



## Rekomendacja nr 32/2011

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r.

#### **w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum\*” w II linii leczenia**

**Prezes Agencji rekomenduje** zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” w II linii leczenia poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem<sup>1</sup> Rady Konsultacyjnej uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” w drugiej linii leczenia poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.

Docetaxel jest skuteczny w leczeniu II linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Również wnioski z analizy kosztowej leku wskazują na zasadność utrzymania finansowania tego świadczenia ze środków publicznych. Kluczowe organizacje onkologiczne zalecają stosowanie docetaxelu w terapii, jest on również finansowany w wielu krajach. Ze względu na konieczność monitorowania działań niepożądanych oraz na znaczne wydatki z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia związane ze stosowaniem leku, substancja czynna powinna zostać przeniesiona do programu zdrowotnego.

#### **Problem zdrowotny**

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Wyróżnia się 4 podstawowe typy histologiczne, stanowiące około 95% wszystkich raków płuca – drobnokomórkowy (DRP, ok. 15%) i rak niedrobnokomórkowy (NDRP), w którym wyróżniany jest rak płaskonabłonkowy (ok. 30%), oraz rak niepłaskonabłonkowy, w tym: rak gruczołowy (ok. 40% wszystkich przypadków raka płuca) i rak wielkokomórkowy (ok. 10% wszystkich przypadków raka płuca).<sup>2</sup>

Podstawową cechą różnicującą nowotwory drobno- i niedrobnokomórkowe jest podatność na chemioterapię. Raki niedrobnokomórkowe należą do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości, leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia i radioterapia. Rak drobnokomórkowy charakteryzuje się natomiast szczególnie szybkim wzrostem, skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów oraz znaczną podatnością na chemioterapię, która stanowi podstawową metodę leczenia tego nowotworu.<sup>2</sup>

\*dotyczy leku oryginalnego i wszystkich leków odtwórczych



Określenie zaawansowania raka płuca obejmuje ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N), narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M) z wykorzystaniem skali TNM-UICC (International Union Against Cancer; UICC 2009).<sup>2</sup>

U chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu, w zależności od stopnia zaawansowania, prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia wynosi 20-70%, a najczęstszą formą niepowodzenia, niezależnie od stopnia zaawansowania, jest rozsiew nowotworu.<sup>2</sup>

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy przede wszystkim od narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego, a także niektórych fizycznych i chemicznych czynników środowiskowych (metale radioaktywne i gazowe produkty ich rozpadu, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe) oraz czynników genetycznych.<sup>2</sup>

Dotychczasowe próby stosowania badań przesiewowych lub farmakologicznego zapobiegania w celu zmniejszenia umieralności z powodu raka płuca okazały się nieskuteczne, przy czym kontynuowane są perspektywne badania z wykorzystaniem niskodawkowej tomografii komputerowej. W związku z tym zasadnicze znaczenie ma pierwotna profilaktyka, która polega na całkowitej eliminacji narażenia na działanie składników dymu tytoniowego.<sup>2</sup>

Eksperti oszacowali populację do stosowania docetakselu w ramach II linii NDRP w stadium zaawansowanym (nowotwór uogólniony lub miejscowo zaawansowany poza możliwościami doszczętnego leczenia) na około 800 osób (była to wartość oszacowana we własnym zakresie na podstawie częstości występowania nowotworu oraz innych demograficzno-klinicznych czynników), w przypadku stosowania docetakselu w ramach drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania miejscowego lub rozsiewu oszacowano liczbę chorych z tymi wskazaniami na około 1000 (na podstawie częstości występowania NDRP) lub na 2-3 tysiące chorych NDRP rocznie (wszystkie typy histologiczne) w II linii leczenia. Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2008 było około 11 tys. chorych na NDRP. Faktyczna liczba osób z NDRP może być większa, gdyż u ok. 1/3 pacjentów nie wpisano w karcie zgłoszenia nowotworu typu morfologicznego. Zakładając, że częstość występowaniu NDRP i DRP wśród nieokreślonych typów histologicznych jest podobna jak u tych pacjentów, u których określono typ morfologiczny, można szacować, że ok. 15 000 zachorowań na raka płuca to zachorowania na NDRP, ok. 3 800 to zachorowania na DRP i ok. 30 to zachorowania na mięsaki. Podmiot odpowiedzialny oszacował liczbę leczonych z rozpoznaniem C34 na ponad ■ na rok 2014, a chorych przyjmujących docetaksel na ■ osób. Według danych DGL NFZ w roku 2009 pacjentów chorych na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca było ponad ■ osób.<sup>2</sup>

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętniej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II, IIIA wynosi odpowiednio 50-70%, 30-50% i 10-30%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.<sup>2</sup>

Nowotwory płuca są najczęstszym nowotworem u mężczyzn w Polsce powodując 1/3 zgonów nowotworowych. W 2008 roku liczba zgonów z powodu raka płuca w Polsce wynosiła blisko 17 000 dla mężczyzn i ponad 5 600 dla kobiet. Nowotwory płuca w latach 2007 i 2008 stały się najczęstszą przyczyną zgonu u kobiet (około 14% zgonów). Nowotwory płuca występują około 3-4 razy częściej w populacji mężczyzn. Zachorowalność i umieralność z powodu raka płuca jest silnie skorelowana z wiekiem – największe zagrożenie tym nowotworem występuje w najstarszej grupie wieku obu płci. Nowotwory płuca są bardzo rzadkim schorzeniem przed 45 rokiem życia (około 1% zachorowań i zgonów u obu płci). U mężczyzn około 40% zachorowań i zgonów przypada na grupę wieku 45-64 lata, około 50-60% zachorowań i zgonów występuje w najstarszej grupie wieku. U kobiet ponad 50% zachorowań występuje w średnim wieku (44% zgonów).<sup>2</sup>

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym może prowadzić do wydłużenia czasu przeżycia oraz poprawy jakości życia.<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc jest zależne od stopnia zaawansowania nowotworu, ale także od wydolności poszczególnych narządów i stanu ogólnego pacjenta. Metodą z wyboru jest leczenie chirurgiczne w uzasadnionych przypadkach kojarzone z innymi metodami leczenia takimi jak radio- lub chemio- terapia przed- lub pooperacyjna. Do leczenia operacyjnego kwalifikują się pacjenci w stopniu I i II zaawansowania klinicznego, u których w przeprowadzonej czynnościowej ocenie układu oddechowego i badaniu układu sercowo-naczyniowego nie stwierdzono przeciwwskazań.<sup>2</sup>

Leczenie chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym NDRP oparte jest przede wszystkim na skojarzonej radio- i chemio-terapii, a w przypadkach zmian zaawansowanych miejscowo obejmuje stosowanie tzw. metod wewnątrzskrzelowych.<sup>2</sup>

Chemioterapia II linii może być rozważana u chorych na zaawansowanego NDRP, którzy pod wpływem pierwszorazowego leczenia uzyskali obiektywną odpowiedź trwająca co najmniej 3 miesiące. Ze względu na paliatywny charakter, chemioterapia II linii jest uzasadniona wyłącznie u chorych w dobrym stanie ogólnym i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia. W leczeniu II linii można zastosować docetaksel lub pemetreksed, natomiast nie ma uzasadnienia stosowania innych leków. W doborze chemioterapii można uwzględnić typ histologiczny NDRP (pemetreksed (PEM) – rak niepłaskonabłonkowy, docetaksel (DOC) – rak płaskonabłonkowy). U chorych z progresją nowotworu po wcześniejszej indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii stosowanej z radykalną intencją, można rozważyć zastosowanie standardowych schematów dwulejkowych zawierających cisplatynę. Nie zaleca się stosowania III linii leczenia.<sup>2</sup>

Polskie Towarzystwo Onkologiczne 2010: na podstawie przeglądu systematycznego stwierdzono, iż u pacjentów, u których wcześniej zastosowano chemioterapię z udziałem pochodnych platyny, udowodnioną skuteczność wykazują DOC lub PEM. Przy czym, podkreślono, iż zastosowanie wielolekowej chemioterapii zamiast monoterapii jest nieuzasadnione. Ze względu na paliatywny charakter, chemioterapia II linii jest uzasadniona wyłącznie u chorych w dobrym stanie ogólnym i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia (u pacjentów w dobrym stanie ogólnej sprawności, z mniejszą masą nowotworu i dłuższym niż 3 miesiące czasem od zakończenia chemioterapii I linii do wystąpienia progresji). Należy zwrócić, uwagę, iż przegląd systematyczny obejmował doniesienia naukowe z okresu 1996-2005. Wątpliwości budzi określenie daty badań włączonych do przeglądu, można mieć zastrzeżenia, dotyczące aktualności przeglądu.<sup>2</sup>

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2009: monoterapia drugiej linii z wykorzystaniem DOC lub PEM stanowi jedną z możliwości leczenia prowadząc do uzyskania okresowego ustąpienia dolegliwości oraz wydłużenia życia w porównaniu z przeżyciem osiąganym w następstwie stosowania wyłącznie aktywnego leczenia objawowego. Przy czym, w związku z przeprowadzeniem kilku badań z losowym doбором chorych i uzyskaniem powtarzalnych wyników (mediana czasu przeżycia całkowitego w granicach 5,7–7,9 miesiąca) w większym stopniu uzasadnione jest zastosowanie DOC. Wymagany jest zadowalający stan ogólny, brak utrwalonych powikłań po I linii. Zaleca się zastosowanie 2-3 cykli, a w sytuacjach wyjątkowych 4-6 cykli. Podkreślono, iż „najlepsze leczenie objawowe” jest nadal wartościową metodą postępowania w leczeniu chorych z upośledzoną sprawnością.<sup>2</sup>

Polska Unia Onkologii 2009: u wybranych chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej, która dała obiektywną odpowiedź, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii (ponowne zastosowanie pierwotnego schematu, DOC, PEM lub ERL). Leczenie to dotyczy wyłącznie chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszego leczenia. Stosowanie PEM w ramach drugiej linii leczenia może dotyczyć chorych na nowotwór o histologii innej niż raka płaskonabłonkowego. Do zastosowania u wybranych chorych z progresją po

wcześniejszej chemioterapii paliatywnej, która dała obiektywną odpowiedź wymagany jest dobry stan sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszego leczenia.<sup>2</sup>

Zgodnie z „Uaktualnionymi zaleceniami dotyczącymi systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej” w ramach II linii leczenia można zastosować docetaksel lub pemetreksed. W doborze chemioterapii można uwzględnić typ histologiczny NDRP (pemetreksed – rak niepłaskonabłonkowy, docetaksel – rak płaskonabłonkowy). U części chorych tj. z progresją nowotworu po wcześniejszej indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii stosowanej z radykalną intencją, można rozważyć zastosowanie standardowych schematów dwulekowych zawierających cisplatynę. Dodatkowo eksperci jako komparator wskazali erlotynib w przypadku obecności czynników predykcyjnych (mutacja, amplifikacja) i tylko w raku niepłaskonabłonkowym. Zgodnie z wyżej przytaczanymi zaleceniami w przypadku mutacji genu EGFR leczenie IKT zarówno w I jak i II linii wydaje się skuteczniejsze od chemioterapii. Rola IKT u chorych bez mutacji lub zwiększonej liczby kopii EGFR w komórkach nowotworu jest wątpliwa.<sup>2</sup>

### Opis wnioskowanego świadczenia

Docetaksel to lek z grupy taksanów. Pod względem chemicznym jest półsyntetyczną pochodną substancji otrzymywanej z igieł cisu pospolitego (*Taxus baccata*). Działa przeciwnowotworowo przez pobudzanie łączenia białka tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu. Docetaksel przerywa sieć mikrotubuli, która jest niezbędna w komórce w fazie mitozy i interfazy.<sup>2</sup>

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną docetaksel zarejestrowane są w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii, a docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną – w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.<sup>3</sup>

Ponadto, produkty lecznicze zawierające substancję czynną docetaksel (Taxotere®, Docetaxel Winthrop®, Docetaxel Teva®, Docefrez®) zarejestrowane są również<sup>4</sup>:

- w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych; preparat Docefrez dodatkowo w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych;
- w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu;
- w monoterapii – w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych (wcześniejsze leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący);
- w połączeniu z trastuzumabem - leczenie raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów;
- w skojarzeniu z kapecytabiną - leczenie pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii (wcześniejsze leczenie powinno zawierać antracykliny);
- w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem - leczenie pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami;
- w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem - leczenie gruczolaka żołądka z przerzutami, w tym gruczolaka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali

wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów;

- w połączeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem - leczenie indukcyjne pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

Wskazanie Ministra Zdrowia dotyczy leczenia pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum w II linii leczenia. W późniejszej korespondencji z MZ włączyło również inne produkty lecznicze zawierające substancje czynną docetaksel.<sup>2</sup>

Substancja czynna docetaksel jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce i dostępna z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Koszt finansowania w ramach Katalogu Substancji czynnych na rok 2010 wyniósł ponad ■ mln PLN.<sup>2</sup>

Proponowany terapeutyczny program zdrowotny „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” obejmuje finansowanie docetakselu tylko w jednym zarejestrowanym wskazaniu, a mianowicie w leczeniu II linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc.<sup>2</sup>

### **Odniesienie się do zapisów proponowanego zleceniem MZ programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” w zakresie związanym z przedmiotową technologią**

Rekomendując przeniesienie docetakselu w leczeniu II linii z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”, Prezes widzi potrzebę podkreślenia co następuje<sup>2</sup>:

- Do programu włączeni mogą zostać wyłącznie pacjenci o sprawności w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda –WHO lub ECOG, tymczasem wytyczne postępowania klinicznego oraz badania wskazują (m.in. PUO 2009 i NCCN 2011), na włączanie do leczenia pacjentów w stanie sprawności WHO 0-2. Również w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo docetakselu w II linii leczenia pacjentów z NDRP włączano pacjentów w stanie wg ECOG  $\leq 2$ . Ponadto należy mieć na uwadze, iż jest to II linia leczenia.
- Zgodnie z zapisami programu (pkt 3.2.4. Ocena odpowiedzi; 4. Monitorowanie programu), konieczne jest uruchomienie rejestru raka płuca tzw. SMPT – Niedrobnokomórkowy Rak Płuca, udostępnionego za pomocą aplikacji internetowej przez oddziały wojewódzkie NFZ. Jest to punkt programu, za który odpowiedzialny będzie NFZ. W przesłanej opinii NFZ do programu Fundusz nie odniósł się do tej kwestii.
- Program zakłada wyłączenie pewnych substancji z katalogu chemioterapii i włączenie ich do finansowania w ramach programu zdrowotnego. Są to dwa odrębnie kontraktowane przez NFZ zakresy świadczeń, które mają odrębne umowy z płatnikiem. Ze względu na znaczne kwoty wskazywane w analizach wpływu na budżet przeznaczane na leczenie pacjentów z NDRP może istnieć konieczność przesunięć finansowych w ramach budżetów przeznaczanych przez NFZ na kontraktowanie tych świadczeń. Może to również spowodować ograniczenie dostępności pacjentów do leczenia w ramach programów zdrowotnych. W swojej opinii do programu Fundusz nie odniósł się do tej kwestii.

Ponadto, Prezes Agencji przychyła się do uwag Prezesa NFZ, iż brak jest jasnych kryteriów kwalifikujących pacjentów do leczenia danym produktem leczniczym w określonym rzucie leczenia, co oznacza, iż nie określono, co stanowi podstawę podjęcia decyzji dotyczącej wyboru danej opcji terapeutycznej. W opisie programu nie zostało również doprecyzowane, co oznacza I i II linia leczenia, czy uwzględnia się stosowane wcześniej schematy lekowe finansowane w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.<sup>2</sup>



## Efektywność kliniczna

Celem analizy efektywności klinicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny docetakselu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DOC w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> podawanego co 3 tygodnie w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi, u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP), leczonych wcześniej chemioterapią I linii.<sup>3</sup>

W ramach analizy efektywności klinicznej, na podstawie 5 odnalezionych RCT, porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DOC wobec następujących komparatorów: BSC (standardowe leczenie objawowe tj. antybiotyki, leki przeciwbólowe, transfuzje, paliatywna radioterapia), PEM (500 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 3 tygodnie w monoterapii), WIN/IFS (winorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1,8 i 15 dnia w 3-tygodniowym cyklu w monoterapii lub ifosfamid 2 mg/m<sup>2</sup>/dzień i.v. w 1-3 dnia 3-tygodniowego cyklu w monoterapii) i GEF (gefitynib 250 mg/dzień p.o. w monoterapii).<sup>3</sup>

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących DOC z ERL (erlotynib). Jedynie w wyniku porównania pośredniego zestawiono wyniki badań dla DOC (badanie TAX317 – grupa kontrolna BSC) z wynikami badania BR 12 (ERL vs. PLC) dla II rzędowego punktu końcowego – przeżycie 1-roczone. Zrezygnowano z przeprowadzenia porównania pośredniego dla profilu bezpieczeństwa analizowanych chemioterapeutyków. Ze względu na brak wiarygodnych badań nie przeprowadzono porównania DOC z GEM (gemcytabiną).<sup>3</sup>

Należy wspomnieć o następujących ograniczeniach analizy: w analizie efektywności klinicznej brak szczegółowego omówienia ograniczeń wynikających z metodyki każdego badania włączonego do przeglądu. Należy zwrócić uwagę na sposób przedstawienia wyników oceny wiarygodności wewnętrznej badania w skali Jadad (brak szczegółowego uzasadnienia przyznanej punktacji) oraz na niską wiarygodność badań: TAX317, TAX320, JMEI, SIGN, B20. W badaniu BR21 natomiast brak opisu metody zaślepienia oraz uzasadnienia wyboru komparatorów. W zapisach odnoszących się do analizy komparatorów stosowanych w II linii leczenia NDRP w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) oprócz leków wymienionych w analizie efektywności klinicznej wskazano, jako komparator paklitaksel (PAX). PAX nie został uwzględniony w strategii wyszukiwania dowodów naukowych. W analizie klinicznej nie uzasadniono takiego ograniczenia.<sup>3</sup>

Przeżycie całkowite (OS):

Na podstawie wyników badania TAX317 można przypuszczać, iż DOC zastosowany w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> istotnie statystycznie przedłuża całkowite przeżycie o 3 miesiące. Autorzy publikacji Shepherd 2000 (TAX317), jak i Fossella 2000 (badanie TAX320) wskazali, iż różnica jest istotna statystycznie jednak nie przedstawili różnicy efektów dla tego porównania w postaci parametru HR. W pozostałych odnalezionych badaniach brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. W przypadku badania TAX320 również wskazano na istotną statystycznie różnicę jednak przeżycie całkowite w grupie badanej i kontrolnej wyrażone jako mediana całkowitego przeżycia wydaje się klinicznie nieistotne (3 dni).<sup>3</sup>

Wskaźnik przeżycia 1-rocznego:

W badaniu TAX317 i TAX320 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść działania DOC. W przypadku pozostałych doniesień nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Podobnie, w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego DOC75 vs ERL korzyść względna nie była istotna statystycznie.<sup>3</sup>

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS):

W wyniku analizy włączonych badań klinicznych nie wykazano różnic istotnych statystycznie względem czasu wolnego od progresji choroby (PFS). Jedynie w wyniku badania INSTANA, odnalezionego w wyniku niniejszej oceny raportu odnotowano różnice istotne statystycznie dla tego

6

punktu końcowego na korzyść GEF. Nie przedstawiono wyników PFS badania TAX320 ze względu na ocenę tego punktu końcowego w 26 tygodniu obserwacji. W publikacji Fossella 2000 nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w pełnym okresie obserwacji.<sup>3</sup>

Czas do progresji choroby (TTP):

W ramach oceny czasu do progresji choroby wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść docetakselu zarówno w dawce 75 jak i 100 mg/m<sup>2</sup> (badanie TAX317) oraz DOC100 względem WIN/IFO (badanie TAX320). Wynik publikacji Ramlau 2006 wskazuje istotne statystycznie różnice w wydłużeniu czasu do progresji choroby na niekorzyść topotekanu.<sup>3</sup>

Ogólna odpowiedź na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi:

W wyniku analizy odnalezionych publikacji odnotowano jedynie istotne statystycznie różnice na korzyść DOC w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> względem WIN/IFO dla ocenianego punktu końcowego w badaniu TAX320.<sup>3</sup>

Czas do wystąpienia odpowiedzi:

Ocena czasu do wystąpienia odpowiedzi była II rzędowym punktem końcowym, a w ramach odnalezionych badań, w których oceniano ten parametr nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami.<sup>3</sup>

Inne odnalezione informacje

Odnaleziono dodatkowo informacje związane z oceną efektywności i bezpieczeństwa stosowania terapii DOC w leczeniu II rzutu NDRP. Obok badań RCT przeprowadzonych w celu oceny zastosowania DOC w porównaniu do wybranego komparatora odnaleziono opracowania wtórne (5 podtypu IA i IB) uwzględniające m.in. ocenę bezpieczeństwa zastosowania DOC.<sup>3</sup>

Badanie SELECTION (Moro-Sibilot 2010):

Celem badania SELECTION była ocena czasu od rozpoczęcia leczenia II linii NDRP do wyłączenia pacjentów z leczenia z jakiegokolwiek przyczyny, określenia przyczyny wyłączenia oraz wpływu przerwania leczenia na wyniki końcowe. Badanie SELECTION to prospektywne międzynarodowe badanie kohortowe (129 ośrodków w 11 krajach głównie UE, Israel i Peru), w którym wzięło udział 1012 pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP. Pacjenci byli włączani do leczenia PEM (N = 468, 46,2%), DOC (N=232, 22,9%), ERL (N= 206, 20,4%) lub innej (N=106, 10,5%) dostępnej i wskazanej przez lekarza terapii. Mediana czasu od zakończenia terapii I linii do rozpoczęcia terapii II linii wyniosła 15 miesięcy (5 -34). W ramach niniejszego badania nie oceniano twardych punktów końcowych.<sup>3</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego najczęstszymi działaniami niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilii około 7. dnia, a średnim czasem trwania ciężkiej neutropenii < 500 komórek/mm<sup>3</sup> wynoszącym 7 dni), niedokrwistość, wyłuszczenie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.<sup>4</sup>

Wyniki badań klinicznych

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o 5 RCT (TAX317, JMEI, SIGN, BR21, TAX320). W ramach analizy Mrozek 2008 nie odnaleziono badań obserwacyjnych oraz rejestrów dotyczących badanego problemu zdrowotnego. W analizie klinicznej podmiotu odpowiedzialnego zrezygnowano z przeprowadzenia porównania pośredniego DOC vs ERL ze względu na występującą heterogeniczność badań tj. inny czas obserwacji oraz ze względu na leczenie uzupełniające deksametazonem w grupie badanej badania Shepherd 2000.<sup>3</sup>

W wyniku analizy działań niepożądanych raportowanych w odnalezionych doniesieniach naukowych można stwierdzić, iż docetaksel ma znaczący wpływ na występowanie neutropenii oraz gorączki neutropenicznej 3 lub 4 stopnia. Dla występowania wspomnianych działań niepożądanych odnotowano znamienne statystycznie różnice na niekorzyść DOC zarówno w dawce 75mg/m<sup>2</sup>, jak i 60 mg/m<sup>2</sup> (badanie V-15- 32).<sup>3</sup>

W ramach odnalezionych badań raportowano również działania niepożądane 3 lub 4 stopnia, gdzie wykazano znamienne statystycznie różnice tj. zapalenie jamy ustnej (badanie STELLAR2), leukopenia (badanie V-15-32), anoreksja (STELLAR2). W przypadku wystąpienia neuropatii 3 lub 4 stopnia odnotowano w wyniku badania INTEREST i publikacji Ramlau 2006 istotne statystycznie różnice na niekorzyść docetakselu, jednak doniesienia badania STELLAR2 wskazują, iż występuje ona częściej w grupie PPX niż DOC75. We wszystkich włączonych badaniach, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic odnoszących się do wykluczenia z powodu działań niepożądanych.<sup>3</sup>

### **Efektywność kosztowa**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów i efektów zdrowotnych stosowania docetakselu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> podawanego co 3 tygodnie w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi u pacjentów z zaawansowanym NDRP, leczonych wcześniej chemioterapią I linii.<sup>2</sup>

Horyzont czasowy jest zgodny z długością obserwacji pacjentów w badaniach klinicznych (od 20 miesięcy dla porównania docetaksel vs BSC do ok. 25-26 miesięcy dla porównania BSC vs erlotynib). Biorąc pod uwagę dane dotyczące przeżywalności pacjentów z zaawansowanym NDRP jest on praktycznie równy długości życia pacjentów.<sup>2</sup>

Populacja docelowa: pacjenci z zaawansowanym NDRP w stopniu III B i IV (wg klasyfikacji TNM), leczeni wcześniej chemioterapią I linii. W analizie porównano docetaksel z następującymi schematami chemioterapii: BSC (standardowe leczenie objawowe), pemetrekselem, winorelbina, erlotynibem, gemcytabiną.<sup>2</sup>

W analizie przyjęto model Markowa (zmodyfikowany model z pamięcią; symulacja Monte Carlo).<sup>2</sup>

Ograniczenia analizy: nie przeprowadzono porównania dla docetakselu z paklitakselem, pomimo, iż był on rozważany jako komparator w analizie problemu decyzyjnego. (APD). Nie przedstawiono wyników dla porównania docetakselu z gefitynibem ze względu na fakt, iż gefitynib nie był zarejestrowany w Polsce.<sup>2</sup>

#### **Docetaksel vs BSC**

Średnia długość życia pacjentów w 2-letnim horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi ■■■ roku i ■■■ roku odpowiednio dla docetakselu i BSC, średnia długość życia skorygowana jego jakością (QALY) – ■■■ dla docetakselu i ■■■ dla BSC. Stosowanie docetakselu zamiast BSC pozwala uzyskać dodatkowo ■■■ LY oraz ■■■ QALY. Stosowanie BSC jest tańsze niż terapia docetakselem o ■■■ PLN. Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego LYG w przypadku stosowania docetakselu zamiast BSC wynosi ponad ■■■ PLN a dodatkowego QALY ponad ■■■ PLN. Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że z prawdopodobieństwem ■■■% dla LYG oraz ■■■% dla QALY opłacalne jest stosowanie docetakselu zamiast BSC w warunkach polskich. Współczynniki ICER i ICUR przyjmują skrajne wartości dla parametrów tj.: stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych oraz koszty leczenia wszystkich działań niepożądanych odpowiednio: od ponad ■■■ do prawie ■■■ LYG/PLN oraz od ■■■ do ■■■ QALY/PLN.<sup>2</sup>

#### **Docetaksel vs winorelbina**

Średnia długość życia pacjentów w 2-letnim horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi ■■■ lat i ■■■ lat, wartości QALY wynoszą ■■■ i ■■■ odpowiednio dla docetakselu i winorelbiny. Stosowanie docetakselu zamiast winorelbiny pozwala uzyskać dodatkowo ■■■ LY oraz ■■■ QALY. Terapia winorelbina jest tańsza od terapii docetakselem o ponad ■■■ PLN. Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego LYG w przypadku stosowania docetakselu zamiast winorelbiny wynoszą



prawie ■ PLN, a dodatkowego QALY ponad ■ PLN. Przeprowadzona analiza probabilistyczna pozwala stwierdzić, że z prawdopodobieństwem ■% dla LYG oraz ■% dla QALY opłacalne jest stosowanie docetakselu zamiast winorelbiny w warunkach polskich. Współczynniki ICER i ICUR przyjmują skrajne wartości dla parametrów tj.: stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych oraz koszty leczenia wszystkich działań niepożądanych odpowiednio: od prawie ■ do ■ LYG/PLN oraz od ■ do ok. ■ QALY/PLN.<sup>2</sup>

#### Docetaksel vs pemetreksed

Z uwagi na wykazany w przeglądzie systematycznym brak różnic istotnych statystycznie odnośnie przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji wyniki porównania docetakselu z pemetreksedem należy traktować jako analizę minimalizacji kosztów. W 2-letnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii docetakselem wynosi ■ PLN, natomiast pemetreksedem – prawie ■ PLN. Terapia docetakselem jest tańsza od terapii pemetreksedem o prawie ■ PLN. Analiza probabilistyczna pozwala stwierdzić, że z prawdopodobieństwem ■% dla LYG oraz ■% dla QALY opłacalne jest stosowanie docetakselu zamiast pemetreksedu w warunkach polskich. Współczynniki ICER i ICUR przyjmują skrajne wartości dla parametrów tj.: stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych oraz 5% stopa dyskontowa dla kosztów i wyników zdrowotnych: od ■ do ■ LYG/PLN oraz od ok. ■ do ok. ■ QALY/PLN.<sup>2</sup>

#### Docetaksel vs erlotynib

Z uwagi na brak badań head-to-head dla porównania docetakselu z erlotynibem, przeprowadzono porównanie pośrednie, w którym wykazano brak istotności statystycznej w wynikach klinicznych pomiędzy terapiami, dlatego poniższy wynik jest wynikiem analizy minimalizacji kosztów. W 2-letnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii docetakselem wynosi ■ PLN, a erlotynibem – prawie ■ PLN. Terapia docetakselem jest tańsza od terapii erlotynibem o prawie ■ PLN. Analiza probabilistyczna pozwala stwierdzić, że z prawdopodobieństwem ■% dla LYG oraz ■% dla QALY opłacalne jest stosowanie docetakselu zamiast erlotynibu w warunkach polskich. Współczynniki ICER i ICUR przyjmują skrajne wartości dla parametrów tj.: 5% stopa dyskontowa dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych oraz 5% stopa dyskontowa dla kosztów i wyników zdrowotnych: od ■ do ■ LYG/PLN oraz od ok. ■ do ok. ■ QALY/PLN.<sup>2</sup>

#### Docetaksel vs gemcytabina

W związku z nieodnalezieniem pierwotnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio docetaksel z gemcytabiną w terapii II linii u pacjentów z NDRP, porównano koszty obu terapii w wyniku którego stwierdzono, że w okresie pełnej terapii (4 cykle) gemcytabina jest tańsza niż docetaksel o prawie ■ PLN.<sup>2</sup>

#### Docetaksel vs gefitynib

W celu oszacowania wyników dla porównania docetakselu i gefitynibu wykorzystano model ekonomiczny podmiotu odpowiedzialnego dla docetakselu do którego wprowadzono cenę gefitynibu, zaczerpniętą z AE dotyczącej gefitynibu w leczeniu NDRP po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Zaproponowana cena to ■ PLN lub ■ PLN za 250 mg (1 tabletkę) w zależności od niefinansowania lub finansowania przez podmiot odpowiedzialny (AstraZeneca) testu diagnostycznego na obecność mutacji EGFR Średnia długość życia pacjentów w 2-letnim horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi ■ roku i ■ roku odpowiednio dla docetakselu i gefitynibu, średnia długość życia skorygowana jego jakością (QALY) – ■ dla docetakselu i ■ dla gefitynibu. Stosowanie docetakselu zamiast gefitynibu pozwala uzyskać dodatkowo ■ LY oraz ■ QALY. Stosowanie docetakselu jest tańsze niż terapia gefitynibem o ok. ponad ■ lub prawie ■ PLN w zależności od przyjętej ceny gefitynibu. Inkrementalny koszt uzyskania LYG w przypadku stosowania docetakselu zamiast gefitynibu wynosi ponad ■ lub prawie ■ PLN a dodatkowego

QALY prawie ■ lub ■ PLN w zależności od przyjętej ceny gefitynibu.<sup>2</sup>

### **Wpływ na budżet płatnika**

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o dalszym finansowaniu ze środków publicznych docetakselu w leczeniu zaawansowanego NDRP w ramach katalogu chemioterapii.<sup>2</sup>

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 5-letnim horyzoncie czasowym obejmującym lata 2010-2014.<sup>2</sup>

Populację docelową dla docetakselu stanowią pacjenci z NDRP przyjmujący I lub II linię chemioterapii.<sup>2</sup>

Rozważano tylko jeden scenariusz zakładający dalsze finansowanie docetakselu ze środków publicznych, w związku z czym podano tylko całkowite wydatki płatnika. Nie analizowano sytuacji, w której docetaksel zostałby wycofany z katalogu chemioterapii.<sup>2</sup>

Prognozowane łączne wydatki płatnika na terapię docetakselem wynosić będą ■ PLN w 2010 r. Wydatki te będą rosły osiągając ■ PLN w 2014 r. Największy udział w tych kwotach będą miały koszty ponoszone na sam docetaksel – od ■ PLN w 2010 r. do ■ PLN w 2014 r. Łączne koszty terapii wszystkimi schematami wyniosą 118,35 mln PLN w 2010 r. i wzrosną do 122,34 mln PLN w 2014 r. Największą kwotę NFZ przeznaczy na finansowanie schematu chemioterapii PN (cisplatyna i winorelbina). Będzie to od 40,05 mln PLN do 41,40 mln PLN w okresie od 2010 do 2014 r. Najmniejszą kwotę NFZ przeznaczy na schemat MPV (mitomycyna, cisplatyna, winblastyna), na który płatnik wyda 0,61-0,63 mln PLN w okresie 2010-2014 r. Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że liczba cykli chemioterapii przyjmowana przez pacjentów ma znaczący wpływ na łączne koszty ponoszone przez płatnika. Przyjęcie 4 cykli podawania chemioterapii zamiast 3 powoduje wzrost łącznych wydatków płatnika o około 23,5% (od 146,13 mln PLN w 2010 r. do 151,05 mln PLN w 2014 r.). Natomiast dawkowanie chemioterapeutyków ma niewielki wpływ na wyniki analizy. Stosowanie minimalnych, zamiast maksymalnych, dawek skutkuje obniżeniem łącznych wydatków płatnika o około 5% (od 112,43 mln PLN w 2010 r. do 116,22 mln PLN w 2014 r.).<sup>2</sup>

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

#### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 19 rekomendacji klinicznych, z czego wszystkie rekomendują stosowanie docetakselu w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca w II linii.

Australia Cancer Council CC 2010- Opcjami terapeutycznymi zalecanymi do stosowania w II linii leczenia są DOC lub PEM, u pacjentów w dobrym stanie ogólnym.<sup>3</sup>

USA National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011- Opcjami terapeutycznymi zalecanymi do stosowania w II linii leczenia zaawansowanego NDRP podawanymi w monoterapii są: DOC, PEM lub ERL. Mogą być one stosowane w przypadku progresji w trakcie lub po I linii chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, przy dobrym stanie ogólnym pacjenta.<sup>3</sup>

Międzynarodowe European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC, SIOG) 2010 - Rekomendacja dotyczy stosowania DOC i PEM podawanych w monoterapii u pacjentów > 70. Na podstawie badania Weiss 2006 stwierdzono brak istotnych różnic w zakresie całkowitego przeżycia oraz toksyczności, pomiędzy grupą wiekową poniżej oraz powyżej 70 roku życia. Autorzy zalecają jednak PEM, z uwagi na niższą toksyczność względem DOC oraz wyższy stopień tolerancji PEM u pacjentów leczonych tym preparatem. Jako alternatywną do PEM opcję terapeutyczną stosowaną w II linii leczenia NDRP autorzy zalecają stosowanie ERL.<sup>3</sup>

German Cancer Society GCS 2010- Opcjami terapeutycznymi zalecanymi do stosowania w II linii leczenia zaawansowanego NDRP podawanymi w monoterapii są: DOC, PEM, TOP, VIN, GEF, ERL.<sup>10</sup>

Mogą być one stosowane w przypadku progresji w trakcie lub po I linii chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, przy dobrym stanie ogólnym pacjenta.<sup>3</sup>

Wlk. Brytania National Health Service (NHS/ NECN) 2010- W grupie pacjentów w dobrym stanie ogólnym, u których wystąpiła długotrwała (powyżej 6 miesięcy) odpowiedź na leczenie I linii NDRP zaleca się: ponowne podanie stosowanej wcześniej chemioterapii bądź zastosowanie DOC lub ERL w monoterapii.<sup>3</sup>

European Society for Medical Oncology 2010- ESMO rekomenduje w II i III linii leczenia zastosowanie DOC lub GEF oraz PEM (w grupie pacjentów z nowotworem niepłaskonabłonkowym) w monoterapii. Według rekomendacji leczenie II linii zmniejsza symptomy związane z chorobą oraz wydłuża przeżycie pacjentów. Zastosowanie terapii skojarzonej w II linii leczenia daje lepszą odpowiedź i dłuższe przesycie bez progresji, niemniej jednak nie wpływa na wydłużenie całkowitego przeżycia w porównaniu do monoterapii. W dokumencie z 2009 r., rekomendowano w II linii leczenia NDRP zastosowanie DOC lub PEM, bądź ERL, podawanych w monoterapii.<sup>3</sup>

International Association for the Study of Lung Cancer 2010- Docetaksel, PEM i ERL są opcjami terapeutycznymi zalecanymi do stosowania w II linii leczenia NDRP (podawanymi w monoterapii). Decyzje kliniczne dotyczące zastosowania u pacjenta określonego schematu podawania chemioterapii powinny być podejmowane z uwzględnieniem stopnia toksyczności poszczególnych preparatów oraz tolerancji pacjenta na stosowaną chemioterapię.<sup>3</sup>

Francuskie Onco Centre 2009- Zaleca podawanie DOC lub PEM w monoterapii, jako opcji terapeutycznej stosowanej w II linii leczenia NDRP.<sup>3</sup>

Czechy Ceska Onkologicka Spolecnost CLS JEP2009- ČOS zaleca podawanie DOC, PEM lub ERL w monoterapii, jako opcji terapeutycznej stosowanej w II linii leczenia NDRP.<sup>3</sup>

American Society of Clinical Oncology 2009- Opcjami terapeutycznymi zalecanymi do stosowania w II linii leczenia zaawansowanego NDRP podawanymi w monoterapii są: DOC, ERL GEF lub PEM. Mogą być one stosowane w przypadku progresji w trakcie lub po I linii chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, przy dobrym stanie ogólnym pacjenta.<sup>3</sup>

Kanadyjskie Alberta Health Services AHS 2009- Zaleca podawanie DOC, PEM lub ERL w monoterapii, jako opcji terapeutycznej stosowanej w II linii leczenia NDRP (III stadium), u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, z progresją po I linii leczenia z użyciem pochodnych platyny. Opcjami terapeutycznymi zalecanymi do stosowania w II lub III linii leczenia zaawansowanego NDRP (IV stadium) podawanymi w monoterapii są: DOC, ERL lub PEM.<sup>3</sup>

Międzynarodowe International Panel of Experty IPE 2008- Monoterapia DOC lub PEM jest opcją terapeutyczną rekomendowaną do stosowania w II linii leczenia NDRP u pacjentów w dobrym stanie ogólnym (PS 0-2). W badaniach typu superiority wykazano znamienne statystyczną przewagę DOC nad standardowym leczeniem objawowym. W badaniu oceniającym siłę interwencji dla PEM zastosowano model typu noninferiority, w celu wykazania braku różnic w efektywności klinicznej pomiędzy PEM a docetaksalem. Zwrócono jednocześnie uwagę na fakt, iż PEM jest opcją o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do DOC. Autorzy rekomendacji wskazują, iż alternatywą do zastosowania DOC lub PEM może być ERL. Badania z GEF nie wykazały wyższości nad placebo w II i III linii leczenia zaawansowanego NDRP, ale wykazały, że jest on nie gorszy niż docetaksel. Leczenie objawowe jest ważnym elementem dodatkowym w każdej chemioterapii, a w przypadku pacjentów, u których nie można zastosować agresywnego leczenia, podstawowym rodzajem terapii. Jednocześnie stwierdzono, iż koszt II linii zaawansowanego NDRP za pomocą DOC jest na akceptowalnym poziomie, zbliżonym do kosztu leczenia innych nowotworów.<sup>3</sup>

Kanadyjskie British Columbia Cancer Agency BCCA 2008- Opcjami terapeutycznymi zalecanymi do stosowania w II linii leczenia metastatycznego NDRP są DOC, PEM i ERL, podawane w monoterapii.<sup>3</sup>

Kanadyjskie Cancer Care Ontario's New Drug Funding Program PEBC/ CCO 2006- Monoterapia DOC w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie jest opcją terapeutyczną rekomendowaną do zastosowania w II linii leczenia NDRP u pacjentów z progresją choroby, w dobrym stanie ogólnym (0-2, ECOG). U pacjentów z wysokim ryzykiem toksyczności hematologicznej lub wcześniejszą gorączką neutropeniczną można rozważyć zastosowanie DOC w dawce 33,3-40 mg/m<sup>2</sup> przez 6 tygodni w 8-tygodniowym cyklu lub przez 3 tygodnie w 4-tygodniowym cyklu.<sup>3</sup>

Szkockie National Cancer Comprehensive Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Cancer Comprehensive Network Clinical Practice Guidelines in Oncology 2005- Opcjami terapeutycznymi zalecanymi do stosowania w II linii leczenia zaawansowanego NDRP w stadium IIIb/IV w dobrym stanie ogólnym podawanymi w monoterapii są: DOC, PEM lub ERL.<sup>3</sup>

National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2005- Monoterapia DOC powinna być rozważona w II linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub metastatycznego NDRP, u chorych z progresją po leczeniu pierwszoliniowym.<sup>3</sup>

Australijskie National Health and Medical Research Council NHMRC 2004- Opcją terapeutyczną zalecaną do stosowania w II linii leczenia zaawansowanego NDRP jest stosowanie DOC w monoterapii. Mogą być one stosowane w przypadku progresji w trakcie lub po I linii chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, przy dobrym stanie ogólnym pacjenta.<sup>3</sup>

Holandia Dutch Association of Comprehensive Cancer Centers ACCC 2004- Monoterapia DOC w połączeniu ze standardowym leczeniem objawowym zwiększa przeżycie i poprawia jakość życia u pacjentów w stadium IIIb/IV NDRP w dobrym stanie ogólnym, z progresją po I linii leczenia z użyciem pochodnych platyny. Przy czym, uznano ją za kosztowo-efektywną opcję terapeutyczną.<sup>3</sup>

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Nie odnaleziono rekomendacji bezpośrednio dotyczących finansowania DOC ze środków publicznych. Nie mniej jednak, na podstawie rekomendacji wydanych dla komparatorów można wnioskować, że zgodnie z Wielką Brytanią, Australią, Kanadą oraz Szwecją stosowanie DOC w monoterapii uznano za standard postępowania w II linii leczenia NDRP.<sup>3</sup>

Technologia lekowa docetaxel finansowana jest w następujących krajach: Belgia, Czechy, Francja, Słowacja, Szwajcaria, Włochy, Australia, Nowa Zelandia, Kanada, natomiast nie jest finansowana w Finlandii, Danii i Holandii. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż powyższe informacje nie dotyczą określonego wskazania rejestracyjnego. Nie odnaleziono danych szczegółowych dla przedmiotowego wskazania.<sup>2</sup>

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 9 grudnia 2009 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-141/GB/09), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum (Taxotere®)”, po otrzymaniu pisma MZ-PL-460-8365-219/GB/10 z dnia 10 marca 2010 r. i doprecyzowaniu zlecenia pismem z dnia 9 listopada 2010 r. MZ-PL-460-8365-347/GB/10- w którym podkreślono konieczność rozdzielenia oceny w I i II linii leczenia, na podstawie art. 31e ust.1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 43/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” (w drugiej linii leczenia).

#### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 43/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” (w drugiej linii leczenia).
2. Raport AOTM-OT-0336, Docetaksel w leczeniu II linii pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca, 2011.
3. Raport AOTM-DS0274, Docetaksel w leczeniu II linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, Część: Analiza Kliniczna, 2011
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego.