawierającej cisplatynę i fluorouracyl i paklitaksel) pozwoliło uzyskać jeszcze lepsze efekty kliniczne przy mniejszej toksyczności.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Paklitaksel jest lekiem należącym do grupy taksanów. Wykazuje działanie antagonistyczne wobec mikrotubul, sprzyja powstawaniu mikrotubul tubuliny i stabilizuje mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubul, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z interfazą i podziałem mitotycznym. Paklitaksel dodatkowo powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubul w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy (ChPL).

Paklitaksel jest zarejestrowany i refundowany we wskazaniach:

- rak jajnika – jako chemioterapia I rzutu po laparotomii, w leczeniu II rzutu po niepowodzeniu leczenia schematami z platyną;
- rak piersi – w ramach leczenia adjuwantowego po terapii antracykliną i cyklofosfamidem;
- zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów nie kwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego i/lub radioterapii;
- mięsaki Kaposiego w przebiegu AIDS – stosowanie po nieskutecznym leczeniu antracykliną liposomalną.

## Alternatywna technologia medyczna

Nie można wskazać alternatywnej technologii. Leczenie wstępne powinno obejmować paklitaksel. Porównywanie z innymi metodami chemioterapii nie jest uzasadnione.

## Skuteczność kliniczna

W ramach przeglądu systematycznego baz danych nie odnaleziono przeglądów systematycznych. Odnaleziono 2 jednoramienne badania kliniczne II fazy dotyczące stosowania paklitakselu w raku prącia. **Di Lorenzo 2011** – Średni czas przeżycia wynosił 11 tyg. (95% [CI], 7-30); mediana całkowitego czasu przeżycia 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 (25 osób), co związane jest z rzadkością występowania choroby. We wnioskach stwierdzono, że paklitaksel jest średnio aktywny i dobrze tolerowany przez pacjentów.

**Noronha 2012** - Średni czas obserwacji wynosił 15,33 miesiący i 6 lokalnych nawrotów miało miejsce. Szacunkowa mediana przez życia wolnego od choroby wynosiła 16,2 miesiący, a szacunkowa mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta. Szacowana średnia przeżycia wolnego

od choroby dla pacjentów z ukończonym leczeniem wynosiła 23,13 miesięcy wobec 2,16 miesiąca dla pacjentów, u których nie zakończono leczenia ( $p = 0,0001$ ). Autorzy badania podsumowali, że platyna i paklitaksel w równoczesnej chemioterapii okazały się bezpiecznym i skutecznym schematem leczenia uzupełniającego.

Badania kliniczne raka prącia Di Lorenzo 2011 i Noronha 2012 miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania paklitakselu. Wnioski z obu badań wskazują na bezpieczeństwo i skuteczność leczenia z zastosowaniem paklitakselu. Zwrócono uwagę na trudność przeprowadzenia badań nad tym typem raka ze względu na niską częstość występowania.

Wyniki badań wskazują, że paklitaksel jest umiarkowanie aktywny i dobrze tolerowany. Potrzebne są dalsze badania, które mogą ocenić kombinację paklitakselu z innymi czynnikami dla potwierdzenia uzyskanych wyników. Wyniki badań stosowania paklitakselu w raku prącia wskazują na możliwość zmniejszenia liczby przerzutów do lokalnych węzłów chłonnych.

W badaniach klinicznych obejmujących zastosowanie paklitakselu w leczeniu raka prącia napotykaną są trudności wynikające z rzadkości występowania. Badania wskazują na zasadność stosowania paklitakselu w odpowiednich schematach leczenia. Oceniane wskazania charakteryzują się rzadkością występowania, brak jest również wiarygodnych wysokiej jakości badań klinicznych pozwalających wnioskować o skuteczności paklitakselu w raku prącia.

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

### **Bezpieczeństwo stosowania**

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 ze strony układu immunologicznego (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka), 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 wynaczynienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry).

W badaniu 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%).

W badaniu Noronha (2012) przerwanie leczenia wynikało z powodów logistycznych u 6 pacjentów (85,7%) i z powodu skutków ubocznych u jednego pacjenta. Leczenie było dobrze tolerowane, zaobserwowano 1 przypadek toksyczności gastrycznej stopnia 3-4, toksyczności neurologicznej stopnia 3. Zaobserwowano także toksyczność 5 stopnia neutropenia u jednego pacjenta (14,3%).

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

Zdaniem eksperta rocznie w Polsce na raka prącia zapada około 230 osób rocznie w tym około u 60 pacjentów można zastosować chemioterapię z udziałem paklitakselu.

Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów oszacowano koszty stosowania paklitakselu. W wariancie podstawowym (93 pacjentów) przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania paklitakselu z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów wyniósłby ok. 136 tys. PLN (130 tys. PLN – 148 tys. PLN).

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych zamieszczonych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dla raka prącia. Wśród znalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia raka prącia 2 są z USA (Penile Cancer Treatment PDQ Health Professional Version i National Comprehensive Cancer Network 2014) i pozostałe 4 z Europy (Polska Unia Onkologii 2011; The European Association of Urology Penile Cancer Guidelines 2009; UK Guidance Document Coleman 2011; European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines 2013). W dwóch rekomendacjach EAU 2009 i PDQ wskazano możliwości leczenia paklitakselem. Pozostałe rekomendacje podają stosowanie paklitakselu w obrębie schematów leczenia z innymi lekami.

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych paklitakselu we wskazaniu ICD-10 C60.9 – nowotwór złośliwy prącia, nie określone.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.05.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLa-460-19199-112/DJ/14), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C.60 - rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 201/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie paklitakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C60, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 201/2013 z dnia 30 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie paklitakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C60, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej Raport Nr: AOTM-BP-431-19/2014 Paklitaksel w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C60