



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Docetaksel**  
**w leczeniu I linii pacjentów**  
**z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0274

Warszawa, czerwiec 2011

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

- [REDAKTOWANE] – Dział Raportów i Oceny Raportów, Wydział Oceny Technologii Medycznych (OT);
- [REDAKTOWANE] (pomoc w uzyskaniu dostępu do pełnych tekstów publikacji) – Dział Metodologii, Informacji Naukowej i Szkoleń.

Osoby uczestniczące w pracach nad raportem nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych (pogrubiono nazwiska ekspertów, od których otrzymano opinie):

[REDAKTOWANE]

Po zapoznaniu się z przedstawionym konfliktem interesów, decyzją Dyrektora OT opinia następujących ekspertów została dopuszczona do procesu oceny przedmiotowego zagadnienia:

1. [REDAKTOWANE] (opinia z dnia 28.02.2011 r. otrzymana 3.03.2011 r.)
2. [REDAKTOWANE] (opinia z dnia 10.04.2011 r. otrzymana 15.04.2011 r.)
3. [REDAKTOWANE] (opinia z dnia 7.03.2011 r. otrzymana 15.03.2011 r.)
4. [REDAKTOWANE] (stanowisko z dnia 16.06.2010 r. otrzymano w dniu 16.06.2010 r.; dnia 11.03. 2011 r. mailowo profesor przekazał informację o podtrzymaniu wcześniejszej opinii dotyczącej produktu Alimta®. Należy jednak zaznaczyć, iż przy opiniowaniu zasadności finansowania Alimty® w 2010 r. Profesor nie opierał się na tekście TPZ, do którego w 2011 r. odnosili się inni opiniujący świadczenie.

W niniejszym raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej wykorzystano także stanowisko uzyskane od [REDAKTOWANE] (opinia z dnia 7.03.2011 r. otrzymana 15.03.2011 r.). Ekspert zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych (pemetreksed, docetaksel, erlotynib, gefitynib).

Zastosowane skróty:

**Ustawa** – Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz. U. z 2008 r. Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.)

**Rozporządzenie** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

1yOS – jednoroczne przeżycie  
AE – analiza ekonomiczna  
AEK – analiza efektywności klinicznej  
ALAT - Aminotransferaza alaninowa  
ANC – liczba neutrofilii  
ASAT - Aminotransferaza asparaginianowa  
AV – alkaloidy Vinca (  
BAC - biopsja aspiracyjna cienkoigłowa  
bd - brak danych  
BIA – analiza wpływu na budżet płatnika  
BSC – najlepsze leczenie wspomagające  
CBP – karboplatyna  
CEA- analiza kosztów-efektywności  
ChPL- charakterystyka produkty leczniczego  
CI - przedział ufności  
CISP – cisplatyna  
COSTART (*Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*)  
CUA- analiza kosztów-użyteczności  
DOC – docetaksel  
DRP- drobnokomórkowy rak płuca  
ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group  
ERL- erlotynib  
FN – gorączka neutropeniczna  
GEF – gefitynib  
GEM – gemcytabina  
Hb- hemoglobina  
HR- hazard względny, współczynnik ryzyka  
ICD- Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych  
ICER- inkrementalny współczynnik efektywności kosztów  
ICUR- inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów  
IKT- inhibitor kinazy tyrozynowej  
ITT- populacja zaplanowana do leczenia  
i.v. – dożylnie  
KCh – Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów  
KRN- Krajowy Rejestr Nowotworów  
KT – tomografia komputerowa  
LYG- zyskane lata życia  
MIC – mitomycyna + ifosfamid + cisplatyna  
MR – rezonans magnetyczny  
MVP – mitomycyna + winblastyna + cisplatyna  
MZ- Minister Zdrowia  
NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca  
NNT- liczba osób, które należy poddać danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt w określonym czasie  
OR – odpowiedź na leczenie  
OS – całkowite przeżycie  
PAX – paklitaksel  
PC- liczba płytek krwi  
pc – powierzchnia ciała  
p.o. – doustnie  
PS – stan sprawności pacjenta  
PT / TPZ – terapeutyczny program zdrowotny  
QALY- lata życia skorygowane o jakość  
RCT – randomizowane badanie kliniczne  
RECIST - skala oceny odpowiedzi na leczenie  
RR- ryzyko względne  
SAE – poważne działania niepożądane  
TNM- system klasyfikacji stopnia zaawansowania guzów litych  
ULN – wyższa granica normy  
VNB – winorelbina  
VND – windezyna  
WHO- Światowa Organizacja Zdrowia

## Spis treści

1. Problem decyzyjny .....	9
1.1. Problem zdrowotny .....	9
1.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	11
1.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	12
1.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	12
1.2.2. Opis świadczeń alternatywnych .....	12
1.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
1.3. Interwencje wnioskowane i komparatory .....	14
1.3.1. Interwencje .....	14
1.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	15
1.3.1.2. Wskazania zarejestrowane .....	16
1.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek .....	17
1.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	17
1.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	17
1.3.2. Komparatory .....	18
1.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	18
1.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję .....	19
1.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	19
1.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	19
1.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	19
1.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	20
2. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ .....	22
2.1. Opinie ekspertów w sprawie zapisów projektu terapeutycznego programu zdrowotnego .....	22
2.2. Opinia Prezesa NFZ .....	22
2.3. Uwagi analityków .....	23
3. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	24
3.1. Rekomendacje kliniczne .....	24
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	26
4. Finansowanie ze środków publicznych .....	27
4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	27
4.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	28
5. Wskazanie dowodów naukowych .....	29
5.1. Analiza kliniczna .....	29
5.1.1. Metodologia analizy klinicznej .....	29
5.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi .....	35
5.1.3. Wyniki analizy klinicznej .....	36
5.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna .....	36
5.1.3.1.1. Informacje z raportu .....	36
5.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje .....	39
5.1.3.2. Bezpieczeństwo .....	40
5.1.3.2.1. [REDAKTOWANE] .....	40
5.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje .....	43
5.2. Analiza ekonomiczna .....	49
5.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej .....	49
5.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi .....	51
5.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej .....	54
5.2.3.1. [REDAKTOWANE] .....	54
5.2.3.2. Inne odnalezione informacje .....	55
5.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	56
Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o dalszym finansowaniu ze środków publicznych docetakselu (preparatu Taxotere®) w leczeniu zaawansowanego NDRP w ramach katalogu chemioterapii .....	
5.3.1. Metodologia oceny .....	56
5.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM .....	56
5.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia .....	58
5.3.3.1. [REDAKTOWANE] .....	58
5.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne .....	59
6. Podsumowanie .....	61
6.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę .....	61

---

6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	61
6.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	62
7. Piśmiennictwo.....	65
8. Załączniki .....	67

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 09-12-10 znak pisma: MZ-PLE-460-8365-141/GB/09 (szczegóły korespondencji opisano w pkt. 2.3.1.5 niniejszego raportu)

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 11-06-15 (pismo MZ-PLE-460-8365-398/GB/11 z dnia 16 marca 2011r.)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum (Taxotere®).

W piśmie z dnia 10 marca 2010 r. znak: MZ-PLE-460-8365-219/GB/10, MZ w proces oceny włączyło „również pozostałe produkty lecznicze zawierające substancje czynna docetaksel tj. Docetaxel Winthrop® oraz Docetaxel Teva®.”

Ponieważ MZ w kolejnym piśmie (MZ-PLE-460-8365-347/GB/10 z dnia 9 listopada 2010 r.) przekazującym zmodyfikowany projekt programu i zawierającym wskazówki do oceny nie wskazywało już konkretnego produktu leczniczego, a odnosiło się ogólnie do nazwy substancji czynnej „docetaksel” taką nomenklaturę przyjęto w niniejszym raporcie

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania we wniosku pozostawić niezaznaczone):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

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

- 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

Zgodnie z pismem Ministerstwa Zdrowia z dnia 9 listopada 2010 r. znak: MZ-PLE- 460-8365-347/GB/10 Agencja miała dokonać oceny produktów leczniczych zawierających substancje czynne: docetaksel, pemetreksed, erlotynib z rozważeniem przeniesienia tych substancji czynnych z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do finansowania w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

Podstawa zlecenia

- 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)**

W piśmie z dnia 9 grudnia 2009 znak: MZ-PLE-460-8365-141/GB/09 nie określono na prośbę jakich podmiotów Minister Zdrowia złożył zlecenie, ani nie wskazano, iż jest to zlecenie z urzędu.

---

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

Nie dotyczy (brak załączonego do pisma MZ wniosku)

---

**Data sporządzenia wniosku**

Nie dotyczy (brak załączonego do pisma MZ wniosku)

---

**Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku**

Nie dotyczy (brak załączonego do pisma MZ wniosku)

---

**Wnioskowana technologia medyczna:**

---

**Docetaksel**

---

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):*  
**Leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (I linia leczenia).**

---

**Wnioskodawca (pierwotny):**

Ministerstwo Zdrowia

---

**Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii - docetaxelum:**

**Taxotere<sup>®</sup>**: Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Francja

**Docetaxel Winthrop<sup>®</sup>**: Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Francja

**Docetaxel Teva<sup>®</sup>**: Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Holandia

---

**Producenci/podmioty odpowiedzialne dla innych preparatów docetakselu dostępnych na terenie UE :**

**Docetaxel Teva Pharma<sup>®</sup>**: Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Holandia

**Docefrez<sup>®</sup>**: Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V., Polarisavenue 87, 2132 JH Hoofddorp, Holandia

---

**Producenci/podmioty odpowiedzialne dla innych preparatów docetakselu dostępnych na terenie Polski:**

**Celotax<sup>®</sup>**: Celon Pharma Sp. z o.o.

**Cetadocure<sup>®</sup>, Docetaxel Stada<sup>®</sup>**: STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy

**Daxtere<sup>®</sup>**: Actavis Group PTC ehf Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður, Islandia

**Docetaxel-Ebewe<sup>®</sup>**: Ebewe Pharma

**Docetaxel Hospira<sup>®</sup>**: Hospira UK Limited

**Taxegis<sup>®</sup>**: EGIS Pharmaceuticals PLC

---

Niniejszy raport w sprawie oceny świadczenia oparto o dokumenty przekazane przez firmę **Sanofi-Aventis Sp. z o.o.** (pismo [redacted] z dnia 9 października 2009 do [redacted])

**Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:**

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów na podstawie pisma [REDAKTOWANE] z dnia 26 kwietnia 2011 r. znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0120/W/11852/MJ (substancje mające zarejestrowane wskazanie leczenie NDRP na podstawie danych z lat 2009-2010 - liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD 10 C34-C34.9 bez wskazania na linie leczenia) oraz przesłanych stanowisk eksperckich:

1. Gemcytabina (EGIS PHARMACEUTICALIS, SANDOZ, ACTAVIS GROUP, MEDAC GESELLSCHAFT, EBEWE PHARMA, RATIOPHARM, CANCERNOVA, ACCORD HEALTHHCARE, CADUCEUS PHARMA, EGIS PHARMACEUTICALIS, HOSPIRA, MYLAN, POLPHARMA, LEK PHARMACEUTICALS, VIPHARM, TEVA PHARMACEUTICALS, ICN POLFA RZESZÓW, STADA ARZNEIMITTEL, ELI LILLY, DELFARMA, AGA KOMMERZ, SYMPHAR)
2. Winorelbina (PIERRE FABRE MEDICAMENT, MEDAC, SANDOZ, HOSPIRA UK LIMITED, EBEWE PHARMA, LEFARM, POLPHARMA, TEVA PHARMACEUTICALS, VIPHARM, CADUCEUS PHARMA)
3. Pemetreksed (ELI LILLY)
4. Paklitaksel (ABRAXIS BIOSCIENCE, EGIS PHARMACEUTICALIS, GEDEON RICHTER, MEDAC, EBEWE ARZNEIMITTEL, LEFARM, MAYNE PHARMA, WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA, RATIOPHARM, ACCORD HEALTHHCARE, PLIVA KRAKÓW, PHARMACHEMIE, NORTON HEALTHCARE, SINDAN)
5. Gefitynib (ASTRAZENECA) – substancja czynna nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce, natomiast została uwzględniona w projekcie terapeutycznego programu zdrowotnego, przesłanego przez MZ.

Źródło: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>, [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zal\\_cza\\_10052011.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_cza_10052011.pdf)  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar\\_search.jsp&murl=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=DOCETAXEL&keywordSearch=Submit&searchType=inn&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&murl=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=DOCETAXEL&keywordSearch=Submit&searchType=inn&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics) (Stan na dzień 01.06.2011 r.)



## 2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych 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®) na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz 31h, otrzymano pismem z dnia 9.12.2009 r., znak: MZ-PLE-460-8365-141/GB/09. W proces oceny MZ włączyło „również pozostałe produkty lecznicze zawierające substancje czynną docetaksel tj. Docetaxel Winthrop® oraz Docetaxel Teva®” (pismo z dnia 10 marca 2010 r. znak: MZ-PLE-460-8365-219/GB/10).

Szczegóły postępowania administracyjnego opisano w punkcie 2.3.1.5 niniejszego raportu.

Niniejszy raport w sprawie oceny świadczenia oparto o dokumenty przekazane przez firmę Sanofi-Aventis Sp. z o.o. (pismo [redacted] z dnia 9 października 2009 do [redacted]

Pierwotny termin wydania rekomendacji to koniec kwietnia 2011 roku (pismo Ministerstwa Zdrowia z dnia 24 listopada 2010 r. znak: MZ-PLE-460-8365-355/GB/10).

Ostateczny termin wydania rekomendacji został określony w piśmie [redacted] z dnia 16 marca 2011 r. znak: MZ-PLE-460-8365-398/GB/11. Pierwotnie wskazany termin został przesunięty „do dnia 15 czerwca 2011 roku”.

W piśmie z dnia 9 listopada 2010 r. znak MZ-PLE-460-8365-347/GB/10 MZ przekazując w załączeniu zmodyfikowany projekt programu terapeutycznego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, zwróciło się do AOTM z prośbą o jego wykorzystanie w trakcie prowadzonej oceny leków zawierających substancje czynne: **pemetreksed, docetaksel, erlotynib, gefitynib**.

Jednocześnie MZ zwróciło się z prośbą o:

- jednoczasową ocenę wyżej wymienionych leków;
- dokonanie oceny oraz wydanie odrębnych rekomendacji dla wszystkich ocenianych produktów leczniczych terapii niedrobnokomórkowego raka płuca: m.in. docetaksel u pacjentów nie otrzymujących uprzednio chemioterapii w tym wskazaniu (I linia) oraz po niepowodzeniu wcześniej stosowanej chemioterapii (II linia);
- dokonanie oceny z rozważeniem przeniesienia tych substancji czynnych z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do finansowania w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego;
- zawarcie w stanowisku Rady Konsultacyjnej i rekomendacji Prezesa AOTM, poza oceną określonej technologii lekowej w określonym wskazaniu, odniesienia do konkretnych zapisów programu (kryteria włączenia, wyłączenia, dawkowanie) jako rekomendowanych bądź nie – dotyczy substancji czynnych proponowanych do umieszczenia w programie w I i II linii leczenia.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### ICD-10: C 34 - nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

##### Epidemiologia:

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).

Prognoza współczynników umieralności wśród osób powyżej 35 r.ż. do 2025 roku przewiduje spadek współczynników umieralności u mężczyzn (167/10<sup>5</sup> w 2006 r. vs. 141/10<sup>5</sup> w 2025r.) przy jednoczesnym

wzroście liczby zgonów z tego powodu (z 16 643 w 2006 r. do 23 800 w 2020r.). Wśród mężczyzn w średnim wieku (35-69 lat) prognozuje się znaczny spadek umieralności ( $124/10^5$  w 2006 vs.  $76/10^5$  w 2025r.). W tej grupie wiekowej wzrost liczby zgonów będzie utrzymywał się do 2015 roku, po czym nastąpi również spadek liczby zgonów w stosunku do 2015. W najstarszej grupie wiekowej nadal należy spodziewać się wzrostu umieralności i liczby zgonów. Wzrost liczby zgonów w tej grupie wieku jest odpowiedzialny za całkowity wzrost liczby zgonów z powodu raka płuca w populacji polskich mężczyzn.

W populacji kobiet utrzymanie dotychczasowych trendów umieralności spowoduje wzrost współczynników i liczby zgonów z powodu raka płuca. W Polsce w 2006 roku z powodu tego schorzenia zmarło ponad 5000 kobiet powyżej 35r.ż. ( $38/10^5$ ), szacunek na rok 2025 wskazuje, iż współczynnik umieralności może zwiększyć się do  $55/10^5$ , a liczba zgonów wzrosnąć nawet do 80% (do około 9 400). Wśród kobiet w średnim (35-69) i starszym wieku (ponad 70 lat) będzie utrzymywał się wzrost umieralności, któremu towarzyszyć będzie około 60-70% wzrost liczby zgonów w 2025 roku w porównaniu z rokiem 2006.

**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.

Główne **objawy** raka płuca to: kaszel (45-75% chorych), duszność (30-50% chorych), ból (25-50% chorych). Około 10-20% chorych wykazuje obecność zespołów paraneoplastycznych. Inne objawy to: niedodma płuca z ropniem oraz wysiękiem opłucnowym (głównie lokalizacja guza w drzewie oskrzelowym), krwioplucie, chrypka, utrata apetytu i wagi, uczucie osłabienia, zaburzenia połykania, bóle barku, bóle stawów, podwyższenie ciepłoty ciała, zaburzenia czucia powierzchownego oraz objawy zakrzepowego zapalenia żył. Choroba może również przebiegać bezobjawowo.

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Wyróżnia się 4 podstawowe typy histologiczne, stanowiące około 95% wszystkich raków płuca — drobnokomórkowy (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) – najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych, czyli obwodowych częściach płuc. Z tego powodu postać tę rzadziej niż raka płaskonabłonkowego wykrywa się za pomocą badania cytologicznego płwociny. Postać ta może występować w postaci pojedynczego ogniska lub jako wielogniskowy nowotwór zajmujący płuca i wydzielający dużą ilość śluzu. Gruczolakorak jest w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy i stosunkowo często występuje u kobiet. W wielu krajach obserwuje się stopniowy wzrost udziału raków gruczołowych wśród nowotworów pierwotnych płuca.
- **rak wielkokomórkowy** (ok. 10% wszystkich przypadków raka płuca) – najrzadszy spośród pierwotnych nowotworów płuca. Zbudowany z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendokrynnego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc. Przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakoraku.

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.

**Rozpoznanie** raka płuca obejmuje ustalenie typu histologicznego nowotworu oraz określenie stopnia jego zaawansowania klinicznego z wykorzystaniem skali TNM-UICC (*International Union Against Cancer; UICC 2009*) poprzez ocenę stanu:

- guza pierwotnego (cecha T); stosowane metody diagnostyczne to bronchofiberoskopia, RTG, KT lub MR, badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego;
- regionalnych węzłów chłonnych (cecha N); stosowane metody diagnostyczne to bronchofiberoskopia, KT lub MR, mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa, PET–KT, badanie fizykalne i BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych, torakoskopia, EUS (przezprzetykowa ultrasonografia), EBUS (endobronchial ultrasonography — przezoskrzelowa ultrasonografia);

- narządów odległych, w których mogą występować przerzuty (cecha M); stosowane metody diagnostyczne to USG lub KT jamy brzusznej, biopsja pojedynczego ogniska z podejrzeniem przerzutu w nadnerczu, KT lub MR mózgu (DRP – Zawsze / NDRP - gdy podejrzenie kliniczne), scyntygrafia kości (DRP — planowane leczenie skojarzone / NDRP - podejrzenie kliniczne), obustronna trepanobiopsja szpiku z talerza biodrowego, (DRP - planowane leczenie skojarzone / NDRP - nigdy w rutynowym postępowaniu), PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna), BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych ognisk w tkankach miękkich

Według siódmej klasyfikacji TNM wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania raka płuc: rak ukryty, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB (każde T, N3 lub T4, każde N), IV (każde T, każde N, M1).

**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.

U około **60-70% chorych na NDRP** wyjściowo stwierdza się nowotwór w stadium zaawansowanym – IIIB i IV, co uniemożliwia zastosowanie postępowania o założeniu doszczętnym. Leczenie chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym NDRP (uogólnienie choroby lub miejscowe zaawansowanie z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych nadobojczykowych lub węzłowych i śródpiersiowych po przeciwległej stronie i/lub naciekaniem struktur śródpiersia lub obecnością satelitarnych przerzutów w obrębie tego samego płata) oparte jest przede wszystkim na skojarzonej radio- i chemio-terapii, a w przypadkach zmian zaawansowanych miejscowo obejmuje stosowanie tzw. metod wewnątrzoskrzelowych.

Celem chemioterapii paliatywnej jest zmniejszenie dolegliwości i objawów, poprawa jakości życia oraz wydłużenie czasu przeżycia. W przypadku **chemioterapii I linii** zaawansowanego NDRP - zalecanej u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych obciążeń, u których ponadto możliwa jest obiektywna ocena odpowiedzi na leczenie - obowiązują schematy 2-lekowe z zastosowaniem pochodnej platyny (cisplatyna, karboplatyna), natomiast u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii skojarzonej możliwa jest chemioterapia jednolekowa preparatem III generacji. Leczenie powinno obejmować 3-4 cykle, a u chorych ze stwierdzoną regresją w wyniku zastosowanego postępowania kontynuacja leczenia do 6 cykli. U pozostałych chorych zaleca się zastosowanie terapii jednolekowej. Do chemioterapeutyków stosowanych w grupie chorych z NDRP należą, poza pochodnymi platyny, alkaloidy barwinka vinca minor (windezyrna, winblastyna), ifosfamid, mitomycyna. Obecnie dodatkowo wprowadzone zostały taksoidy (paklitaksel, docetaksel), gemcytabina oraz winorelbina, a z grupy leków wykazujących działanie ukierunkowane selektywnie na tkankę nowotworową inhibitory TK-EGFR (gefitynib).

Po okresie remisji lub stabilizacji choroby u wszystkich chorych dochodzi do progresji, co często jest wskazaniem do podejmowania jedynie objawowego leczenia. W grupie pacjentów, u których po pierwotnej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny uzyskuje się odpowiedź obiektywną, czas do progresji choroby od momentu wcześniej zakończonego leczenia wynosi  $\geq 3$  miesiące, nie występują nasilone objawy toksyczności wcześniejszego leczenia i utrzymuje się dobry stan sprawności, istnieje możliwość zastosowania chemioterapii II linii.

Źródło: AW-8, [1- 7]

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

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 doszczętnej resekcji miąższu 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.

W odniesieniu do raka płuca, jako skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (zgodnie z art. 31a ust. 1 pkt. 2) eksperci wymieniają przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy ( ), przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia ( ).

Źródło: AW-10, AW-11, AW-12, AW-13, [1, 3, 7]

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

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

Substancja czynna docetaksel jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce i dostępna z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

Celem proponowanego terapeutycznego programu zdrowotnego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca**” jest wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, wydłużenie czasu przeżycia do wystąpienia nawrotu lub progresji choroby oraz poprawa jakości życia. **Nie obejmuje** on wskazania będącego przedmiotem niniejszego raportu – **leczenia I linii NDRP** z zastosowaniem produktu leczniczego **docetaksel**.

Źródło: AW-5, AW-8

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Wg ekspertów przedmiotowe świadczenie zapobiega przedwczesnemu zgonowi, poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość ( ) oraz ratuje życie i prowadzi do poprawy stanu zdrowia ( ). „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym może prowadzić do wydłużenia czasu przeżycia oraz poprawy jakości życia.”

Źródło: AW-11, AW-12, AW-13

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

#### **Chemioterapia**

W latach 80 XX wieku do leczenia pacjentów z NDRP w dobrym stanie ogólnym wprowadzono chemioterapię z zastosowaniem **leków 2 generacji**, (m.in. **windezyny, cisplatyny, mitomycyny, ifosfamid, winblastyny i etopozydu**). W latach 90 wprowadzono **leki cytotoksyczne 3 generacji** (m.in. **paklitaksel, docetaksel, gemcytabinę, winorelbinę, irynotekan**).

Standardem w I linii terapii zaawansowanego NDRP są **schematy 2-lekowe** oparte na **pochodnych platyny** tj. zawierające cisplatynę (ewentualnie karboplatynę - u chorych z obecnością bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania cisplatyny) oraz **lek cytostatyczny trzeciej generacji**.

Wg rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów (2010r.) schematy leków trzeciej generacji z pochodnymi platyny są bardziej skuteczne i lepiej tolerowane w porównaniu do wcześniej stosowanych schematów. Dodanie trzeciego leku do 2-lekowego schematu zawierającego pochodne platyny nie poprawia wyników.

#### **Terapie ukierunkowane molekularnie**

W celowanym leczeniu chorych na NDRP kliniczne zastosowanie znalazły inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR oraz inhibitory angiogenezy (bewacyzumab). W przypadku mutacji genu *EGFR* leczenie IKT w I linii wydaje się skuteczniejsze od chemioterapii, natomiast rola IKT u chorych bez mutacji lub zwiększonej liczby kopii *EGFR* w komórkach nowotworu jest wątpliwa.

Za postępowanie rutynowe w leczeniu zaawansowanego NDRP nie uznaje się bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią.

#### **Dostępność alternatywnych świadczeń opieki zdrowotnej**

Substancje czynne stanowiące komparatory dla docetakselu według analiz producenta, tj. winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, pemetreksed są finansowane ze środków publicznych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Projekt terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” w I linii leczenia NDRP uwzględnia zastosowanie pemetreksedu i gefitynibu (obecnie niefinansowany ze środków publicznych).

Źródło: [5,8,9], AW-8

## 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

**Liczebność populacji według ekspertów**

Wg [REDAKTOWANE] „liczba osób w Polsce ( chorobowość ) – 7 tys.-8 tys. chorych – oszacowanie własne.  
I linia leczenia – około 5 tys. nowych zachorowań rocznie ( wszystkie typy histologiczne)  
II linia leczenia- około 2-3 tys. chorych rocznie ze wskazaniem do leczenia ( wszystkie typy histologiczne).  
Dane oszacowane na podstawie ogólnych danych z biuletynu Nowotwory złośliwe w Polsce w roku 2008 .”

**Liczebność populacji wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów**

Według KRN w ostatnich kilku latach rak płuca jest rozpoznawany u niemal **16 000 mężczyzn** i niemal **5000 kobiet**.

Tab. Zarejestrowane przypadki nowotworów płuca w latach 2004 – 2008 wg danych KRN

Liczba i odsetek zarejestrowanych przypadków nowotworów płuca wg KRN					
Rok	2004	2005	2006	2007	2008
Nowotwory płuca ogółem	20 878	20 408	20 553	20 112	19 219
<b>Niedrobnokomórkowy</b>	<b>10 140 (48,6%)</b>	<b>10950 (53,7%)</b>	<b>10 981 (53,4%)</b>	<b>11 083 (55,1%)</b>	<b>10 880 (56,6%)</b>
Nieokreślone	8 050 (38,6%)	6 773 (33,2%)	6 947 (33,8%)	6 369 (31,7%)	5 747 (29,9%)
Drobnokomórkowy	2 668 (12,8%)	2 660 (13%)	2 609 (12,7%)	2 634 (13,1%)	2 569 (13,4%)
Mięsaki	20 (0,1%)	25 (0,1%)	16 (0,1%)	26 (0,1%)	23 (0,1%)

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 występowania NDRP i SCLC 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 SCLC i ok. 30 to zachorowania na mięsaki.

**Liczebność populacji wg danych NFZ**

Tab. Nowotwory płuca i oskrzela w latach 2007 – 2009 wg danych NFZ

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

**Liczebność populacji wg podmiotu odpowiedzialnego dla produktu Taxotere®**

Tab. Liczba pacjentów wg BIA podmiotu odpowiedzialnego

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]									
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<sup>a</sup> dane otrzymane z NFZ, <sup>b</sup> wyliczenia na podstawie danych z NFZ. Pozostałe dane stanowią prognozę

Źródło: AW-9, AW-4, AW-12

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

Standardem w I linii terapii zaawansowanego NDRP są **schematy 2-lekowe** oparte na **pochodnych platyny** tj. zawierające cisplatynę (ewentualnie karboplatinę - u chorych z obecnością bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania cisplatyny) oraz **lek cytostatyczny trzeciej generacji**.

**Tab. Docetaksel i jego komparatory w I linii leczenia NDRP**

Docetaksel i komparatory			Komparatory wg podmiotu odpowiedzialnego	Stanowisko eksperckie				Rekomendacje NDRP	Rejestracja		Schemat chemioterapii <sup>a</sup>
Klasyfikacja ATC	Mechanizm działania	Substancja czynna		A	B	C	D		NDRP	uwagi	
Taksoidy	Inhibitory mitozy	docetaksel	x				x	x	x	-	DOC
		paklitaksel	x	x			x	x	x	-	-
winorelbina		x		x	x	xxx	x	x	-	VNB, VNB/CISP, VNB/CBP	
windezyna									-	-	
winblastyna									-	VINB/CISP, VINB/CBP, MPV	
Analogi pirymidyn		Antymetabolity	gemcytabina	x	x	x	xxx	x	x	-	GEM, GEM/CISP, GEM/CBP
Analogi kwasu foliowego	pemetreksed		x	x		xx	x	x	histologia niepłaskonabłonkowa	PEM	
Analogi iperytu azotowego;	Lek alkilujący	ifosfamid						x	-	MIP	
Pochodne podofilotoksyny	Inhibitory topoizomerazy I / II	etopozyd					x		-	ET/CISP	
Inne		irynotekan					x		-	-	
Antybiotyki cytotoksyczne	inhibitor replikacji DNA	mitomycyna							-	MPV, MIP	
Terapie celowane: Inhibitory kinazy białkowej		ogółem							-	-	
		gefitynib	x							-	-
Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)			x						-	-	

**A** - interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną interwencję; **B** - najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce; **C** - najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce; **D** - interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu; „x” – dana interwencja została wskazana jako komparator; <sup>a</sup> wg Tabeli 1 z AE podmiotu odpowiedzialnego (dane otrzymane z NFZ dotyczące najczęściej stosowanych schematów chemioterapii w leczeniu NDRP w 2008r.) i Tabeli 1 z BIA

### 2.3.1. Interwencje

**Substancja chemiczna:** docetaksel

- **Postać farmaceutyczna:** koncentrat (lepki roztwór, barwa żółta do brązowo-żółtej) i rozpuszczalnik (roztwór bezbarwny) do sporządzania roztworu do infuzji;
- **Droga podania:** wlew dożylny
- **Kod ATC:** L01CD02
- **Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwnowotworowe

**Dawkowanie:**

U pacjentów z NDRP, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce **75 mg/m<sup>2</sup> pc.** jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 30-60 minut. Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, **raz na trzy tygodnie**. Docetaksel należy

stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

**Szczególne środki ostrożności:** Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi.

**Dostosowanie dawki w trakcie leczenia:**

- u pacjentów, u których podczas leczenia docetakselem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów  $< 500$  komórek/mm<sup>3</sup> przez okres dłuższy niż 1 tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć z 75 mg/m<sup>2</sup> pc. do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać;
- u pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego kursu chemioterapii wynosiła  $< 25\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę leku do 65 mg/m<sup>2</sup> pc.

**Premedykacja:**

W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuc, o ile nie ma przeciwwskazań może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu.

**Przeciwwskazania:**

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych;
- docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów  $< 1\ 500$  komórek/mm<sup>3</sup> oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku;
- docetakselu nie wolno stosować u kobiet w ciąży lub karmiących piersią;
- docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ brak jest danych dotyczących tej grupy pacjentów;
- obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetakselem.

**Specjalne ostrzeżenia:**

Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości  $\geq 1\ 500$  komórek/mm<sup>3</sup>. W przypadku ciężkiej neutropenii ( $< 500$  komórek/mm<sup>3</sup> przez  $\geq 7$  dni) podczas leczenia docetakselem zalecane jest zmniejszenie dawki leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego.

Źródło: AW-5

**2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne**

**Tab. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną docetaxelum zarejestrowane w Unii Europejskiej**

Rejestracja centralna	Produkty lecznicze				
	Taxotere®	Docetaxel Winthrop®	Docetaxel Teva®	Docefrez®	Docetaxel Teva Pharma®
Data dopuszczenia do obrotu na terenie UE	27.11.1995 r.	20.04.2007 r.	26.01.2010 r.	10.05.2010r.	21.01.2011r.
Podmiot odpowiedzialny	Aventis Pharma S.A.	Aventis Pharma S.A.	Teva Pharma B.V.	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V	Teva Pharma B.V.
Numerы pozwoleń	EU/1/95/002/001 - 20 mg/0,5ml, EU/1/95/002/002 - 80 mg/2ml EU/1/95/002/003 - 20mg/1ml EU/1/95/002/004 - 80mg/4ml EU/1/95/002/005 - 160mg/8ml	EU/1/07/384/001 - 20 mg/0.5 ml, EU/1/07/384/002 - 80 mg/2ml, EU/1/07/384/003 - 20 mg/1ml, EU/1/07/384/004 - 80 mg/4ml EU/1/07/384/005 - 160mg/8ml	EU/1/09/611/001 - 20 mg/0,5 ml, EU/1/09/611/002 - 80 mg/2 ml	EU/1/10/630/001 - 20mg EU/1/10/630/002 - 80mg	EU/1/10/662/001 - 20mg, EU/1/10/662/002 - 80mg
Uwagi	Lek oryginalny	Lek generyczny	Lek generyczny	Lek generyczny	Lek generyczny

Źródło: AW-5, <http://www.ema.europa.eu>

Tab. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną docetaxel zarejestrowane w Polsce

Rejestracja krajowa	Produkty lecznicze						
	Cetadocure <sup>®</sup> (d. Dexalotec <sup>®</sup> )	Daxtere <sup>®</sup>	Docetaxel Stada <sup>®</sup>	Celotax <sup>®</sup>	Taxegis <sup>®</sup>	Docetaxel Hospira <sup>®</sup>	Docetaxel-Ebewe <sup>®</sup>
Data dopuszczenia do obrotu na terenie Polski	19.01.2011r.	15.10.2010r.	24.01.2011r.	04.2011r.	04.2011r.	06.2010r.	04.2010r.
Podmiot odpowiedzialny	STADA Arzneimittel AG	Actavis Group PTC ehf	STADA Arzneimittel AG	Celon Pharma Sp. z o.o.	EGIS Pharmaceuticals PLC	Hospira UK Ltd	Ebewe Pharma Ges m.b.H Nfg. KG
Numery pozwoleń	17789 - 20 mg/0,5 ml 17790 - 80 mg/2 ml	17400 - 20 mg/ml	17790 - 20 mg/0,5 ml 17789 - 80 mg/2 ml	18109 - 20 mg/0,5 ml	18174 - 20 mg/0,5 ml 18175 - 80 mg/2 ml	16886 - 10 mg/ml	16652 - 10 mg/ml

Źródło: <http://bip.urpl.gov.pl>, w tym:

[http://bip.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1558/original/Biuletyn\\_2011-01.pdf?1299763072](http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1558/original/Biuletyn_2011-01.pdf?1299763072)

[http://bip.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1723/original/2011-04.pdf?1305099765](http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1723/original/2011-04.pdf?1305099765)

[http://bip.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/677/original/Biuletyn\\_2010-06.pdf?1285740245](http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/677/original/Biuletyn_2010-06.pdf?1285740245)

[http://bip.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/211/original/Biuletyn\\_2010-04.pdf?1285740245](http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/211/original/Biuletyn_2010-04.pdf?1285740245)

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną docetaxel zarejestrowane są w następujących wskazaniach:

**Niedrobnokomórkowy rak płuc** (Taxotere<sup>®</sup>, Docetaxel Winthrop<sup>®</sup>, Docetaxel Teva<sup>®</sup>, Docefrez<sup>®</sup>, Docetaxel Teva Pharma<sup>®</sup>)

- **docetaxel w monoterapii** - leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii,
- **docetaxel w skojarzeniu z cisplatyną** - leczenie pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.

#### Rak piersi

- **docetaxel** (Taxotere<sup>®</sup>, Docetaxel Winthrop<sup>®</sup>, Docetaxel Teva<sup>®</sup>, Docefrez<sup>®</sup>) **w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem** - leczenie uzupełniające 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 (ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi);
- **docetaxel** (Taxotere<sup>®</sup>, Docetaxel Winthrop<sup>®</sup>, Docetaxel Teva<sup>®</sup>, Docefrez<sup>®</sup>) **w skojarzeniu z doksorubicyną** - leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu;
- **docetaxel** (Taxotere<sup>®</sup>, Docetaxel Winthrop<sup>®</sup>, Docetaxel Teva<sup>®</sup>, Docefrez<sup>®</sup>, Docetaxel Teva Pharma<sup>®</sup>) **w monoterapii** - leczenie pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych (wcześniejsze leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący);
- **docetaxel** (Taxotere<sup>®</sup>, Docetaxel Winthrop<sup>®</sup>, Docetaxel Teva<sup>®</sup>, Docefrez<sup>®</sup>) **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;
- **docetaxel** (Taxotere<sup>®</sup>, Docetaxel Winthrop<sup>®</sup>, Docetaxel Teva<sup>®</sup>, Docefrez<sup>®</sup>) **w skojarzeniu z kapecytabiną** - leczenie pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii (wcześniejsze leczenie powinno zawierać antracykliny).



**Rak gruczołu krokowego** (Taxotere<sup>®</sup>; Docetaxel Winthrop<sup>®</sup>, Docetaxel Teva<sup>®</sup>, Docefrez<sup>®</sup>, Docetaxel Teva Pharma<sup>®</sup>): **docetaxel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem** - leczenie pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

**Gruczolakorak żołądka** (Taxotere<sup>®</sup>; Docetaxel Winthrop<sup>®</sup>, Docetaxel Teva<sup>®</sup>, Docefrez<sup>®</sup>): **docetaxel w połączeniu z cisplatiną i 5-fluorouracyłem** - leczenie gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.

**Rak głowy i szyi** (Taxotere<sup>®</sup>; Docetaxel Winthrop<sup>®</sup>, Docetaxel Teva<sup>®</sup>, Docefrez<sup>®</sup>): **docetaxel w połączeniu z cisplatiną i 5-fluorouracyłem** - leczenie indukcyjne pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

Źródło: AW-5

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum (Taxotere<sup>®</sup>).

W późniejszej korespondencji z MZ włączyło również inne produkty lecznicze zawierające substancje czynną docetaxel (patrz pkt. 2.3.1.5 niniejszego raportu).

W związku z faktem, że docetaxel ma zastosowanie w dwóch liniach leczenia (I i II), dowody naukowe są odrębne dla każdej z linii i podmiot odpowiedzialny przekazał odrębną dokumentację HTA dla każdej z linii również w pracach AOTM zachowano ten układ i odrębnie przygotowano raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej dla zastosowania docetaxelu w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Niniejszy raport omawia zastosowanie przedmiotowego produktu leczniczego w I linii leczenia pacjentów z NDRP.

Źródło: AW-7

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tab. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
██████████	2 linia leczenia NDRP
██████████	„I i II linia leczenia chorych na zaawansowanego NDRP ze szczególnym uwzględnieniem rozpoznania raka płaskonabłonkowego”
██████████	2 linia leczenia NDRP

<sup>a</sup> Ekspert zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetaxelu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło: AW-11, AW-12, AW-13

### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych 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<sup>®</sup>) na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 otrzymano pismem z dnia 9.12.2009 r., znak: MZ-PLE-460-8365-141/GB/09.

W proces oceny MZ włączyło „również pozostałe produkty lecznicze zawierające substancje czynną docetaxel tj. Docetaxel Winthrop<sup>®</sup> oraz Docetaxel Teva<sup>®</sup>” (pismo z dnia 10 marca 2010 r. znak: MZ-PLE-460-8365-219/GB/10). Ponieważ MZ w kolejnym piśmie (MZ-PLE-460-8365-347/GB/10 z 9 listopada 2010 r.) przekazującym zmodyfikowany projekt programu i zawierającym wskazówki do oceny nie wskazywało już konkretnego produktu leczniczego, a odnosiło się ogólnie do nazwy substancji czynnej „docetaxel” taką nomenklaturę przyjęto w niniejszym raporcie.

Zlecenie MZ doprecyzowano w piśmie z dnia 9.11.2010r., znak MZ-PLE-460-8365-347/GB/10, rozdzielając ocenę substancji czynnej docetaxelum zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi na: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów nie otrzymujących uprzednio chemioterapii (I linia) oraz po

niepowodzeniu wcześniej stosowanej chemioterapii (II linia). W załączeniu przekazano zmodyfikowany projekt programu terapeutycznego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (który nie obejmuje wskazania przedmiotowego dla niniejszego raportu – zastosowania docetakselu w I linii leczenia NDRP). MZ zwróciło się do AOTM z prośbą wykorzystanie w trakcie prowadzonej oceny leków zawierających substancje czynne: pemetreksed, docetaksel, erlotynib, gefitynib. Jednocześnie MZ zwróciło się z prośbą o:

- jednoczasową ocenę wyżej wymienionych leków;
- dokonanie oceny oraz wydanie odrębnych rekomendacji dla wszystkich ocenianych produktów leczniczych terapii niedrobnokomórkowego raka płuca: m.in. docetaksel u pacjentów nie otrzymujących uprzednio chemioterapii w tym wskazaniu (I linia) oraz po niepowodzeniu wcześniej stosowanej chemioterapii (II linia);
- dokonanie oceny z rozważeniem przeniesienia tych substancji czynnych z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do finansowania w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego;
- zawarcie w stanowisku Rady Konsultacyjnej i rekomendacji Prezesa AOTM, poza oceną określonej technologii lekowej w określonym wskazaniu, odniesienia do konkretnych zapisów programu (kryteria włączenia, wyłączenia, dawkowanie) jako rekomendowanych bądź nie – dotyczy substancji czynnych proponowanych do umieszczenia w programie w I i II linii leczenia.

W tym samym piśmie MZ odniosło się do zapisów stanowiska „63/19/2010, zgodnie z którym Rada uważa za niezasadne finansowanie tej samej substancji czynnej zarówno w programie terapeutycznym w jednym wskazaniu w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz Rada wskazuje na konieczność rozpatrzenia zasad finansowania tego leku we wszystkich aktualnych wskazaniach (I i II rzut leczenia, terapia podtrzymująca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz leczenie chorych na międzybłoniaka opłucnej (...)) Minister Zdrowia nie podziela tej opinii i uważa że realizacja zaleceń Rady w tym zakresie jest w chwili obecnej niemożliwa. (...) Łączenie oceny technologii w różnych wskazaniach może przyczynić się do nadmiernego przedłużenia procesu wydawania rekomendacji Prezesa AOTM oraz wpłynąć niekorzystnie na dostępność pacjentów do określonej terapii.”

Pierwotny termin wydania rekomendacji to koniec kwietnia 2011 roku (pismo Ministerstwa Zdrowia z dnia 24 listopada 2010 r. znak: MZ-PL-460-8365-355/GB/10). Ostateczny termin wydania rekomendacji został określony w piśmie

z dnia 16 marca 2011 r. znak: MZ-PL-460-8365-398/GB/11. Pierwotnie wskazany termin został przesunięty „do dnia 15 czerwca 2011 roku”.

Niniejszy raport w sprawie oceny świadczenia oparto o dokumenty przekazane przez firmę Sanofi-Aventis Sp. z o.o. ( ) dnia 9 października 2009 do

Źródło:AW-7

[http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=295&searched=alimta&highlight=ajaxSearch\\_highlight+ajaxSearch\\_highlight1](http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=295&searched=alimta&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1)

## 2.3.2. Komparatory

### 2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tab. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu

Ekspert	Stanowisko
	<i>Ekspert nie wskazał żadnej interwencji.</i>
	„Dwulekowe schematy z udziałem cisplatyny i lekiem III generacji. Najczęściej stosowane winorelbina ,gemcytabina rzadko natomiast paklitaksel i docetaksel. U chorych z rozpoznany niepłaskonablonkowym rakiem głównie gruczolakiem stosuje się również schemat zawierający cisplatinę i pemetreksed. Inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR : Erlotynib (Tarceva) , głównie u chorych z rakiem gruczolowym, niepalących. Gefitynib ( Iressa), u chorych z potwierdzona mutacją genu EGFR.”
	<i>Ekspert nie wskazał żadnej interwencji.</i>

<sup>a</sup> Ekspert zgłosił konflikt inetersów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło:AW-11, AW-12, AW-13

### 2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

**Tab. Interwencje, które mogą zastąpić wnioskowaną interwencję**

Ekspert	Stanowisko
██████████	Ekspert nie wskazał żadnej interwencji.
██████████	„pemetreksed u chorych głównie z rakiem gruczołowym”
██████████	Ekspert nie wskazał żadnej interwencji.

<sup>a</sup> Ekspert zgłosił konflikt inetersów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło:AW-11, AW-12, AW-13

### 2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

**Tab. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce**

Ekspert	Stanowisko
██████████	Ekspert nie wskazał żadnej interwencji.
██████████	„cisplatyna z winorelbina”
██████████	Ekspert nie wskazał żadnej interwencji.

<sup>a</sup> Ekspert zgłosił konflikt inetersów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło:AW-11, AW-12, AW-13

### 2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

**Tab. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce**

Ekspert	Stanowisko
██████████	Ekspert nie wskazał żadnej interwencji.
██████████	„Cisplatyna z gemcytabiną, cisplatyna z winorelbina”
██████████	Ekspert nie wskazał żadnej interwencji.

<sup>a</sup> Ekspert zgłosił konflikt inetersów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło:AW-11, AW-12, AW-13

### 2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

**Tab. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce**

Ekspert	Stanowisko
██████████	„W ramach pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym zalecane są przede wszystkim schematy z udziałem pochodnych platyny i winorelbiny lub gemcytabiny.”
██████████	„Dwulekowe schematy z udziałem cisplatyny i lekiem III generacji. Najczęściej stosowane winorelbina ,gemcytabina rzadko natomiast paklitaksel i docetaksel. U chorych z rozpoznany niepełskonablonkowym rakiem głównie gruczolakiem stosuje się również schemat zawierający cisplatinę i pemetreksed.- Rekomendacje uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego miedzybłoniaka opłucnej .J Jassem i wsp. .Nowotwory 2010;60:258-270”
██████████	„W ramach pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania miejscowego lub rozsiewu zalecane są schematy z udziałem pochodnych platyny i winorelbiny lub gemcytabiny lub pemetreksedu.”

<sup>a</sup> Ekspert zgłosił konflikt inetersów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło:AW-11, AW-12, AW-13

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Rada Konsultacyjna AOTM i Prezes AOTM wydali dotychczas 3 stanowiska/uchwały oraz rekomendacje dotyczące finansowania technologii lekowych w leczeniu raka płuca.

Tab. Stanowiska / uchwały Rady Konsultacyjnej AOTM.

Stanowisko/Uchwała Rady Konsultacyjnej	Treść z uzasadnieniem	Rekomendacja Prezesa AOTM	Treść z uzasadnieniem
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 87/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010r. w sprawie świadczenia gwarantowanego „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>Avastin (bewacyzumab)</b>”</p>	<p>Rada Konsultacyjna <b>uważa za zasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>Avastin (bewacyzumab)</b>” (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej).</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Wobec braku wpływu produktu leczniczego na przeżycia całkowite, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione</p>	<p>Rekomendacja nr <b>43/2010</b> Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia <b>20 grudnia 2010r.</b> w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji, w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego, jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej)</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń</b> gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego dotyczącego chemioterapii niestandardowej)</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></p> <p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem RK, która opierając się na dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny analizach farmakoekonomicznych dotyczących produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) stosowanego z paklitaksemem i karboplatiną w leczeniu I linii chorych na zaawansowanego NDRP, typ adenocarcinoma, i raporcie zawierającym ocenę tych analiz, uznała za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „leczenia raka o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab), przychyliła się do argumentacji, iż wobec braku wpływu na ogólną śmiertelność, niską efektywność mierzona zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 63/19/2010 z dnia 7 września 2010r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za <b>zasadne pozostawienie</b> świadczenia „leczenie niedrobnokomorkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta)” – <b>leczenie II rzutu, w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do czasu rozpatrzenia zasad</b></p>	<p>Rekomendacja nr <b>31/2010</b> Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia <b>7 września 2010r.</b> w sprawie świadczenia gwarantowanego „leczenie niedrobnokomórkowego raka</p>	<p>(...) Podtrzymując opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej oraz uwagi członków Rady Konsultacyjnej, <b>słuszne wydaje się finansowanie ze środków publicznych omówionej terapii w ramach programu zdrowotnego.</b> Umożliwi to skuteczniejsze monitorowanie bezpieczeństwa i efektywności leczenia oraz zwiększy racjonalizację terapii.</p>

Stanowisko/Uchwała Rady Konsultacyjnej	Treść z uzasadnieniem	Rekomendacja Prezesa AOTM	Treść z uzasadnieniem
<p>albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>pemetreksed (Alimta®)</b>”<sup>1</sup></p>	<p><b>finansowania tego leku we wszystkich aktualnych wskazaniach</b> (I i II rzutu leczenia, terapia podtrzymująca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz leczenie chorych na międzybłoniaka płucnej).</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Rada nie może podejmować decyzji wpływających na dostępność terapii w innych wskazaniach niż wnioskowane, a takie konsekwencje miałyby zmiana zasad finansowania pemetreksedu, polegająca na usunięciu go z Wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem według ICD-10 oraz w terapii wspomagającej.</p>	<p>płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>pemetreksed (Alimta®)</b></p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje finansowanie</b> ze środków publicznych terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®), do realizacji w ramach programu zdrowotnego.</p>	
<p><b>Uchwała nr 29/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r.</b> w sprawie finansowania erlotynibu (Tarceva®) w leczeniu NDRP w stadium III/IV po niepowodzeniu co najmniej jednego programu chemioterapii</p>	<p>Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje niefinansowanie</b> preparatu <b>Tarceva®</b></p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dane dotyczące stosowania erlotynibu we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z jednej próby klinicznej w której wykazano niewielkie wydłużenie mediany przeżycia (2 miesiące).</li> <li>Uzyskanie efektu zdrowotnego związane z bardzo dużymi nakładami finansowymi zdecydowanie przekracza akceptowalny próg opłacalności rekomendowany przez WHO.</li> </ul>		

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl>

<sup>1</sup> Technologia lekowa „pemetreksed (Alimta®) w leczeniu I i II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca” stanowiła przedmiot obrad RK w dniu **6 lipca 2009 r.** Podczas posiedzenia RK w dniu 6 lipca 2009 r. członkowie Rady nie podjęli decyzji w sprawie finansowania ocenianej technologii medycznej z uwagi na niejasno sformułowany problem decyzyjny, brak projektu programu zdrowotnego oraz dostarczenie przez podmiot odpowiedzialny materiałów odnoszących się jedynie do finansowania pemetreksedu w ramach katalogu chemioterapii.





Źródło: AW-9

### 3.3. Uwagi analityków

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 przeznaczone na leczenie pacjentów z NDRP może istnieć konieczność przesunięć finansowych w ramach budżetów przeznaczonych przez NFZ na kontraktowanie tych świadczeń. **Może to również spowodować to ograniczenie dostępności pacjentów** do leczenia w ramach programów zdrowotnych. W przesłanej opinii programu (NFZ/CF/DGL/2011/073/0120/W/11852/MJ z 26 kwietnia 2011 r.) brak jest odniesienia się Funduszu do tej kwestii.

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

#### Polska - Grupa Ekspertów 2010

Chemioterapia I linii w zaawansowanym NDRP powinna być stosowana u chorych spełniających następujące warunki:

- stopień zaawansowania IV lub IIIB, nie kwalifikujący się do paliatywnej radioterapii;
- stopień sprawności 0 lub 1 wg klasyfikacji WHO oraz u wybranych chorych stopień 2;
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie;
- niewielki ubytek lub prawidłowa masa ciała;
- nieobecność współwystępujących chorób uniemożliwiających przeprowadzenie zaplanowanego leczenia.

Zaleca się stosowanie dwulekowych schematów z udziałem cisplatyny i leku III generacji (**winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, pemetreksed**). Nie powinno się przekraczać 4 cykli leczenia, z wyjątkiem chorych, u których w kolejnych badaniach stwierdza się postępującą odpowiedź; w tej grupie można podać dodatkowe dwa cykle. Chorzy w wieku > 70 lat i w stanie sprawności 0-1 wg skali WHO mogą otrzymać wielolekową chemioterapię (w tym schematy bez udziału pochodnych platyny), a wybrani chorzy w stopniu 2. – jednolekową chemioterapię. W trakcie chemioterapii konieczne jest wykonywanie, co dwa cykle, badań oceniających obiektywną odpowiedź na leczenie. Pierwszą ocenę należy przeprowadzić nie później niż po podaniu dwóch cykli. W przypadku progresji należy zakończyć chemioterapię i zastosować leczenie objawowe według wskazań.

*Źródło:* [www.pneumonologia.viamedica.pl](http://www.pneumonologia.viamedica.pl)

#### Polska - Polska Unia Onkologii (PUO) 2009

##### Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IV

Zastosowanie paliatywnej chemioterapii jest możliwe pod warunkiem spełnienia wszystkich następujących warunków:

- bardzo dobry lub dobry stan sprawności (0 lub 1 w skali Zubroda–WHO lub przynajmniej 70 w skali Karnofsky’ego);
- prawidłowa masa ciała lub jej ubytek  $\leq 10\%$  w ciągu 3 miesięcy poprzedzających leczenie;
- nieobecność poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia;
- wydolność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układu sercowo–naczyniowego i oddechowego;
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi, tak aby kontynuować leczenie tylko u chorych odnoszących z niego obiektywną korzyść.

Chorzy, którzy nie spełniają powyższych warunków, powinni być leczeni objawowo lub poddawani paliatywnej radioterapii.

Zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: **etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel, pemetreksed**. Użycie karboplatyny w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać jedynie u chorych z obecnością bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania cisplatyny.

Decyzja o wyborze schematu chemioterapii nie zależy od czynników demograficzno–klinicznych (wiek, płeć, umiejscowienie i liczba przerzutów, histologiczny typ nowotworu) z wyjątkiem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną, który jest bardziej skuteczny u chorych z NDRP o histologii innej niż z przewagą płaskonabłonkowego raka. Liczbę cykli paliatywnej chemioterapii wyznaczają jej skuteczność i tolerancja, co uzasadnia ściśle monitorowanie obu elementów. Z tego powodu badanie kontrolne oceniające efekt leczenia powinno być wykonane nie później niż po podaniu drugiego cyklu chemioterapii. W większości przypadków leczenie powinno być ograniczone do 3–4 cykli. Monoterapia może być uzasadniona w przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania pochodnych platyny oraz u chorych w podeszłym wieku i w stanie obniżonej sprawności (stopień 2. według skali Zubroda–WHO).

##### Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IIIB

Chemioterapia w ramach leczenia jednoczesnego powinna zawierać cisplatynę w skojarzeniu z etopozydem lub winorelbina. W przypadku sekwencyjnego leczenia możliwe jest stosowanie skojarzenia cisplatyny z obydwojema wymienionymi wyżej lekami oraz docetaksem lub paklitakselem, lub gemcytabiną. Gemcytabina i taksoidy nie powinny być podawane w ramach jednoczesnej chemioradioterapii poza klinicznymi badaniami.

*Źródło:* <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>



**Europa - European Society for Medicines in Oncology (ESMO) – 2010**

W leczeniu I linii NDRP w stadium IV, u pacjentów w dobrym stanie ogólnym schematy chemioterapii oparte o pochodne platyny przedłużają całkowite przeżycie, poprawiają jakość życia oraz kontrolę symptomów [IA]. Rekomendowane produkty lecznicze 3 generacji to: winorelbina, **taksany**, irynotekan, gemcytabina i pemetreksed. U pacjentów z aktywną mutacją EGFR w egzonie 19/21 opcją terapeutyczną są również IKT (erlotynib, gefitynib). U pacjentów starszych oraz z PS2 preferowana jest monoterapia (ze względu na skuteczność podobną do młodszej populacji zastosowanie schematu z pochodną platyny możliwe u wybranych pacjentów w dobrym stanie ogólnym, jednakże wiąże się ze zwiększoną toksycznością [IIB]). U pacjentów z PS 3-4 stosuje się BSC [IIB]. Schematy zawierające wyłącznie leki III generacji stanowią opcję przy przeciwwskazaniach do zastosowania pochodnych platyny (wykazano niższy odsetek odpowiedzi i podobne przeżycie [IA]).

Źródło: <http://www.esmo.org/research/esmo-clinical-practice-guidelines.html#c3341>

**Francja - Prescrire 2004**

W I linii leczenia nieoperacyjnego NDRP docetaksel otrzymał kategorię “nothing new”, jako lek, który w schemacie z cisplatyną nie wykazał większej efektywności w odniesieniu do schematu cisplatyna + winorelbina pod względem efektywności klinicznej. Schemat ten również nie wydłuża przeżycia pacjentów w porównaniu do innych analizowanych opcji: cisplatyna + paklitaksel, cisplatyna + gemcytabina oraz paklitaksel + gemcytabina, a ponadto nie jest lepiej tolerowany, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem utraty włosów, reakcji nadwrażliwości oraz zatrzymywania płynów. Prescrire podkreśla brak konsensusu w sprawie określenia najbardziej optymalnego schematu chemioterapii do zastosowania w przedmiotowym wskazaniu.

Źródło: <http://english.prescrire.org>

**Hiszpania - Hiszpania: Catalan Agency of Health Technology Assessment and Research (CAHTA) 2008**

U pacjentów z nieoperacyjnym lub nieresekcyjnym NDRP w stadium IIIA and IIIB zaleca się chemioterapię w połączeniu z radioterapią jako opcję najskuteczniejszą. Natomiast w stadium IV i przy PS 0 – 1 rekomenduje się chemioterapię (jakkolwiek obserwuje się umiarkowane korzyści) – schematy oparte na cisplatynie lub karboplatynie z **winorelbina, gemcytabina, paklitakselem lub docetakselem**. U pacjentów z PS 2 nie jest wskazana chemioterapia oparta o pochodne platyny, natomiast można rozważyć monoterapię.

Źródło: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/en/dir3553/lung2010.pdf>

**Kanada - Cancer Care Ontario (CCO) 2010**

W przedmiotowej populacji (zaawansowany NDRP, brak wcześniejszej chemioterapii), u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii CCO rekomenduje schematy 2-lekowe zawierające pochodną platyny i leku nowej generacji (**docetaksel, paklitaksel, winorelbina, gemcytabina, pemetreksed, irynotekan, erlotynib, gefitynib**). Brak jest dowodów wskazujących na większą efektywność kliniczną któregośkolwiek z ww. schematów, dostępne dane nie są wystarczająco przekonujące, by zalecać zastosowanie docetakselu i gemcytabiny zamiast pozostałych ww. leków. Wyboru należy dokonać w oparciu o toksyczność, wygodę stosowania oraz koszty. Nie zaleca się stosowania schematów 2-lekowych złożonych wyłącznie z leków nowej generacji ze względu na zwiększoną toksyczność przy niewielkim wpływie na przeżycie. W przypadku przeciwwskazań do zastosowania ww. schematów związanych np. z wiekiem lub toksycznością zaleca się podanie leku nowej generacji w monoterapii (za wyjątkiem gemcytabiny) zamiast starszych schematów 2-lekowych (pochodna platyny + windezylna lub etopozyd).

Źródło: <http://www.cancercare.on.ca>

**USA - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011**

W leczeniu I linii pacjentów z NDRP o histologii gruczołowej, wielkokomórkowej lub NDRP-NOS (bez określonego podtypu histologicznego) w dobrym stanie ogólnym (PS 0-1) oraz w PS2, gdy stan mutacji EGFR jest nieznany lub wynik był negatywny, NCCN zaleca m.in. chemioterapię (obejmującą np. paklitaksel, docetaksel, winorelbina, gemcytabina, etopozyd, irynotekan, ifosfamid, mitomycynę, pemetreksed). NCCN podkreśla, iż udowodniono efektywność zarówno schematów cisplatyny, jak i karboplatyny z następującymi lekami: paklitaksel, docetaksel, winorelbina, gemcytabina, irynotekan, etopozyd, winblastyna i pemetreksed. Schematy oparte na pochodnych platyny różnią się nieznacznie pod względem toksyczności, wygodą podania i kosztem, co daje możliwość indywidualizacji terapii. Docetaksel jest również zalecany w terapii adjuwantowej.

Źródło: <http://www.nccn.org>

**USA - American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010**

W leczeniu I linii NDRP w IV stopniu zaawansowania z PS 0-1 ASCO rekomenduje zastosowanie schematów zawierających cisplatynę (lepsza odpowiedź na chemioterapię, nieznacznie lepsze przeżycie) lub karboplatinę oraz lek III generacji: **docetaksel**, gemcytabina, irynotekan, paklitaksel, pemetreksed, winorelbina. W związku z subiektywnością oceny stanu pacjenta oraz brakiem dowodów wskazujących optymalny schemat chemioterapii eksperci ASCO nie byli w stanie zarekomendować schematu dla pacjentów z PS2.

Źródło: <http://www.asco.org>

**USA - National Cancer Institute (NCI) 2011**

W oparciu o wyniki metaanaliz dla populacji z NDRP w stadium IV, NCI stwierdza, iż schematy zawierające pochodną platyny oraz winorelbina, paklitaksel, docetaksel, gemcytabinę, irynotekan i pemetreksed wykazują podobną efektywność pod względem przeżycia. Ze względu na różnice w rodzaju i częstości działań niepożądanych schemat chemioterapii dobiera się indywidualnie.

Źródło: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/patient>

**Wielka Brytania - National Institute for Clinical Excellence / National Collaborating Centre for Acute Care (NCCAC) 2005, 2011**

Chemioterapia zaawansowanego NDRP powinna być kombinacją leku III generacji (docetaksel, gemcytabina, paklitaksel lub winorelbina) i pochodnej platyny (karboplatyna lub cisplatyna, zależnie od toksyczności, efektywności i wygody stosowania). Autorzy rekomendacji podkreślają brak silnych dowodów na przewagę określonego schematu nad pozostałymi.

Źródło: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10962/29676/29676.pdf>

**4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych****Francja - Haute Autorité de santé (HAS) 2004**

HAS rekomenduje finansowanie docetakselu poprzez umieszczenie na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i innych jednostkach publicznych. Rekomendacja dotyczy m.in. zastosowania Taxotere (docetaksel) w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu nieoperacyjnego NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów nie otrzymujących wcześniej chemioterapii w tym wskazaniu. Istnieją alternatywne terapie. Schemat z docetaksem pozwala na niewielką poprawę usług medycznych w stosunku do winorelbiny z cisplatyną.

Źródło: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031612.pdf>

**Szkocja - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2003**

SMC rekomenduje finansowanie docetakselu w linii leczenia NDRP. Docetaksel (Taxotere) w połączeniu z cisplatyną jest skuteczną opcją terapeutyczną w I linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP (stadium III/IV). Podobnie jak inne rekomendowane w tym wskazaniu leki, docetaksel przynosi korzyści wyłącznie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym. Oszacowany dla docetakselu koszt za QALY jest stosunkowo wysoki.

Źródło: [http://www.scottishmedicines.org.uk/Press\\_Statements/Docetaxel\\_Taxotere\\_174](http://www.scottishmedicines.org.uk/Press_Statements/Docetaxel_Taxotere_174)

**Dodatkowe informacje - Kanada:**

W związku z zastrzeżeniami dotyczącymi efektywności i kosztów docetakselu, na zasadzie umowy podziału ryzyka z lokalnym płatnikiem firma Sanofi-Aventis zgodziła się pokryć koszty docetakselu poniesione przez płatnika w przypadku nie osiągnięcia założonego poziomu odpowiedzi na leczenie. Program trwał przez 6 miesięcy.

Źródło: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/10/153>

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Obecnie **docetaksel** finansowany jest ze środków publicznych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (KCh) m.in. dla rozpoznań wg ICD 10: C34-C34.9. Pozostałe ICD 10 to C00-C14, C16, C40, C48-50, C56, C61.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z tytułu finansowania substancji czynnych w leczeniu NDRP.

**Tab. Koszty substancji czynnych finansowanych w ramach KCh w 21-dniowym cyklu chemioterapii - leczenie NDRP**

Kod procedury	Nazwa procedury	ICD-10: C34	Wycena punktowa / 1 mg	Koszt NFZ / 1 mg [PLN]	Max. dzienna dawka wg KK <sup>a</sup>	Dawkowanie wg ChPL <sup>b</sup>	Dawkowanie – wytyczne [1] <sup>b</sup>	Koszt NFZ substancji w 21-dniowym cyklu leczenia [PLN] <sup>cd</sup>
5.08.03.0000370	Docetaxelum inj	x	<b>3,9864</b>	39,864	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup> , 1 dzień/cykl		<b>5 172</b>
5.08.03.0000404	Paclitaxelum inj	x	<b>0,1761</b>	1,761	220 mg/m <sup>2</sup>	175 mg/m <sup>2</sup> , 1 dzień/cykl	200 mg/m <sup>2</sup> , 1 dzień/cykl	<b>609</b>
5.08.03.0000379	Gemcitabinum inj	x	<b>0,0724</b>	0,720	1250 mg/m <sup>2</sup>	1250 mg/m <sup>2</sup> , 2 dni/cykl		<b>3 114</b>
5.08.03.0000425	Vinorelbinum inj	x	<b>0,8133</b>	8,133	30 mg/m <sup>2</sup>	30 mg/m <sup>2</sup> ; 2 dni/cykl		<b>844</b>
5.08.03.0000433	Vinorelbinum p.o	x	<b>1,0648</b>	10,648	80 mg/m <sup>2</sup>	bd	nd	nd
5.08.03.0000422	Vinblastinum inj		<b>0,5473</b>	5,473	18,5 mg/m <sup>2</sup>	bd	nd	nd
5.08.03.0000407	Pemetreksed inj	x	<b>1,1594</b>	11,594	500 mg/m <sup>2</sup>	500 mg/m <sup>2</sup> , 1 dzień/cykl		<b>10 028</b>
5.08.03.0000442	Erlotinib p.o.	x	<b>0,1915</b>	1,915	150 mg	150 mg / dobę	nd	nd
5.08.03.0000374	Etoposidum inj	x	<b>0,017</b>	0,17	200 mg/m <sup>2</sup>	120 mg/m <sup>2</sup> ; 5 dni/cykl	120 mg/m <sup>2</sup> , 3 dni/cykl	<b>1 193</b>
5.08.03.0000437	Etoposidum p.o.	x	<b>0,0119</b>	0,119	240 mg/m <sup>2</sup>	bd		nd
5.08.03.0000398	Mitomycinum inj		<b>0,6885</b>	6,885	40 mg/m <sup>2</sup>	bd	nd	nd
5.08.03.0000383	Ifosfamidum inj	x	<b>0,0033</b>	0,033	8000 mg/m <sup>2</sup>	bd	nd	nd
5.08.03.0000361	Cisplatinum inj	x	<b>0,0991</b>	0,990	120 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup> , 1 dzień/cykl		nd
5.08.03.0000356	Carboplatinum inj	x	<b>0,0513</b>	0,513	800 mg/m <sup>2</sup>		AUC 6, 1 dzień/cykl	nd

<sup>a</sup> dawka zalecana przez Konsultantów Krajowych zgodnie z załącznikiem 1f do zarządzenia nr 66/2009/DGL Prezesa NFZ (Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii); <sup>b</sup> w sytuacji, gdy dawka leku nie jest dokładnie ustalona, a znany jest tylko zakres w jakim powinna się mieścić, przyjmowano wartość większą spośród określanych przez ChPL/[1]; <sup>c</sup> oszacowanie własne analityka dla leków i.v. zalecanych przez PUO w leczeniu I linii NDRP stadium III-IV [1]; <sup>d</sup> przy założeniu powierzchni ciała pacjenta równej 1,73 m<sup>2</sup> (zgodnie z AE i BIA podmiotu odpowiedzialnego) oraz dawkowania wg ChPL i Zaleceń (w przypadku rozbieżności oszacowanie dla wyższej dawki).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie otrzymanych danych refundacyjnych dotyczących liczby pacjentów (z niepowtarzającymi się numerami PESEL) oraz kosztów refundacji substancji czynnych finansowanych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów w podziale na poszczególne substancje czynne. Zestawienie to dotyczy 11 substancji czynnych najczęściej stosowanych we wskazaniu wg **ICD-10 C34-C34.9**, które dodatkowo generowały w latach 2009-2010 najwyższe koszty i nie precyzuje udziału substancji czynnych w poszczególnych liniach leczenia, a także typu histopatologicznego nowotworu.

**Tab. Całkowity koszt substancji czynnych stosowanych w leczeniu NDRP finansowanych w ramach KCh**

Nazwa substancji czynnej	Liczba pacjentów	Wartość zrealizowana[PLN]
<b>Rok 2009</b>		
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████

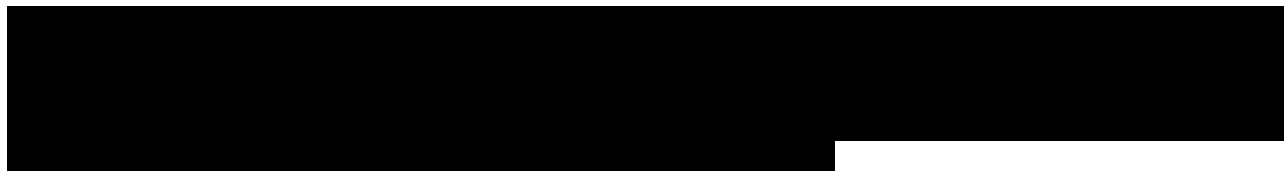


## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna



#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej



Tab. Metodologia analizy efektywności klinicznej przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny oraz opracowań wtórnych włączonych do AEK

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniami	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Liczba włączonych RCT <sup>a</sup> i liczba pacjentów	Uwagi
					Nie przeprowadzono metaanalizy
Douillard 2007	Porównanie wpływu chemioterapii opartej na docetakselu vs. zawierającej alkaloidy Vinca na całkowite przeżycie w leczeniu I linii zaawansowanego NDRP	bd	<p><b>Badania pierwotne:</b></p> <p><b>P:</b> pacjenci z zaawansowanym NDRP nieleczeni wcześniej chemioterapią</p> <p><b>I:</b> DOC lub AV w schematach z CISP, CBP, GEM lub wmonoterapii</p> <p><b>C:</b> AV (VNB, VND) w schematach lub monoterapii</p> <p><b>O:</b> OS, neutropenia 3/4 stopnia, FN, SAE, intensywność dawki, zastosowanie G-CSF</p> <p><b>S:</b> opublikowane i niepublikowane RCT (język dowolny), ocena w skali Jadad &gt;2,</p>	<p><b>7 RCT</b>, w tym:</p> <p><b>Docetaksel w monoterapii</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DOC vs VNB (1 RCT): N=180</li> <li>• DOC vs VNB/CISP (1RCT): N=201</li> </ul> <p><b>Docetaksel w schematach</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DOC/CISP vs VNB/CISP (2RCT): N=1451</li> <li>• DOC/CISP vs VND/CISP (1RCT): N=311</li> <li>• DOC/GEM vs VNB/CISP (2RCT): N=724</li> </ul>	Metaanaliza przeprowadzona w oparciu o logarytm HR dla OS oraz OR dla bezpieczeństwa uzyskane z publikacji, protokołu RCT i szczegółowe dane statystyczne pozyskane od sponsora i badaczy

P –

populacja, I – interwencja, C – komparator, O – efekty zdrowotne, S – typ badań

**Tab. Charakterystyka badań III fazy**  
(ocena analityka na podstawie pełnych tekstów publikacji)

Badanie	Metodyka	Interwencja	Liczba pacjentów i charakterystyka populacji		Punkty końcowe	Uwagi
			Populacja	Kryteria włączenia i wyłączenia		
Roszkowski 2000	RCT III fazy, wielośrodkowe (18), międzynarodowe (Europa, Meksyk, USA), podtyp IIA. Brak centralna, randomizacja, brak opisu metody. Analiza ITT i PP. Ocena wg skali Jadad – 2/5. Sponsor: bd	<b>DOC (Taxotere®)</b> 100mg/m <sup>2</sup> /d. i.v. co 3 tyg. <b>BSC</b> – najlepsze leczenie wspomagające tj.: transfuzje, antybiotyki, leki przeciwbólowe lub inne leczenie objawowe zgodne z praktyką ośrodków klinicznych, a także paliatywna radioterapia (pacjenci z progresją) <b>Mediana okresu leczenia:</b> 3 cykle (zakres 1-22)	N=207  <b>DOC / BSC:</b> n= 137  <b>BSC:</b> n= 70	<b>Kryteria włączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 18-75 lat</li> <li>• NDRP nieresekcyjny, w stadium lokalnie zaawansowanym (IIB niewrażliwy na chemoradioterapię leczniczą lub nawrót po radioterapii / chirurgii, przerzutowy lub IV), potwierdzony histologicznie lub cytologicznie</li> <li>• Zmiana mierzalna 1- lub 2-wymiarowo i <math>\geq 1</math> zmiany niepoddanej napromienieniu;</li> <li>• PS wg WHO: 0, 1 lub 2</li> <li>• <math>ANC \geq 2 \times 10^9/L</math>, <math>PC \geq 100 \times 10^9/L</math>, <math>Hb \geq 100g/L</math>, kreatynina <math>\leq 1,5 \times ULN</math>, bilirubina <math>\leq ULN</math>, ASAT i/lub <math>ALAT \leq 1,5 \times ULN</math>, fosfataza alkaliczna <math>\leq 5 \times ULN</math></li> <li>• Brak wcześniejszej chemioterapii lub immunoterapii, w tym terapii neoadiuwantowej i adiuwantowej;</li> <li>• Wcześniejsza radioterapia <math>\leq 25\%</math> szpiku zakończona w czasie <math>&gt;4</math>tyg. przed włączeniem do badania;</li> <li>• Pacjent bez objawów toksyczności leczenia</li> </ul> <b>Kryteria wyłączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy przerzutów do centralnego układu nerwowego w historii/ obecne;</li> <li>• Występująca toksyczność neuromotoryczna lub neurosensoryczna w stopniu 2 wg NCI</li> <li>• infekcja wymagająca podania antybiotyków i.v., ciężka hiperkalcemia wymagająca leków i.v., choroby serca (niekontrolowane nadciśnienie, angina, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego w czasie <math>&lt;12</math> mies., ciężka arytmia), nieleczony zespół żyły głównej górnej, historia istotnych chorób neurologicznych/psychicznych, inne poważne choroby/stany medyczne wpływające na możliwość uczestnictwa w badaniu</li> <li>• ciąża lub laktacja;</li> <li>• obecny/ w historii inny nowotwór niż płuca, oprócz wyleczonego raka skóry innego niż czerniak, raka szyjki macicy in situ przy braku objawów w czasie <math>&lt;5</math> lat</li> <li>• wysięk osierdziowy lub wodobrzusze</li> <li>• równoczesne leczenie przeciwnowotworowe lub terapią eksperymentalną</li> <li>• przeciwwskazania do stosowania kortykosteroidów lub innych leków podawanych w premedykacji;</li> <li>• uczestnictwo w badaniu klinicznym w czasie <math>&lt;30</math>dni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QoL</li> <li>• przeżycie (całkowite, 1-roczone, 2-letnie),</li> <li>• czas do progresji,</li> <li>• czas trwania odpowiedzi,</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• korzyść kliniczna (zużycie analgetyków, konieczność zastosowania radioterapii paliatywnej, środki przeciwinfekcyjne i inne leki związane z leczeniem nowotworu)</li> <li>• działania niepożądane</li> <li>• zgony związane z leczeniem;</li> <li>• wyłączenie z badania</li> <li>• hospitalizacja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inna dawka DOC</b></li> <li>• profilaktyczny G-CSF, antymimetyki i leki antyalergiczne niedozwolone w I cyklu</li> </ul>

**Tab. Charakterystyka badań III fazy** XXXXXXXXXX  
**(ocena analityka na podstawie pełnych tekstów publikacji) - cd**

Badanie	Metodyka	Interwencja	Liczba pacjentów i charakterystyka populacji		Punkty końcowe	Uwagi
			Populacja	Kryteria włączenia i wyłączenia		
<b>Schiller 2002</b>	Badanie ECOG, RCT III fazy, brak zaślepienia, USA, Ocena wg skali Jadad 2/5 Sponsor: National Institutes of Health, Eli Lilly, Bristol-Myers, Aventis	<b>PAX</b> 135 mg/m <sup>2</sup> / <b>CISP</b> 75 mg/m <sup>2</sup> – cykl 3 tyg <b>PAX</b> 225 mg/m <sup>2</sup> / <b>CBP</b> do AUC czas-stężenie 6mg/min./mm - cykl 3 tyg. <b>GEM</b> 1000 mg/m <sup>2</sup> , dzień 1,8 i 15 / <b>CISP</b> 100 mg/m <sup>2</sup> - cykl 4 tyg. <b>DOC</b> 75 mg/m <sup>2</sup> /d / <b>CISP</b> 75 mg/m <sup>2</sup> /d – cykl 3 tyg. <b>Mediana okresu leczenia:</b> bd	N=1207 DOC/ CISP: n=304 GEM/ CISP: n=301 PAX/ CISP: n=303 PAX/ CBP: n=299	<b>Kryteria włączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnoza: NDRP, zmiana mierzalna lub niemierzalna,</li> <li>• Wiek: &gt; 18 lat,</li> <li>• PS wg ECOG: 0 i 1 (początkowo także 2)</li> <li>• Prawidłowa funkcja szpiku (LC≥4x10<sup>9</sup>/L, PC≥100x10<sup>9</sup>/L), wątroby (bilirubina ≤1,5mg/dL), nerek (kreatynina ≤1,5mg/dL)</li> <li>• Możliwa wcześniejsza radioterapia paliatywna w miejscach nie ocenianych pod względem odpowiedzi na terapię i zakończona przed rozpoczęciem badania oraz stabilne przerzuty do mózgu</li> </ul> <b>Kryteria wyłączenia:</b> Wcześniejsza chemioterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie,</li> <li>• Przeżycie,</li> <li>• Czas do progresji,</li> <li>• Działania niepożądane</li> </ul>	Zmiana protokołu badania (wartość PS) z powodu działań niepożądanych
<b>Fossella 2003</b>	Badanie TAX 326, RCT III fazy, międzynarodowe (28 krajów), wieloośrodkowe (148), prospektywne, <i>superiority</i> i <i>non-inferiority</i> , brak zaślepienia, Ocena wg skali Jadad – 3 Analiza: ITT, mITT Sponsor: Aventis Pharma	<b>DOC</b> 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. <b>CISP</b> 75 mg/m <sup>2</sup> i.v (cykl 3 tyg) <b>CBP</b> i.v. do AUC czas-stężenie 6mg/mL (cykl 3 tyg) <b>VNB</b> 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1, 8, 15, i 22, <b>CISP</b> 100 mg/m <sup>2</sup> (cykl 4 tyg). Deksametazon 8mg <b>Mediana okresu leczenia (cykle):</b> DOC / CISP: 5, DOC / CBP: 6, VNB / CISP: 4	N= 1218 DOC/ CISP: n= 408 DOC / CBP: n= 406 VNB/CISP: n= 404	<b>Kryteria włączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokalnie zaawansowany (IIIB) lub przerzutowy (IV) NDRP,</li> <li>• PS wg Karnofsky'ego 70%,</li> <li>• ≥ 1 zmiana mierzalna lub możliwa do oceny,</li> <li>• ANC≥1,5x10<sup>9</sup>/L, PC≥10<sup>5</sup>/μL, Hb&gt;9g/dL, enzymy wątrobowe ≤2 x ULN, fosfataza alkaliczna ≤ 5x ULN, kreatynina ≤1,5mg/dL lub klirens &gt;60ml/min.</li> </ul> <b>Kryteria wyłączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsza chemioterapia lub terapia biologiczna,</li> <li>• Wcześniejszy lub współwystępujący inny nowotwór (oprócz raka szyjki macicy In situ i podstawnokomórkowego raka skóry),</li> <li>• Historia przerzutów do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych (oprócz prawidłowo leczonych i radiologicznie stabilnych przez ≥4 tyg,</li> <li>• Neuropatia obwodowa w stopniu ≥2 wg National Cancer Institute,</li> <li>• Duży zabieg chirurgiczny ≤2 tyg. / radioterapia ≤4 tyg. przed włączeniem do badania,</li> <li>• Inne choroby współwystępujące</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie (całkowite, 1-letnie, 2-letnie),</li> <li>• Odpowiedź na leczenie,</li> <li>• Czas do progresji,</li> <li>• Działania niepożądane</li> <li>• QoL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Możliwa profilaktyka wtórna G-CSF</li> <li>• Część pacjentów poddana wcześniej leczeniu przeciwnowotworowemu: radioterapii lub zabiegom chirurgicznym</li> <li>• U 36,5% pacjentów II linia leczenia (cross-over), 41% radioterapia, 3,5% zabieg chirurgiczny</li> </ul>

**Tab. Charakterystyka badań III fazy** [redacted]  
**(ocena analityka na podstawie pełnych tekstów publikacji) - cd**

Badanie	Metodyka	Interwencja	Liczba pacjentów i charakterystyka populacji		Punkty końcowe	Uwagi
			Populacja	Kryteria włączenia i wyłączenia		
<b>Kudoh 2006</b>	Badanie WJTOG 9904: RCT III fazy, wieloośrodkowe (32, Japonia), podtyp IIa. Brak zaślepienia, randomizacja centralna; ocena w skali Jadad: 3 Analiza mITT i PP	<b>DOC</b> 60mg/m <sup>2</sup> /d. i.v. co 3 tyg. <b>VNB</b> 25 mg/m <sup>2</sup> /d. i.v. , dzień 1 i 8 co 3 tyg.  <b>Mediana okresu leczenia:</b> DOC: 4 cykle VNB: 3 cykle	N= 180 (ITT), 179 (mITT)  DOC: n=89 (88 mITT)  VNB: n=91	<b>Kryteria włączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &gt;70 lat,</li> <li>• Przewidywany czas przeżycia ≥3 mies.,</li> <li>• Pacjenci niepoddawani chemio- lub radioterapii,</li> <li>• Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP, stadium IIIB / IV, zmiany mierzalne,</li> <li>• PS wg ECOG ≤2,</li> <li>• Prawidłowa funkcja szpiku (LC≥4x10<sup>9</sup>/L, ANC≥2x10<sup>9</sup>/L, Hb≥9,5g/dl, PC≥100x10<sup>9</sup>/L), nerek (kreatynina ≤1,2 mg/dL), wątroby (bilirubina,≤1,5xULN; ASAT lub ALAT≤2.5xULN)</li> </ul> <b>Kryteria wyłączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy przerzutów do mózgu lub demencji,</li> <li>• Inny nowotwór współwystępujący,</li> <li>• Wysiłek w opłucnej lub wodobrzusze, aktywna infekcja, ciężka choroba serca lub odchylenie od normy w stopniu ≥2 wg ECOG, włóknienie płuc,</li> <li>• Niekontrolowana cukrzyca, niedrożność jelit, biegunka, tendencja do krwawień</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QoL</li> <li>• Odpowiedź na leczenie,</li> <li>• Przeżycie (całkowite, wolne od progresji),</li> <li>• Działania niepożądane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• II linia u 47,5% pacjentów (u 14 cross-over), w tym 29% GEF (33 pacjentów w grupie DOC, 19 w grupie VNB);</li> <li>• PS 0-1 u &gt;90% pacjentów</li> <li>• <b>Starsi pacjenci</b></li> <li>• <b>Inna dawka DOC</b></li> </ul>
<b>Tan 2009</b>	RCT GLOB3 - III fazy, prospektywne, wieloośrodkowe (42 ośrodki, 19 krajów), podtyp IIA. Analiza ITT i PP, Brak zaślepienia, ocena w skali Jadad Sponsor: Pierre Fabre	<b>DOC</b> 75 mg/m <sup>2</sup> <b>VNB p.o</b> 60 -80 mg/m <sup>2</sup> dzień 8, <b>VNB i.v.</b> 25 -30 mg/m <sup>2</sup> dzień 1, <b>CISP (schemat z DOC)</b> 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. <b>CISP (schemat z VNB)</b> 80 mg/m <sup>2</sup> /d. i.v. <b>Cykle 3 tyg.</b> <b>Mediana okresu leczenia:</b> DOC / CISP: 4,4 cykle (zakres 1-9) VNB / CISP: 4,2 cykle (zakres 1-5)	N=381  DOC/ CISP: n= 191  VNB/ CISP: n= 190	<b>Kryteria włączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: 18 – 75 lat,</li> <li>• Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NDRP, w stadium IIIB (przerzuty do węzłów chłonnych nadobojczykowych lub wysięk w opłucnej), IV lub po nawrocie (lokalnym lub odległym) po leczeniu miejscowym,</li> <li>• PS wg Karnofsky'ego: ≥80%,</li> <li>• Przewidywany czas życia &gt; 3 mies.,</li> <li>• Brak wcześniejszej chemioterapii / immunoterapii</li> <li>• Prawidłowa funkcja szpiku, wątroby, nerek,</li> <li>• ANC≥2x10<sup>9</sup>/L, PC≥100x10<sup>9</sup>/L, Hb≥11g/dL, kreatynina ≤ ULN lub klirens ≥60ml/min., bilirubina ≤1xULN, transaminazy≤2,5 x ULN, fosfataza alkaliczna ≤ 5x ULN</li> <li>• ≥ 1 zmiana mierzalna (kryteria RECIST) nienapromieniowywana, oceniona tomografią komputerową ≥20 mm, ≥10 mm w MRI,</li> <li>• Stosowanie środków antykoncepcyjnych przez osoby w wieku reprodukcyjnym w czasie i 3 mies. po chemioterapii</li> </ul> <b>Kryteria wyłączenia:</b> bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas do niepowodzenia terapii,</li> <li>• Odpowiedź na leczenie,</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji,</li> <li>• Przeżycie całkowite,</li> <li>• QoL,</li> <li>• Działania niepożądane</li> <li>• Intensywność dawki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VNB w formie doustnej</b></li> <li>• II linia leczenia u zbliżonego odsetka pacjentów w obu ramionach</li> </ul>



**Tab. Charakterystyka badań III fazy** [redacted]  
**(ocena analityka na podstawie pełnych tekstów publikacji) - cd**

Badanie	Metodyka	Interwencja	Liczba pacjentów i charakterystyka populacji		Punkty końcowe	Uwagi
			Populacja	Kryteria włączenia i wyłączenia		
<b>Georgoulas 2004</b>	RCT III fazy, wieloośrodkowe (15, Grecja), podtyp IIa. Randomizacja centralna. Brak zaślepienia. Ocena w skali Jadad: 3. Sponsor: Cretan Association for Biomedical Research	<b>DOC (Taxotere®)</b> 100mg/m <sup>2</sup> /d. i.v. <b>CISP (Platinol®)</b> 80 mg/m <sup>2</sup> <b>Cykle 3 tyg.</b> <b>Mediana okresu leczenia:</b> DOC / CISP: 4 cykle (zakres 1-9) DOC: 3 cykle (zakres 1-12)	N=339 (ITT), 319 (mITT)  DOC: n=167  DOC / CISP: n= 172 (ITT), 152 (mITT)	<b>Kryteria włączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak wcześniejszej chemioterapii,</li> <li>• Wiek &lt;75 lat,</li> <li>• Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NDRP, w stadium IIIB (z wysiękiem w opłucnej) nieresekcyjnym lub IV, zmiana mierzalna dwuwymiarowo,</li> <li>• PS wg WHO 0 - 2;</li> <li>• Brak innego nowotworu oprócz raka podstawnomórkowego skóry, raka in situ szyjki macicy,</li> <li>• Prawidłowa funkcja szpiku (AGC≥1,5x10<sup>9</sup>/L, PC≥120x10<sup>9</sup>/L), nerek (kreatynina &lt; 132,6 μmol/L), wątroby (bilirubina &lt;0,015 g/dL),</li> <li>• Brak aktywnej infekcji, historii chorób serca lub niedożywienia (utrata masy ciała &gt; 20%),</li> <li>• Negatywny wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym,</li> <li>• Przewidywany czas życia &gt; 3 mies.</li> <li>• Możliwe przerzuty do mózgu, o ile je wcześniej napromieniowano i uzyskano kliniczną i radiologiczną poprawę,</li> <li>• Możliwa wcześniejsza radioterapia (adjuwantowa lub w celu leczenia przerzutów do kości), o ile zmiany mierzalne znajdują się poza obszarem napromieniowania;</li> </ul> <b>Kryteria wyłączenia:</b> bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QoL</li> <li>• przeżycie (całkowite, 1-roczone, 2-letnie),</li> <li>• Czas do progresji,</li> <li>• Odpowiedź na leczenie,</li> <li>• Intensywność dawki</li> <li>• Działania niepożądane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inna dawka DOC i CISP</b></li> <li>• Profilaktyka pierwotna G-CSF w ramieniu DOC / CISP, w ramieniu DOC – profilaktyka wtórna</li> <li>• Monoterapia podawana ambulatoryjnie, schemat 2-lekowy podczas hospitalizacji</li> </ul>
<b>Kubota 2004</b>	RCT III fazy, wieloośrodkowe (58, Japonia), podtyp IIa. Brak zaślepienia Analiza ITT, Ocena wg skali Jadad – 1 Sponsor: Aventis Pharma	<b>DOC</b> 60mg/m <sup>2</sup> /d. i.v. co 3 - 4 tyg. <b>VDS</b> 3mg/m <sup>2</sup> /d, dzień 1,8 i 15 co 4 tyg. <b>CISP</b> 80mg/m <sup>2</sup> /d. i.v. <b>Mediana okresu leczenia:</b> DOC / CISP: 3 cykle (zakres 1-9) VDS / CISP: 2 cykle (zakres 1-5)	N= 311 (ITT), 302 (mITT)  <b>DOC / CISP:</b> n= 151  <b>VDS / CISP:</b> n= 151	<b>Kryteria włączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 20 -75 lat,</li> <li>• PS wg ECOG 0-2, lub PS 3 z bólem w wyniku przerzutów do kości,</li> <li>• Przewidywany czas życia &gt; 3m-cy,</li> <li>• Wcześniej nieleczone, potwierdzone histologicznie lub cytologicznie NDRP, stadium IV,</li> <li>• Zmiany mierzalne,</li> <li>• LC ≥4x10<sup>9</sup>/L ≤12x10<sup>9</sup>/L, ANC ≥2x10<sup>9</sup>/L, PT ≥10<sup>5</sup>/μL, Hb ≥9,5g/dL, klirens kreatyniny ≥60mL/min., bilirubina ≤ULN, ASAT i/lub ALAT ≤2 x ULN, azot mocznikowy we krwi ≤ULN, fosfataza alkaliczna ≤ 5x ULN, PaO<sub>2</sub> ≥70 mm Hg</li> </ul> <b>Kryteria wyłączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cięża lub laktacja,</li> <li>• Objawy infekcji,</li> <li>• Niekontrolowana choroba serca, śródmiąższowe zapalenie lub włóknienie płuc, neuropatia obwodowa, objawy przerzutów do mózgu, inne zmiany nowotworowe, wylew do osierdzia / opłucnej</li> <li>• Nadwrażliwość na lek,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QoL</li> <li>• Odpowiedź na leczenie,</li> <li>• Przeżycie (całkowite, 1-roczone, 2-letnie),</li> <li>• Działania niepożądane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie nieuwzględnione w analizie producenta</li> <li>• <b>Inna dawka DOC i CISP</b></li> </ul>

**Tab. Charakterystyka badań III fazy**  
 (ocena analityka na podstawie pełnych tekstów publikacji) - cd

Badanie	Metodyka	Interwencja	Liczba pacjentów i charakterystyka populacji		Punkty końcowe	Uwagi
			Populacja	Kryteria włączenia i wyłączenia		
<b>Booton 2006</b>	Badanie BTOG1, RCT III fazy, wieloośrodkowe (17), Analiza mITT. Jakość w skali Jadad: 2 Sponsor: Aventis Pharmaceutica ls	<b>DOC</b> 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. / <b>CBP</b> i.v. do AUC 6. <b>MIC:</b> mitomycyna C 6 mg/m <sup>2</sup> i.v. + ifosfamid 3 g/m <sup>2</sup> i.v. + Mesna + CISP 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. <b>MVP:</b> mitomycyna C 6 mg/m <sup>2</sup> i.v. + winblastyna 6 mg/m <sup>2</sup> i.v. + CISP 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. Cykle 3 tyg. <b>Mediana okresu leczenia:</b> 4 cykle	N= 433 (ITT), 422 (mITT)  MIC lub MVP: n= 210  DOC/ CBP: n= 212	<b>Kryteria włączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak wcześniejszej chemioterapii lub radioterapii,</li> <li>• Patologicznie potwierdzony NDRP, stadium III/IV, niekwalifikujący się do leczniczej radioterapii,</li> <li>• PS wg ECOG: 0-2,</li> <li>• Wiek &gt;18 lat, przewidywany czas przeżycia &gt;3 mies.,</li> <li>• Prawidłowa funkcja szpiku (ANC≥2x10<sup>9</sup>/L, PC≥100x10<sup>9</sup>/L, Hb≥10g/Dl), wątroby i nerek (kreatynina ≤ ULN, klirens ≥ 50ml/min).</li> </ul> <b>Kryteria wyłączenia:</b> bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QoL,</li> <li>• Przeżycie (całkowite, 1-roczone, 2-letnie),</li> <li>• Odpowiedź na leczenie,</li> <li>• Działania niepożądane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DOC / CBP podawane ambulatoryjnie, MVP i MIC podczas hospitalizacji</li> </ul>

**Tab. Charakterystyka badań II fazy**

Badanie	Metodyka	Interwencja	Liczba pacjentów i charakterystyka populacji		Punkty końcowe	Uwagi
			Populacja	Kryteria włączenia i wyłączenia		
<b>Leong 2007</b>	RCT II fazy, prospektywne, Singapur; randomizacja centralna, analiza mITT, Brak zaślepienia	<b>DOC</b> 30 mg/m <sup>2</sup> ; 1, 8 i 15 dzień – cykl 28-dniowy <b>GEM</b> 800 mg/m <sup>2</sup> ; 1, 8 i 15 dzień – cykl 28-dniowy <b>VNB</b> 25 mg/m <sup>2</sup> ; 1, 8 i 15 dzień – cykl 28-dniowy; <b>Mediana okresu leczenia:</b>	N= 134 <b>DOC:</b> n=46 <b>GEM:</b> n=43 <b>VNB:</b> n=45	<b>Kryteria włączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologicznie potwierdzony NDRP w stadium III/IV</li> <li>• Brak wcześniejszej chemioterapii</li> <li>• PS 2-3 wg ECOG i/lub wiek &gt; 70 lat</li> <li>• Zmiana mierzalna radiograficznie, prawidłowa funkcja nerek, szpiku i wątroby</li> <li>• Możliwe wcześniej leczone przerzuty do mózgu</li> </ul> <b>Kryteria wyłączenia:</b> bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie,</li> <li>• Przeżycie (wolne od progresji, całkowite)</li> <li>• Działania niepożądane</li> <li>• QoL,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana wieku 72-73 we wszystkich grupach</li> <li>• Po ok. <b>20%</b> pacjentów z <b>PS3</b></li> <li>• <b>Inna dawka DOC</b></li> </ul>
<b>Chen 2007</b>	RCT II fazy, Tajwan; Brak zaślepienia	<b>DOC</b> iv. 60mg/m2 / <b>CISP</b> 60mg/m2 iv. , dzień 1 – cykl 3 -tyg. <b>VNB</b> 25mg/m2 , dzień 1,8 / <b>CISP</b> 60mg/m2 iv. , dzień 1 – cykl 3-tyg. <b>Okres interwencji:</b> mediana 5 cykli;	N=94 <b>DOC/ CISP:</b> n=46 <b>VNB/ CISP:</b> n=48	<b>Kryteria włączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologicznie / cytologicznie potwierdzony NDRP w stadium III/IV, zmiana mierzalna dwuwymiarowo</li> <li>• Wiek 18-80 lat, PS 0-2 wg WHO</li> <li>• Brak wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, radioterapii, prawidłowa funkcja szpiku</li> </ul> <b>Kryteria wyłączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy przerzutów do mózgu</li> <li>• Nieprawidłowa funkcja wątroby (bilirubina &gt;1,5N, ALT/AST&gt;3NI) lub nerek (kreatynina&gt;2.0 mg/Dl)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas do progresji,</li> <li>• Przeżycie (całkowite, 1-roczone)</li> <li>• Działania niepożądane</li> <li>• QoL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inna dawka DOC</b></li> <li>• W II linii leczenia: DOC, GEM, w III linii: GEF</li> </ul>

## 6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi

Zwrócono uwagę na pewne ograniczenia przedłożonej analizy efektywności klinicznej.

### 1) Ograniczenia związane z charakterem przedłożonej analizy efektywności (rapid review):

Analiza została przeprowadzona w trybie uproszczonym (*rapid review*) w oparciu o przegląd systematyczny opracowań wtórnych. Wybór metodologii uzasadniono „ograniczeniami czasowymi”. Wykorzystano dowody z najwyższego poziomu klasyfikacji - przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, odzwierciedlające analizowany problem kliniczny pod względem populacji, komparatorów oraz ocenianych punktów końcowych. Dokonano krytycznej oceny odnalezionych przeglądów systematycznych w oparciu o kryteria Cook.

Wytoczne Oceny Technologii Medycznych dopuszczają możliwość przeprowadzenia analizy klinicznej w oparciu o wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne, jeżeli takie zostaną odnaleziono w toku przeszukania baz informacji medycznej, jednakże w celu przedstawienia wniosków płynących z odszukanych opracowań wtórnych. W analizie przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny przedstawiono wnioski z przeglądu Douillard 2007, a pozostałe odnalezione przeglądy wykorzystano jako źródło informacji o wynikach badań pierwotnych, które następnie przedstawiono w przedłożonej AEK.

Należy zwrócić uwagę, iż:

- nie oceniono jakości włączonych badań pierwotnych w skali Jadad, ani nie przedstawiono oceny dokonanej w ramach włączonych przeglądów systematycznych (np. Douillard 2007)
- uwzględniono tylko **punkty końcowe**, które wg autorów AEK „są kluczowe przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii” i „najczęściej analizowane w odnalezionych przeglądach systematycznych”. W niniejszym raporcie dane te uzupełniono o wyniki dla pozostałych parametrów dotyczących efektywności i bezpieczeństwa, o ile wykazano istotną statystycznie przewagę jednej z analizowanych interwencji oraz – ze względu na pierwotnie paliatywną rolę chemioterapii w leczeniu zaawansowanego NDRP - wyniki dla punktu końcowego: jakość życia.
- w większości opracowań wtórnych podawano jedynie odsetki pacjentów ze zdarzeniem dla punktów końcowych dychotomicznych lub medianę dla punktów końcowych ciągłych, natomiast nie oszacowywano parametrów statystycznych (RR, OR, HR, NNT) istotności statystycznej różnicy pomiędzy interwencjami;
- uwzględniono wyłącznie wyniki badań pierwotnych podane w przeglądach systematycznych, nie uzupełniając ich w oparciu o pełny tekst publikacji (za wyjątkiem 2 RCT); dane te zostały uzupełnione przez analityka w toku przygotowania niniejszego raportu. W przypadku rozbieżności w wynikach pomiędzy odnalezionymi przeglądami najczęściej „podawano wyniki, które były najbardziej kompletne lub powtarzały się”.
- uwzględniono wyniki RCT III i II fazy, w tym również **doniesienia w postaci abstraktów i zawierające wstępne wyniki RCT**, jeśli zostały włączone do jednego z odnalezionych przeglądów systematycznych (wyników tych – o ile nie odnaleziono pełnych publikacji - nie przedstawiono w niniejszym raporcie ze względu na ograniczoną wiarygodność: Rubio 2006, Gervais 2000 – porównanie DOC vs. VNB, Pilz 2003, Manegold 2001 – porównanie DOC vs. GEM, Langer 2003 – porównanie DOC vs. PAX, Rigas 2004, Georgoulas 2001, Monnier 2003).

### 2) Charakterystyka włączonych badań i metaanaliz:

- Do metaanalizy Douillard 2007 włączono dane publikowane i niepublikowane (w celu uniknięcia błędu publikacji). Od sponsora i badaczy pozyskano protokół badania oraz dane statystyczne dla RCT, którego wyniki opublikowano jedynie w postaci abstraktu (wykluczono badanie Rubio 2003, gdzie nie było to możliwe). Ponadto uwzględniono RCT porównujące schemat 1-lekowy vs. 2-lekowy oraz schemat DOC/GEM z VNB/CISP. Przeprowadzono analizę w podgrupach (dla schematów DOC/pochodna platyny, DOC/GEM, monoterapia DOC) oraz analizę wrażliwości (porównanie dla podobnych schematów: DOC i AV w monoterapii lub w identycznym schemacie), jednakże nie podano informacji o istotności statystycznej uzyskanych wyników.
- Wszystkie uwzględnione próby kliniczne były niezaślepiene.
- Należy również zwrócić uwagę na niezgodność z ChPL/Zaleceniami pod względem dawek cytostatyków w badaniach: Roszkowski 2000 (DOC 100 mg/m<sup>2</sup>), Schiller 2002 (PAX 135 mg/m<sup>2</sup>), Kudoh 2006 (DOC 60 mg/m<sup>2</sup>), Georgoulas 2004 (CISP 80 mg/m<sup>2</sup>, DOC 100 mg/m<sup>2</sup>) oraz częstości podania cytostatyków w badaniach: Leong 2007 (DOC w dniu 1,8 i 15).
- W badaniu **Schiller 2002** program zawierający GEM podawano w cyklu 4 tyg., pozostałe cytostatyki w cyklu 3 tyg., co mogło rzutować na wydłużenie czasu do progresji, ponadto brak jest informacji na temat

postępowania w przypadku wyłączenia chorych z badania z powodu progresji (możliwe cross-over w poszczególnych grupach, co mogło mieć wpływ na całkowite przeżycie). Ponadto zgodnie z pierwotnym protokołem do badania włączano pacjentów z PS 0-1 i 2 wg ECOG. Protokół zmieniono (ograniczenie do PS 0-1) ze względu na dużą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u 66 włączonych pacjentów z PS2. Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż najlepsza tolerancja obserwowana w grupie chorych leczonych PAX/CBP musi być oceniana w zestawieniu z faktem nieukończenia zaplanowanego leczenia w tej grupie przez największą liczbę badanych z powodu progresji nowotworu. Nie można wykluczyć, że w pozostałych grupach chorzy kontynuowali leczenie w sytuacji stabilizacji choroby i byli w związku z tym bardziej narażeni na wystąpienie kumulacyjnej toksyczności [8].

- Jedynie w badaniu **Tan 2009** porównano winorelbinę w formie i.v. jak i p.o. z docetakselem i.v. W pozostałych przypadkach rozważano wyłącznie chemioterapię podawaną dożylnie.
- Różnice metodologiczne w badaniach, takie jak odsetek pacjentów w stadium IIIb, pacjentów z przerzutami do mózgu, pacjentów otrzymujących kolejne linie chemioterapii mogły przełożyć się na odmienne wyniki uzyskane przy podobnych schematach chemioterapii.

### 3) Inne ograniczenia:

- Zastrzeżenia budzą wnioski dotyczące efektywności analizowanych produktów leczniczych przedstawione w AEK przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny, nie odzwierciedlające w pełni prezentowanych wyników, przykładowo: „Docetaksel wydaje się być skuteczniejszy niż winorelbina zarówno w monoterapii, jak i w schematach.” Tymczasem dla wielu porównań (np. DOC vs. VNB, DOC vs. GEM) w przeglądach systematycznych nie podano wartości p ani wartości parametru OR/RR, przez co nie zamieszczono ich również w AEK przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny, co utrudnia wyciąganie wniosków (ograniczenie wskazane przez producenta).
- Analiza opracowań wtórnych nie pozwoliła na odnalezienie badań oceniających docetaksel względem erlotynibu, gefitynibu i pemetreksedu. W toku opracowywania niniejszego raportu odnaleziono badanie Mitsudomi 2010 (DOC/CISP vs GEF) opublikowane już po przekazaniu analiz HTA do AOTM.
- W toku analizy przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny nie przeprowadzono wyszukiwania przeglądów systematycznych w bazie Embase.
- Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o analizę problemu decyzyjnego, w ramach której ustalono, że w warunkach polskich najczęściej stosowane są leki III generacji (docetaksel, winorelbina i gemcytabina), natomiast rekomendacje kliniczne zalecają także paklitaksel i pemetreksed. Ponadto rozważono, iż w pewnych sytuacjach docetaksel może być opcją terapeutyczną dla takich leków jak gefitynib, erlotynib. Należy zwrócić uwagę, iż dane z 2008r. prezentowane w BIA producenta wskazują również na zastosowanie innych substancji np. etopozydu.
- W AEK podmiotu odpowiedzialnego przedstawiono również wyniki dla porównania DOC/GEM ze schematami zawierającymi lek III generacji i pochodną platyny. Nie przedstawiono ich w niniejszym raporcie ze względu na ograniczoną przydatność w przedmiotowym problemie decyzyjnym.
- Zidentyfikowano błędy ekstrakcji danych.

## 6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

### 6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

#### DOCETAKSEL vs. ALKALOIDY VINCA (WINORELBINA i WINDEZYNA)

Tab. Przeżycie całkowite dla porównania docetakselu z vinca-alkaloidami - wynik metaanalizy Douillard 2007

Badania <sup>a</sup>	Liczba badań	Interwencje	N	HR [95%CI]	p	Uwagi
Fossella 2003, Douillard 2005, Kubota 2004,	7	DOC (schematy i monoterapia) vs. AV (schematy i monoterapia)	3271 <sup>b</sup>	<b>0,89</b> [0,82; 0,96]	<b>0,004</b>	heterogeniczność p=0,68
	6	DOC (schematy i monoterapia) vs. VNB (schematy i monoterapia)	2960	<b>0,91</b> [0,83; 0,98]	bd	-

Badania <sup>a</sup>	Liczba badań	Interwencje	N	HR [95%CI]	p	Uwagi
Georgoulas 2005, Pujol 2005, Kudoh 2006, Monnier 2003	3	DOC /CISP lub DOC/CBP vs. AV/CISP	2166 <sup>c</sup>	<b>0,87</b> [0,79; 0,96]	bd	-
	2	DOC /GEM vs. AV/CISP	724 <sup>c</sup>	0,96 [0,81; 1,13]	bd	-
	2	DOC (monoterapia) vs AV (monoterapia i schematy)	381 <sup>c</sup>	0,87 [0,69; 1,09]	bd	-

<sup>a</sup> Schematy docetakselu: DOC/pochodna platyny (3 RCT), DOC/GEM (2 RCT), DOC w monoterapii (2 RCT); Alkaloidy Vinca: schematy z CISP (6 RCT), monoterapia (1 RCT), VNB (6 RCT), VND (1 RCT); <sup>b</sup> 2867 pacjentów włączonych do badań; zwiększenie liczby wyniku z uwzględnienia 2x ramienia VNB w badaniu Fossella 2003 (porównania z DOC/CISP i DOC/CBP); <sup>c</sup> oszacowanie własne analityka na podstawie publikacji

Wyniki metaanalizy Douillard 2007 wykazały, iż w I linii leczenia NDRP schematy zawierające docetaksel są skuteczniejsze niż schematy zawierające alkaloidy Vinca pod względem całkowitego przeżycia (różnica istotna statystycznie).

### DOCETAKSEL vs. WINORELBINA

Tab. Wyniki badań RCT dotyczących schematów stosowanych w I linii leczenia NDRP – porównanie docetakselu z winorelbina, w monoterapii i schematach 2-lekowych

Badanie	Interwencja	N	n	Przeżycie				Odpowiedź na leczenie			Uwagi			
				1- roczne [%]	całkowite		HR [95%CI]	% [95%CI]	OR [95%CI]	P				
					Mediana [95%CI] <sup>a</sup>	P								
<b>Docetaksel w monoterapii – pacjenci w wieku &gt; 70 lat</b>														
RCT III fazy	Kudoh 2006	DOC	180	88 <sup>c</sup>	58,6	14,3 [bd]	0,138	0,78 [0,56; 1,08]	22,7 [3,8; 16,0]	3,05 [1,27; 7,36] <sup>d</sup>	<b>0,019</b>	DOC 60 mg/m <sup>2</sup>		
				VNB	91	36,7			9,9 [bd]				9,9 [13,9; 31,5]	
RCT II fazy	Leong 2007	DOC	134	46	bd	5,06 [bd]	bd	bd	22	1,11 [0,40; 3,06] <sup>d</sup>	ns	DOC 30 mg/m <sup>2</sup> 3x/cykl 4 tyg.		
				VNB	45				6,80 [bd]				20	
<b>Docetaksel w schemacie z pochodną platyny</b>														
RCT III fazy	Fossella 2003	DOC/ CISP	1218	408	46	11,3 [10,1; 12,4]	0,044 <sup>b</sup>	1,183	31,6 [27,1; 36,4]	1,42 [1,05; 1,94] <sup>d</sup>	<b>0,029<sup>b</sup></b>	DOC 75 mg/m <sup>2</sup>		
		DOC/ CBP		406	38	9,4 [8,7; 10,6]			0,657 <sup>b</sup>				1,048	23,9 [19,8; 28,3]
		VNB/ CISP		404	40 - 41	9,9 - 10,1 [9,0/9,2; 11,3]								24,5 [20,4; 29]
	Tan 2009	DOC/ CISP	381	190	40,9	9,8 [8,8; 11,5]	0,58	bd	27,2 [21; 34,2]	0,99 [0,63; 1,56] <sup>d</sup>	0,97			
VNB/ CISP		191		39,4	9,9 [8,41; 11,6]	27,4 [21,2; 34,2]								
RCT II fazy	Chen 2007	DOC/ CISP	94	46	55,5	13 [5,4; 20,6]	0,96	bd	45,8 [29,2; 57,8]	■	ns	DOC 60 mg/m <sup>2</sup> ;		
		VNB/ CISP		48	51,7	13,8 [9,7; 17,8]			43,5 [31,7; 59,9]					
	Douillard 2005	DOC/ CISP	233	115	37 <sup>e</sup>	8,3 ■	0,38	■	33,9 [25,3; 43,3] <sup>e</sup>	bd	0,203	DOC 75 mg/m <sup>2</sup> , Cross-over w II linii		
		VNB/		118	36 <sup>e</sup>	■			26,3					

Badanie	Interwencja	N	n	Przeżycie			Odpowiedź na leczenie			Uwagi
				1- roczne [%]	całkowite		%	OR	p	
					Mediana [95%CI] <sup>a</sup>	p				
	CISP							[18,6; 35,2] <sup>c</sup>		

<sup>a</sup> mediana przeżycia w miesiącach chyba, że zaznaczono inaczej; <sup>b</sup> porównanie względem VNB/CISP; <sup>c</sup> 89 ITT; <sup>d</sup> oszacowanie własne analityka wykonane w programie RevMan 5

**Istotne statystycznie różnice na korzyść docetakselu** względem winorelbiny (produkty stosowane w monoterapii) zaobserwowano wyłącznie w punkcie końcowym **odpowiedź na leczenie** w przypadku **1 RCT III fazy** (Kudoh 2006). Badanie II fazy nie wykazało istotnych statystycznie różnic w żadnym z analizowanych punktów końcowych.

**Istotne statystycznie różnice na korzyść docetakselu** względem winorelbiny (produkty stosowane w schemacie z cisplatyną) zaobserwowano w 1 RCT III fazy w punktach końcowych **odpowiedź na leczenie** oraz **przeżycie całkowite**. Drugie RCT III oraz 2 RCT II fazy wykazały podobną skuteczność docetakselu i winorelbiny.

### DOCETAKSEL vs. GEMCYTABINA, DOCETAKSEL vs. PAKLITAKSEL

Tab. Wyniki badań RCT dotyczących schematów stosowanych w I linii leczenia NDRP – porównanie docetakselu z gemcytabiną i paklitakselem, w monoterapii i schematach 2-lekowych

Badanie <sup>c</sup>	Interwencja	N	n	Przeżycie				Odpowiedź na leczenie		Uwagi			
				1-roczone		całkowite		%	p				
				% [95%CI]	p	Mediana [95%CI] <sup>a</sup>	p						
<b>Docetaksel w schemacie z pochodną platyny</b>													
<b>RCT III fazy</b>	Schiller 2002	DOC/CISP	1207	304	31 [26; 36]	0,19 <sup>b</sup>	7,4 [6,6; 8,8]	ns	17	0,13 <sup>b</sup>	DOC 75 mg/m <sup>2</sup>		
				301	36 [31; 42]		8,1 [7,2; 9,4]		22				
				303	31 [26; 36]		7,8 [7,0; 8,9]		bd			21	0,2 <sup>b</sup>
				299	34 [29; 40]		0,35 <sup>b</sup>		8,1 [7,0; 9,5]			bd	17
<b>Docetaksel w monoterapii – pacjenci w wieku &gt; 70 lat</b>													
<b>RCT II fazy</b>	Leong 2007	DOC	134	46	bd	bd	5,06 [bd]	bd	22	ns	DOC 30 mg/m <sup>2</sup> 3x/cykl 4 tyg.		
		GEM		43	bd		5,16 [bd]		16				

<sup>a</sup> mediana przeżycia w miesiącach chyba, że zaznaczono inaczej; <sup>b</sup> oszacowanie własne analityka wykonane w programie RevMan 5, względem schematu DOC/CISP z uwzględnieniem populacji ITT

W badaniach II i III fazy **nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy docetakselem a gemcytabiną** stosowanymi w monoterapii lub schematach 2-lekowych pod względem 1-rocznego przeżycia, mediany przeżycia oraz odpowiedzi na leczenie.

W badaniu III fazy Schiller 2002 porównującym **docetaksel i paklitaksel**, stosowane w schemacie z pochodną platyny **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** w żadnym z analizowanych punktów końcowych.

### DOC+BSC vs BSC

Wyniki RCT III fazy Roszkowski 2000 wskazują, że dodanie **docetakselu do BSC** w terapii I linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP pozwala na zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (13% w grupie DOC/BSC vs. 0% w grupie BSC), przeżycia 1-rocznego (25% w grupie DOC/BSC vs. 16% w grupie BSC) oraz wydłużenie mediany przeżycia (6 miesięcy [5,0; 8,0] w grupie DOC/BSC vs 5,7 miesięcy [4,4; 6,8] w grupie BSC). Różnica na korzyść docetakselu pod względem **całkowitego przeżycia** była istotna statystycznie (**p=0,026**).

### **DOC vs DOC/CISP**

Wyniki RCT III fazy Gorgoulas 2004 wykazały, że w porównaniu do monoterapii docetaksem zastosowanie docetakselu w schemacie z cisplatyną istotnie zwiększa odsetek pacjentów, u których zaobserwowano **odpowiedź na leczenie ogółem** (p=0,004), natomiast nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem przeżycia całkowitego i 1-rocznego.

#### 6.1.3.1.2. *Inne odnalezione informacje*

### **Jakość życia**

W analizie podmiotu odpowiedzialnego przedstawiono wyniki badań Fossella 2003, Kudoh 2006, Leong 2007, Roszkowski 2000 i Tan 2009, jednakże ze względu na przyjęte założenia (*patrz pkt 6.1.2 niniejszego raportu*) nie przedstawiono rezultatów dotyczących innych punktów końcowych, w tym **jakości życia**:

- W RCT Fossella 2003 (odnaleziona publikacja Belani 2006) jakość życia oceniano w skali LCSS (Lung Cancer Symptom Scale) oraz EQ-5D. Odnotowano statystycznie istotne różnice na korzyść schematu DOC/CBP względem VNB/CISP pod względem jakości życia ocenianej w skali LCSS (p=0,016) i EQ-5D (p<0,001). W porównaniu ze schematem DOC/CISP istotne statystycznie różnice zaobserwowano jedynie pod względem QoL ocenianej wg EQ-5D (p=0,016).
- W RCT Tan 2009 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w QoL ocenianej w skali LCSS pomiędzy schematami DOC/CISP a VNB/CISP.
- W RCT Kudoh 2006 oceniano ogólną jakość życia z zastosowaniem skali wyrazu twarzy (*Visual face scale*) oraz jakości w odniesieniu do symptomów choroby (skala uzyskana przez kompilację skali opracowanej przez Lung Cancer Working Party, Medical Research Council oraz Functional Living Index, Cancer [35, 36]). Istotne statystycznie różnice na korzyść monoterapii DOC w porównaniu do VNB odnotowano pod względem jakości życia ocenianej w odniesieniu do symptomów choroby takich jak: kaszel, ból, anoreksja, spływanie oddechu, zmęczenie, mdłości, zaburzenia snu, zaburzenie pracy jelit (OR=1,86 [1,09; 3,2]), natomiast istotnych różnic nie zaobserwowano w przypadku ogólnej QoL ocenianej wg skali wyrazu twarzy (OR= 1,3 [0,8; 2,11]).
- W RCT Leong 2007 nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w porównaniu monoterapii DOC vs GEM i DOC vs VNB (ocena QoL w skali EORTC QLQ-C30).
- W RCT Roszkowski 2000 istotne statystycznie różnice na korzyść DOC vs BSC odnotowano pod względem jakości życia ocenianej wg EORTC QLQ-C30 w następujących aspektach: funkcjonowanie emocjonalne, mdłości/wymioty (p=0,04), ból (p <0,001), duszność (p=0,02), natomiast nie odnotowano ich m.in. pod względem: oceny ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego i społecznego.

### **Mitsudomi 2010 (DOC/CISP vs. GEF)**

Wyniki RCT III fazy Mitsudomi 2010 wykazały, iż w I linii leczenia NDRP (pacjenci z aktywującą mutacją EGFR) **docetaksel z cisplatyną** jest **istotnie mniej skuteczny** w porównaniu do gefitynibu w analizowanych punktach końcowych: przeżycie wolne od progresji (6,3 vs. 9,2 miesiąca), odpowiedzi na leczenie (32% vs. 62%; populacja ze zmianą mierzalną), częstość kontroli choroby (78% vs. 93%).

### **Kubota 2004 (DOC/CISP vs. VND/CISP)**

Wyniki RCT III fazy Kubota 2004 (badanie TAX-JP301) wykazały **istotne statystycznie różnice** na korzyść schematu zawierającego **docetaksel i cisplatynę** w porównaniu do **windezyny z cisplatyną** pod względem całkowitego przeżycia oraz odpowiedzi na leczenie ogółem.

**Tab. Efektywność schematów zawierających cisplatynę oraz docetaksel lub windezynę – badanie III fazy.**

Badanie	Interwencja	N	n	Przeżycie	Odpowiedź na leczenie	Uwagi
---------	-------------	---	---	-----------	-----------------------	-------

				1-roczne (%) [95%CI]	całkowite				
					Mediana [95%CI]	p	% [95%CI]	p	
Kubota 2004	DOC/ CISP	302	151	47,7 [39,7 to 55,6]	11,3 [10,2; 13,1]	0,014	37,1 [29,4; 45,3]	0,0035	DOC 60 mg/m <sup>2</sup>
	VND/ CISP		151	41,4 [33,5 to 49,3]	9,6 [8,4;11,4]		21,2 [15,0; 28,6]		

### **Booton 2006 (DOC/CBP vs. MIC lub MVP)**

Wyniki RCT III fazy Booton 2006 **nie wykazały istotnych statystycznie różnic** pomiędzy grupą pacjentów stosujących **docetaksel i karboplatynę** a grupą pacjentów otrzymujących standardową chemioterapię – schemat **mitomycyna + winblastyna + cisplatyna** lub schemat **mitomycyna + ifosfamid + cisplatyna** pod względem: przeżycia 1-rocznego (39% vs. 35%), mediany całkowitego przeżycia (9,5 miesiąca vs. 8,7 miesiąca; p=0,29) oraz odpowiedzi na leczenie ogółem.

### **Kocak 2007 (badanie obserwacyjne)**

Wyniki tureckiego badania obserwacyjnego Kocak 2007 wykazały, iż docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną jest skuteczny w I linii leczenia pacjentów z przerzutowym NDRP (stadium IV). W populacji 50 pacjentów mediana czasu przeżycia wyniosła 16 miesięcy [95% CI: 8-24], przeżycie 1-roczone: 56% a odpowiedź na leczenie ogółem: 44%.

Źródło:[12,18,19,21,26,29,31,32]

### 6.1.3.2. Bezpieczeństwo

Tab. Wyniki metaanalizy Douillard 2007 dla porównania docetakselu z vinca-alkaloidami

Badania <sup>a</sup>	Punkt końcowy	N	OR [95%CI]	p	Test heterogeniczności
Fossella 2003, Douillard 2005, Kubota 2004, Georgoulas 2005, Pujol 2005, Kudoh 2006, Monnier 2003 <sup>b</sup>	SAE 3/4 stopnia	2342	0,68 [0,55; 0,84]	<0,001	bd
	SAE prowadzące do zgonu	3212	0,76 [0,48; 1,21]	0,25	bd
	SAE prowadzące do przerwania leczenia	2 823	0,61 [0,34; 1,1]	0,1	bd
	Neutropenia 3/4 stopnia	3212	0,59 [0,38; 0,89]	0,013	p=0,25 (random effect model)
	Gorączka neutropeniczna	2910	0,57 [0,35; 0,94]	0,028	p=0,48 (random effect model)

<sup>a</sup> Schematy docetakselu: DOC/pochodna platyny (3 RCT), DOC/GEM (2 RCT), DOC w monoterapii (2 RCT); Alkaloidy Vinca: schematy z CISP (6 RCT), monoterapii (1 RCT), VNB (6 RCT), VND (1 RCT);

Wyniki metaanalizy Douillard 2007 wskazują, że **zastosowanie docetakselu wiąże się z rzadszym występowaniem działań niepożądanych** (neutropenia 3/4 stopnia i gorączka neutropeniczna).

Źródło:[27]

## **DOCETAKSEL vs. WINORELBINA**



Tab. Wyniki badań RCT dotyczących schematów stosowanych w I linii leczenia NDRP – porównanie docetakselu z winorelbina, w monoterapii i schematach 2-lekowych

Badanie	Interwencja	N	n	Zgon związany z leczeniem n [%]	Neutropenia 3/4 stopnia			Gorączka neutropeniczna			Uwagi					
					[%]	OR [95%CI]	p	[%]	OR [95%CI]	p						
<b>Docetaksel w monoterapii – pacjenci w wieku &gt; 70 lat</b>																
RCT II fazy	Leong 2007	DOC	134	46	bd	7	0,13 [0,03; 0,47] <sup>a</sup>	0,002 <sup>a</sup> is	0	0,12 [0,03; 0,54] <sup>a</sup>	0,006 <sup>ae</sup>	DOC 30 mg/m <sup>2</sup> 3x/cykl 4 tyg.				
		VNB		45		36			7							
RCT III fazy	Kudoh 2006	DOC	180	88*	1	82,9	2,16 [1,06; 4,41] <sup>c</sup>	0,031 is	12,5	1,16 [0,47; 2,88] <sup>c</sup>	ns	DOC 60 mg/m <sup>2</sup>				
		VNB		91	0	69,3			11							
<b>Docetaksel w schemacie z pochodną platyny</b>																
RCT II fazy	Douillard 2005	DOC/CISP	233	115	3 <sup>a</sup>	64,3	0,37 [0,20; 0,68] <sup>c</sup>	is	9,6	0,30 [0,14; 0,62] <sup>c</sup>	is	DOC 75 mg/m <sup>2</sup> , Cross-over w II linii				
		VNB/CISP		118	10 <sup>a</sup>	83,7			26							
	Chen 2007	DOC/CISP	94	46	0 [0]	71,7	0,94 [0,30; 2,33] <sup>a</sup>	ns	13	1,05 [0,31; 3,53] <sup>a</sup>	ns	DOC 60 mg/m <sup>2</sup> ;				
		VNB/CISP		48	1 [2]	72,9			12,5							
RCT III fazy	Fossella 2003	DOC/CISP	121	408	■	75	0,82 [0,59; 1,13] <sup>bc</sup>	ns	4,9	1,09 [0,57; 2,09] <sup>bc</sup>	ns	DOC 75 mg/m <sup>2</sup>				
		DOC/CBP		406	■	74			0,77 [0,56; 1,07] <sup>bc</sup>				ns	3,7	0,82 [0,41; 1,64] <sup>bc</sup>	ns
		VNB/CISP		404	■	79								4,5		
	Tan 2009	DOC/CISP	381	190	3 [1,5]	56,6	1,17 [0,78; 1,75] <sup>a</sup>	0,44 <sup>a</sup>	4,2	0,44 [0,19; 1,06] <sup>a</sup>	0,07 <sup>a</sup>					
VNB/CISP		191		1 [0,5]	52,7	8,9										

<sup>a</sup> oszacowanie własne analityka wykonane w programie RevMan 5 dla populacji ITT; <sup>b</sup> względem VNB/CISP; <sup>c</sup> obliczenia z przeglądu systematycznego; <sup>d</sup> danej nie odnaleziono w pełnym tekście publikacji wskazanej jako referencja badań włączonych do analizy lub pierwotna wartość podana przez producenta inna od przedstawionej w raporcie (nie dot. uzupełnienia danych brakujących); <sup>e</sup> obliczono metodą Peto

**Istotnych statystycznie różnic** pomiędzy schematami docetaksel + pochodna platyny a winorelbina + cisplatyna nie odnotowano w 2 RCT III fazy i 1 RCT II fazy. W 1 RCT II fazy wykazano, że neutropenia 3/4 stopnia oraz gorączka neutropeniczna istotnie częściej występują w grupie VNB/CISP.

Wyniki badania III fazy Kudoh 2006 wykazały, iż docetaksel w monoterapii **istotnie częściej niż winorelbina** w monoterapii **wywołuje neutropenię 3/4 stopnia**, natomiast w badaniu II fazy Leong zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść monoterapii docetakselem w punktach końcowych: neutropenia 3/4 stopnia oraz gorączka neutropeniczna.

#### Inne punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa (nieuwzględnione w AEK podmiotu odpowiedzialnego:

- W RCT Fossella 2003 wykazano, iż w porównaniu ze schematem VNB/CISP w grupie otrzymującej DOC/CISP i DOC/CBP istotnie rzadziej występuje **utrata wagi** (DOC/CISP:0,29kg, DOC/CBP: 0,01kg, VNB/CISP: 2,35kg,  $p<0,001$ ), **anemia** ( $p<0,01$ ), **mdłości** ( $p<0,01$ ) i **wymioty** ( $p<0,01$ ). Schematy z docetakselem związane były z częstszym występowaniem: obrzęku (DOC/CISP 32,3%; DOC/CBP 22,7%; VNB/CISP 16,2%), choroby paznokci (odpowiednio 13,5%; 10,2%; 0,5%), reakcje nadwrażliwości (odpowiednio 11,8%; 11,2%; 4,0%) oraz łysienie w stopniu 1-3 (odpowiednio 73,6%; 68,3%; 41,4%)

- W RCT Kudoh 2006 zaobserwowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść DOC względem VNB w punktach końcowych: **wymioty** w stopniu 1-4 ( $p=0,007$ ), **zapalenie błon śluzowych** w stopniu 1-4 ( $p=0,004$ ) i **łysienie** w stopniu 1-2 ( $p<0,001$ ).

### DOCETAKSEL vs. GEMCYTABINA, DOCETAKSEL vs. PAKLITAKSEL

Tab. Wyniki badań RCT dotyczących schematów stosowanych w I linii leczenia NDRP – porównanie docetakselu z gemcytabiną i paklitakselem, w monoterapii i schematach 2-lekowych

Badanie	Interwencja	N	n	Neutropenia 3/4 stopnia			Gorączka neutropeniczna			Uwagi	
				[%]	OR [95%CI]	p	[%]	OR [95%CI]	p		
<b>Docetaksel w monoterapii – pacjenci w wieku &gt; 70 lat</b>											
RCT II fazy	Leong 2007	DOC	134	46	7	0,92 [0,29; 2,89] <sup>a</sup>	ns	0	nd	nd	DOC 30 mg/m <sup>2</sup> 3x/cykl 4 tyg.
				GEM	43			7			
<b>Docetaksel w schemacie z pochodną platyny</b>											
RCT III fazy	Schiller 2002	DOC/CISP	1207	304	69	1,30 [0,93; 1,81] <sup>a</sup>	ns	11	2,93 [1,48; 5,8] <sup>a</sup>	0,002 <sup>a</sup>	DOC 75 mg/m <sup>2</sup>
		GEM/CISP		301	63			4			
		PAX/CISP		303	75	0,72 [0,5; 1,02] <sup>a</sup>	ns	16	0,65 [0,4; 1,4] <sup>a</sup>	0,07	
		PAX/CBP		299	63	1,28 [0,91; 1,78] <sup>a</sup>	ns	4	2,91 [1,47; 5,76] <sup>a</sup>	0,002 <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> oszacowanie własne analityka wykonane w programie RevMan 5 względem schematu DOC/CISP z uwzględnieniem populacji ITT;

W badaniu III fazy Schiller 2002 wykazano **istotne statystycznie różnice na niekorzyść** schematu zawierającego **docetaksel i cisplatynę** w odniesieniu do **gemcytabiny** w połączeniu z **cisplatyną** oraz **paklitakselu z karboplatiną** pod względem częstości występowania gorączki neutropenicznej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi schematami 2-lekowymi w punkcie końcowym: występowanie neutropenii 3/4 stopnia oraz pomiędzy schematem docetaksel + cisplatyna i paklitaksel + cisplatyna w żadnym z analizowanych punktów końcowych.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy docetakselem i gemcytabiną w monoterapii (badanie II fazy Leong 2007) w analizowanych punktach końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

### DOC + BSC vs. BSC

**Docetaksel vs. schemat bez docetakselu:** wyniki RCT Roszkowski 2000 wykazały, iż w odniesieniu do pacjentów otrzymujących BSC, w grupie stosującej docetaksel częściej występowała neutropenia 3/4 stopnia (28% vs 0%) i gorączka neutropeniczna (3,6% vs. 0%). Zgon związany z leczeniem wystąpił u 2% pacjentów z grupy DOC

### DOC vs. DOC/CISP

**Docetaksel w monoterapii vs. docetaksel w schemacie z cisplatyną:** wyniki badania III fazy Georgoulas 2004 nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami pod względem występowania neutropenii 3/4 stopnia (28% vs. 25%;  $p=0,606$ ) oraz gorączki neutropenicznej (9% vs. 8%;  $p=0,819$ ). Zgon związany z leczeniem wystąpił u 3% pacjentów z grupy DOC/CISP oraz 0,66% pacjentów z grupy DOC, odnotowana różnica nie była istotna statystycznie ( $p=0,098$ ).

Źródło:[26, 14]

## 6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

## INFORMACJE Z CHPL

Poniżej przedstawiono działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA: 1-Badania diagnostyczne, 2- Zaburzenia serca, 3- Zaburzenia krwi i układu chłonnego, 4- Zaburzenia układu nerwowego, 5- Zaburzenia żołądka i jelit, 6- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, 7- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, 8- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania, 9- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, 10- Zaburzenia naczyniowe, 11- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, 12- Zaburzenia układu immunologicznego.

Tab. Działania niepożądane związane z podaniem docetakselu w dawkach stosowanych w terapii NDRP wg ChPL

Docetaksel <sup>a</sup>	Działania niepożądane <sup>b</sup>		
	Bardzo częste <sup>c</sup>	Częste <sup>d</sup>	Niezbyt częste <sup>e</sup>
Taxotere 75 mg/m <sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatyną	3. Neutropenia (G4: 51,5%); niedokrwistość (G3/4: 6,9%), trombocytopenia (G4:0,5%) 4. Neuropatia czuciowa (G3: 3,7%), neuropatia ruchowa (G3/4: 2%) 5. Nudności (G3/4: 9,6%), wymioty (G3/4: 7,6%), biegunka (G3/4: 6,4%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 2%) 6. Łysienie; zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,7%), odczyny skórne (G3/4: 0,2%) 7. Bóle mięśni (ciężkie przypadki: 0,5%) 8. Brak łaknienia 9. Zakażenia (G3/4: 5,7%) 11. Astenia (ciężkie: 9,9%), zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%), gorączka (G3/4: 1,2%) 12. Nadwrażliwość (G3/4: 2,5%)	1. Zwiększenie stężenia bilirubiny (G3/4: 2,1%), zwiększenie aktywności ALAT (G3/4:1,3%) 2. Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%) 3. Gorączka neutropeniczna 5. Zaparcia 10. Niedociśnienie (G3/4: 0,7%) 11. Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból	1. Zwiększenie aktywności AspAT (0,5%), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (0,3%) 2. Niewydolność serca
Taxotere 75 mg/m <sup>2</sup> pc. w monoterapii	3. Neutropenia (G4: 54,2%), niedokrwistość (G3/4: 10,8%), trombocytopenia 4. Neuropatia czuciowa 5. Nudności (G3/4: 3,3%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 1,7%), wymioty (G3/4: 0,8%), biegunka 6. Łysienie; odczyny skórne 8. Brak łaknienia 9. Zakażenia 11. Astenia (ciężkie przypadki: 12,4%), zatrzymanie płynów	1. Zwiększenie stężenia bilirubiny 2. Zaburzenia rytmu (brak ciężkich przypadków) 3. Gorączka neutropeniczna 4. Neuropatia ruchowa 5. Zaparcia 6. Zmiany w obrębie paznokci 7. Bóle mięśni 10. Niedociśnienie 11. Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)	-

<sup>a</sup> W leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc stosowana dawka 75 mg/m<sup>2</sup> pc. – nie uwzględniono działań niepożądanych związanych ze stosowaniem innych schematów i dawek w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych; <sup>b</sup> Działania niepożądane uznane za prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z podawaniem docetakselu zaobserwowane u 121 pacjentów otrzymujących 75 mg/m<sup>2</sup> pc. docetakselu w monoterapii oraz 406 pacjentów stosujących docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną; G3/4, G4 – nasilenie działań niepożądanych wg skali toksyczności NCI; <sup>c</sup> ≥ 1/10; <sup>d</sup> ≥ 1/100, < 1/10; <sup>e</sup> ≥ 1/1 000 do < 1/100

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**, **wyłysienie**, **nudności**, **wymioty**, **zapalenie jamy ustnej**, **biegunka** i **osłabienie**. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Następujące działania niepożądane są często obserwowane po stosowaniu docetakselu:

- **Zaburzenia układu nerwowego** (wystąpienie ciężkiej neurotoksyczności obwodowej powoduje konieczność zmniejszenia dawki leku. Objawy czuciowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego

występowały pod postacią parestezji, dysestezji lub bólu włącznie z pieczeniem. Objawy neurologiczne typu zaburzeń ruchowych występowały głównie pod postacią osłabienia).

- **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** (obserwowano przemijające odczyny skórne o nasileniu niewielkim do umiarkowanego, charakteryzujące się rumieniem obejmującym miejscowe wykwyty skórne, głównie na stopach, dłoniach -w tym ciężki zespół dłoniowo-podeszwy, ramionach, twarzy i klatce piersiowej; zmianom tym często towarzyszył świąd. Występowały ciężkie zmiany paznokci charakteryzujące się odbarwieniami lub przebarwieniami, czasem bólem oraz oddzielaniem się płytki paznokciowej od łożyska)
- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** (przebarwienia, zapalenia, zaczerwienienia lub wysuszenie skóry, zapalenie żyły lub wynaczynienie w miejscu podania, obrzęk żyły; zazwyczaj niewielkie nasilenie. Opisywano zatrzymanie płynów - obrzęki obwodowe, wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, wodobrzusze i przyrost masy ciała.)
- **Zaburzenia układu immunologicznego** (najczęściej opisywane objawy to zaczerwienienie, wysypka ze świądem lub bez świądu, ucisk w klatce piersiowej, ból pleców, duszność i gorączka polekowa lub dreszcze. Ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzowały się niedociśnieniem i / lub skurczem oskrzeli lub uogólnioną wysypką i/lub rumieniem).

#### **Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu:**

- rzadkie przypadki zawału mięśnia sercowego,
- zahamowanie czynności szpiku kostnego oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego;
- występowanie rozszanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, często w połączeniu z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową;
- rzadkie przypadki drgawek lub przemijającej utraty świadomości podczas podawania docetakselu. Reakcje te niekiedy pojawiają się podczas podawania wlewu dożylnego produktu leczniczego.
- bardzo rzadkie przypadki przemijających zaburzeń widzenia (błyski, mroczki), które zwykle występowały podczas wlewu produktu leczniczego i związane były z reakcjami nadwrażliwości.
- rzadkie przypadki łzawienia z zapaleniem spojówek lub bez zapalenia spojówek, spowodowane niedrożnością przewodu łzowego.
- rzadkie przypadki działania ortotoksycznego, upośledzenia słuchu i (lub) utraty słuchu;
- rzadkie przypadki ostrego zespołu zaburzeń oddychania, śródmiąższowego zapalenia płuc i zwłóknienia płuc.
- rzadkie przypadki odwodnienia w następstwie zaburzeń żołądka i jelit, perforacji żołądka lub jelit, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, zapalenia jelita grubego, zapalenia jelit w przebiegu neutropenii, niedrożności jelit.
- bardzo rzadko po podaniu docetakselu skórny toczень rumieniowaty i wysypki pęcherzowe, takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksycznorozpływna naskórka. Opisywano zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny.
- bardzo rzadkie przypadki ostrej białaczki szpikowej i mielodysplazji związane ze stosowaniem docetakselu w skojarzeniu z innymi środkami chemioterapeutycznymi i (lub) radioterapią.
- rzadkie przypadki zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.
- rzadko zjawisko nawrotu objawów popromiennych.
- zatrzymaniu płynów nie towarzyszyły ostre epizody skąpomoczu lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Rzadko zgłaszano odwodnienie i obrzęk płuc.
- przypadki wstrząsu anafilaktycznego, czasami zakończone zgonem.
- bardzo rzadkie przypadki zapalenia wątroby, niekiedy prowadzące do zgonu, szczególnie u pacjentów z wcześniej występującymi chorobami wątroby.

### **INFORMACJE Z INNYCH ŹRÓDEŁ**

#### **Mitsudami 2010 (DOC/CISP vs. GEF)**

Wyniki RCT III fazy Mitsudami 2010 wykazały, iż u pacjentów poddawanych I linii leczenia NDRP (pacjenci z aktywną mutacją EGFR) z zastosowaniem **docetakselu z cisplatyną** w porównaniu do **gefitynibu** istotnie częściej (<0,001) wystąpiły następujące działania niepożądane: zmęczenie, mdłości,

zaparcia, łysienie, zaburzenia sensoryczne, leukocytopenia, trombocytopenia, neutropenia i anemia. Istotnie rzadziej wystąpiły objawy takie jak: wysypka, sucha skóra, AST, ALT.

Źródło:[31]

#### **Kubota 2004 (DOC/CISP vs. VND/CISP)**

Wyniki RCT III fazy Kubota 2004 (badanie TAX-JP301) wykazały, iż w porównaniu do pacjentów stosujących **windezynę z cisplatiną** u pacjentów otrzymujących schemat zawierający **docetaksel i cisplatinę istotnie rzadziej** obserwowano hematologiczne działania niepożądane: anemię 3/4 stopnia (10% vs. 23%;  $p<0,01$ ), leukopenię 3/4 stopnia (46% vs. 68%;  $p<0,01$ ), oraz **istotnie częściej** niehematologiczne działania niepożądane w stopniu 3/4: mdłości i wymioty (9% vs. 5%;  $p<0,05$ ), anoreksję (21% vs. 9%;  $p<0,01$ ) oraz biegunkę (9% vs. 1%;  $p<0,01$ ). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania neutropenii 3/4 stopnia.

Źródło:[18]

#### **Booton 2006 (DOC/CBP vs. MIC lub MVP)**

Wyniki RCT III fazy Booton 2006 wykazały, iż w porównaniu do standardowej chemioterapii - schematu mitomycyna + winblastyna + cisplatiną lub schematu mitomycyna + ifosfamid + cisplatiną, w grupie pacjentów otrzymujących **docetaksel i karboplatinę istotnie częściej** występowały: poważne działania niepożądane ogółem (SAE; 41% vs. 22%;  $p<0,005$ ), łysienie w stopniu 3/4 ( $p<0,005$ ), zapalenie błon śluzowych ( $p=0,024$ ) oraz infekcje ( $p=0,012$ ), a także leukopenia w stopniu 3/4 ( $p<0,005$ ) i neutropenia w stopniu 3/4 ( $p<0,005$ ). Ponadto pacjentom stosującym docetaksel i karboplatinę istotnie częściej podawano antybiotyki i.v.

Źródło: [32]

#### **Kocak 2007 (badanie obserwacyjne)**

Wyniki **badania obserwacyjnego Kocak 2007** wykazały, iż docetaksel z połączeniu z cisplatiną jest ogólnie dobrze tolerowany. W badaniu tym hematologiczne i niehematologiczne działania niepożądane 3 i 4 stopnia wystąpiły z mniejszą częstotliwością niż wskazuje się w literaturze (wśród 50 pacjentów uczestniczących w badaniu, u 2% gorączka neutropeniczna, u 8% wymioty i mdłości, u 2% biegunka).

Źródło: [AW-39]

#### **Hong 2007 (badanie obserwacyjne)**

Występowanie **ciężkich zmian paznokci** jest jednym z **najczęstszych niehematologicznych** działań niepożądanych związanych ze stosowaniem docetakselu, które często pogarsza jakość życia pacjentów, prowadząc do przerwania terapii. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym Hong 2007 dotyczącym chemioterapii I linii z zastosowaniem schematu docetaksel/cisplatiną (cykl 3-tygodniowy lub 1-tygodniowy; maksymalna liczba cykli: 6) u pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym NDRP toksyczność związana z docetaksem przyczyniła się do zaprzestania leczenia u 33 pacjentów. Zmiany paznokci zaobserwowano u 29 spośród 84 (26%) leczonych pacjentów, w tym u 9 pacjentów zmiany w stopniu 3 prowadzące do przerwania chemioterapii pomimo wdrożenia antybiotykoterapii. Większość zmian zdiagnozowano u pacjentów otrzymujących DOC w schemacie tygodniowym. Skumulowane ryzyko wystąpienia zmian paznokci wzrosło do >10% po 2,8 miesiącach leczenia, do 40% po 6 miesiącach.

Źródło:[AW-40]

#### **FDA**

FDA (MedWatch) opublikowało na swojej stronie internetowej informację na temat dodatkowych działań niepożądanych, które raportowano w ramach **badania porejestacyjnego (postmarketing surveillance)**. Stosowanie docetakselu wiąże się z wystąpieniem reakcji skórnych oraz zaburzeniem funkcji nerek. Raportowano wystąpienie zmian twardzinopodobnych zwykle poprzedzonych obwodowym obrzękiem limfatycznym oraz niewydolność nerek, która prawdopodobnie związana jest z równoczesnym stosowaniem leków o działaniu neurotoksycznym.

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm212079.htm>

#### **Efekty uboczne i działania niepożądane raportowane do FDA – dane z bazy DrugLib**

Zgłoszono 838 efektów ubocznych i działań niepożądanych związanych z docetaksem (Taxotere), w tym:

- 797 przypadków prowadzących do poważnych zdarzeń,
- 198 przypadków prowadzących do zgonu,

- 95 przypadków zdarzeń stanowiących zagrożenie dla życia,
- 427 przypadków działań niepożądanych wymagających hospitalizacji,
- 32 przypadki zdarzeń prowadzących do niepełnosprawności,
- 265 przypadków skutkujących innymi poważnymi reakcjami.

Źródło: <http://www.druglib.com>

**Raportowanie działań niepożądanych w bazie Lareb** - stan na 15.03. 2011r. (w nawiasie podano liczbę raportów)

**Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** anemia (6), gorączka neutropeniczna (9), granulocytopenia (9), leucopenia (10), neutropenia (35); Zaburzenia serca: dusznica bolesna (1), migotanie przedsionków (1), niewydolność serca (3), kardiomiopatia (1), choroba niedokrwienna serca (1), wysięk osierdziowy (1); Zaburzenia oka: ból oka (1); **Zaburzenia żołądka i jelit:** ból brzucha (1), wodobrzusze (1), niedokrwiennie zapalenie jelita grubego (1), zaparcie (2), biegunka (31), przebiecie uchyłków (1), kwotok żołądka (1), perforacja jelita (1), niedrożność tętnic trzewnych (1), zakrzepica żył trzewnych (1), mdłości (14), zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii (1), zapalenie przełyku (2), zapalenie otrzewnej (1), krwotok z odbytnicy (2), zapalenie jamy ustnej (3), niedrożność przepuszczająca jelit (1), owrzodzenie języka (1), wymioty (30); Zaburzenia **ogólne i stany w miejscu podania:** obrzęk w miejscu podania (1), astenia (3), ból klatki piersiowej (2), dreszcze (2), pogorszenie stanu pacjenta (3), zgon (24), progresja choroby (2), interakcja z innym lekiem (1), wynacznienie (3), zmęczenie (9), odczucie gorąca (2), obrzęk uogólniony (1), reakcje związane z infuzją (2), reakcje w miejscu podania (1), złe samopoczucie (14), zapalenie błon śluzowych (4), choroby błon śluzowych (3), niewydolność wielonarządowa (1), obrzęk (1), obrzęk obwodowy (5), ból (1), gorączka (50), nagły zgon z przyczyn sercowych (1), obrzęk (1); **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** marskość wątroby (1); **Zaburzenia układu immunologicznego:** wstrząs anafilaktyczny (2), nadwrażliwość (6); **Infekcje i infestacje:** ropień (1), zapalenie oskrzeli (1), kandydoza (2), ropne zapalenie dróg żółciowych (1), zapalenie jelita grubego wywołane przez Clostridium (1), zapalenie pęcherza (1), niżyż żołądka i jelit (2), infekcja (7), płatowe zapalenie płuc (1), posocznica w przebiegu neutropenii (1), zapalenie szpiku (1), zapalenie gardła (1), zapalenie płuc (6), katar (1), sepsa (4), zapalenie zatok (1), posocznica gronkowcowa (1); **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** anoreksja (5), odwodnienie (10), zatrzymanie płynów (1), hiperglikemia (2), hipokalcemia (1), hipomagnezemia (1); **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe:** ból pleców (3), ból kości (1), osłabienie mięśni (1), ból mięśni (3); **Nowotwory:** rak sutka (1), progresja neoplazji do nowotworu złośliwego (1), przerzuty do kości (1), przerzuty do centralnego układu nerwowego (3), przerzuty (1); **Zaburzenia układu nerwowego:** pieczenie (1), udar mózgu (2), zaburzenia krążenia mózgowego (1), drgawki (1), zaburzenia koordynacji (1), zawroty głowy (3), zaburzenia smaku (1), ból głowy (1), niedoczulica (1), nerwoból (1), neuropatia (3), neuropatia obwodowa (2), neurotoksyczność (1); **Zaburzenia psychiczne:** splątanie (1), zaburzenia zachowań społecznych (1), zaburzenia psychotyczne (1); **Zaburzenia nerek:** krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego (1), niewydolność nerek (2), ostra niewydolność nerek (1); **Zaburzenia układu oddechowego:** zespół ostrej niewydolności oddechowej (1), skurcz oskrzeli (1), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (1), duszność (11), śródmiąższowa choroba płuc (1), ból gardła i krtani (1), wysięk opłucnowy (4), zapalenie płuc (5), odma płucna (1), zator tętnicy płucnej (6), krwotok płucny (1), obrzęk płuc (1), niewydolność oddechowa (2); **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** łysienie (1), pęcherze (2), pęcherzowe zapalenie skóry (4), rumień (8), choroba paznokci (2), zespół ręka-stopa (1), świąd (1), wysypka (2), przebarwienia skóry (2), choroba skóry (1), łuszczenie skóry (1), martwica skóry (1), zespół Stevensa-Johnsona (4), zespół Lyella (2); **Zaburzenia naczyń:** zapaść naczyniowa (2), zakrzepica żył głębokich (1), zator (1), niedociśnienie (2), zapalenie naczyń chłonnych (1), niedociśnienie ortostatyczne (2), zapalenie żył powierzchniowych (1).

Źródło: <http://www.lareb.nl/bijwerkingen/zoekresultaten.asp>

Zgodnie z bazą eHealthMe (dane 20 022 pacjentów, którzy zgłosili działania niepożądane związane z docetakselem) najczęstsze ADR to: **neutropenia (agranulocytoza)** - 2 304 pacjentów (11.51%), gorączka 2 092 pacjentów (10.45%), duszność - 1 905 pacjentów (9.51%), biegunka - 1 841 pacjentów (9.19%), wymioty - 1 573 pacjentów (7.86%), mdłości - 1 416 pacjentów (7.07%), odwodnienie - 1 271 pacjentów (6.35%), osteonekroza - 1 150 pacjentów (5.74%), gorączka neutropeniczna - 893 pacjentów (4.46%), obniżenie poziomu hemoglobiny - 828 pacjentów (4.14%). Główne długoterminowe działania niepożądane raportowane dla docetakselu to: osteonekroza, choroby kości, konieczność ekstrakcji zęba, zapalenie szpiku kostnego, ból szczęki, nieprawidłowe gojenie ran, anemia, rumień, wysięk opłucnowy oraz ból.

Źródło: <http://www.ehealthme.com/q/docetaxel-side-effects-drug-interactions>

### Prescrire

- wymienia następujące leki przeciwnowotworowe, będące przyczyną **ciężkiej neutropenii / agranulocytozy** (liczba neutrofilii  $<0,5 \times 10^9/L$ ): antracykliny, związki alkilujące, nitrozomocznik, a także **docetaksel i paklitaksel**, które wywołują ciężkie neutropenie prowadzące do zmniejszenia dawki. Ponadto wskazuje, iż niektóre cytostatyki, m.in. **docetaksel, cisplatyna** wywołują działania niepożądane takie jak

**zapalenie jamy ustnej, infekcje i krwawienia.** Zmiany te mogą prowadzić do zmniejszenia wydzielania śliny oraz zaburzeń w odczuwaniu bodźców smakowych,

- wymienia docetaksel jako jeden z leków ototoksycznych, który w połączeniu z cisplatyną (o toksycznym i uszkodzającym działaniu na narząd słuchu) może zwiększać ryzyko uszkodzenia słuchu i narządu przedsionkowego. Zmiany te są czasami nieodwracalne;
- stwierdza, iż dodanie m.in. docetakselu, paklitakselu, winorelbiny, windezyiny do cisplatyny zwiększa ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej,
- wymienia docetaksel w grupie leków zwiększających ryzyko śródmiąższowego zapalenia płuc.

Źródło: <http://www.prescrire.org/fr/>; <http://english.prescrire.org/en/>

### Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)

Poniższa tabela przedstawia przypadki wystąpienia działań niepożądanych podejrzanych o związek ze stosowaniem docetakselu w monoterapii zgłoszone między 28.10.1995 r. a 14.05.2011 r. przez brytyjskich lekarzy i pacjentów - według raportu zamieszczonego na stronie brytyjskiej agencji The **Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)**, w tym: zaburzenia krwi – 94, zaburzenia kardiologiczne – 69, choroby oczu – 47, zaburzenia żołądkowo-jelitowe – 198, zaburzenia ogólne – 272, zaburzenia wątroby – 18, zaburzenia układu immunologicznego -137, infekcje – 140, uszkodzenia ciała – 11, zmiana wyników badań diagnostycznych – 74, zaburzenia metaboliczne – 29, zaburzenia tkanek i mięśni – 114, nowotwory – 12, zaburzenia układu nerwowego – 139, zaburzenia psychiatryczne – 28, zaburzenia nerek i dróg moczowych – 16, zaburzenia oddechowe – 179, zaburzenia skórne – 203, zaburzenia naczyniowe – 125. Łącznie odnotowano 1919 działań niepożądanych w 654 raportach. Działania niepożądane ze skutkiem śmiertelnym raportowano w 78 przypadkach.

**Tab. Działania niepożądane zanotowane po podaniu docetakselu w okresie 28.10.1995 r. a 14.05.2011 r.**

Działania niepożądane wg SOC	Poszczególne działania niepożądane (liczba przypadków)
Zaburzenia krwi:	<b>Wszystkie (94):</b> anemia (4), koagulopatia (2), zaburzenia szpiku (1), leukopenia (8), niewydolność szpiku kostnego (1), gorączka neutropeniczna (20), granulocytopenia (2), pancytopenia (2), neutropenia (45) <b>Śmiertelne (4):</b> neutropenia (2), gorączka neutropeniczna (2)
Zaburzenia serca	<b>Wszystkie (69):</b> blok przedsionkowo-komorowy (2), sinica (4), palpitacje (4), niewydolność serca (2), szok kardiogeny (1), ostry zespół wieńcowy (1), angina (1), zawał mięśnia sercowego (7), zapalenie osierdzia (1), wysięk osierdziowy (1), arytmia (3), bradykardia (1), tachykardia (19), migotanie przedsionków (7), tachykardia zatokowa (1), zatrzymanie akcji serca (9), zatrzymanie akcji serca i oddychania (1) <b>Śmiertelne (6):</b> sinica (1), niewydolność serca (1), zawał mięśnia sercowego (1), zatrzymanie akcji serca (2)
Zaburzenia wrodzone	<b>Wszystkie (2):</b> Zwężenie odźwiernika (1), Porfiria ostra (1) <b>Śmiertelne (0):</b> -
Zaburzenia słuchu	<b>Wszystkie (4):</b> ból ucha (1), głuchota (1), upośledzenie słuchu (1), głuchota neurosensoryczna (1) <b>Śmiertelne (0):</b> -
Zaburzenia oczu	<b>Wszystkie (47):</b> uszkodzenie wzroku (7), fotopsja (5), nieostre widzenie (4), zwiększone łzawienie (4), zapalenie spojówek (3), ślepotą (1), ślepotą przejściową (1), ślepotą jednostronną (1), zaćma (1), krwotok szklisty (1), krwotok spojówek (1), jaskra (1), sklejanie marginesu powiek - <i>eyelid margin crusting</i> (1), ból oczu (1), obrzęk oka (1), obrzęk zapalenie okostnej (1), wydzielina z oka (1), zapalenie oczu (1), podrażnienie oczu (1), świąd oczu (1), przekrwienie oka (1), uczucie ciała obcego w oczach (1), obniżona ostrość wzroku (1), rozszerzenie źrenic (1), zaburzenia naczyniowe siatkówki (1), zakrzepica żył siatkówki (1), podwójne widzenie (1), migające mroczki (1), zaburzenia nerwu wzrokowego (1) <b>Śmiertelne (0):</b> -
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	<b>Wszystkie (198):</b> biegunka (35), ból brzucha (29), wymioty (18), nudności (11), zapalenie jelita grubego (10), zaparcia (6), zapalenie jamy ustnej (6), wodobrzusze (5), owrzodzenie jamy ustnej (5), krwotoczne zapalenie jelit (4), ból w nadbrzuszu (4), dyskomfort w jamie brzusznej (4), niedrożność jelit ( <i>Ileus</i> ) (4), niedokrwienne zapalenie jelita grubego (3), uczucie rozdęcia brzucha (3), stan zapalny okrężnicy i jelita cienkiego (3), spuchnięcie języka (3), perforacja jelit (3), zapalenie jelita grubego (2), zapalenie kątnicy (2), niedokrwienie jelit (2), neutropeniczne zapalenie jelita grubego (2), krwawienia z górnego przewodu pokarmowego (2), ból jamy ustnej (2), niedoczulica jamy ustnej (2), perforacja jelita grubego (2), biegunka krwotoczna (1), wrzodziejące zapalenie jelita grubego (1), uchyłki (1),

	<p>niestrawność (1), wzdęcia (1), perforacja żołądka (1), ból w podbrzuszu (1), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (<i>hypomotility</i>) (1), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1), zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego (1), toksyczności żołądkowo-jelitowe (1), zapalenia jelita krętego (1), niedrożność przewodu pokarmowego (1), niedrożność jelit (<i>Intestinal obstruction</i>) (1), niedokrwienie jelit i serca (1), krwawienie z dziąseł (1), krwotok z odbytnicy (1), mała perforacja jelit (1), zwężenie jelita grubego (1), celiakia (1), krwawienie z przewodu pokarmowego (1), krwawe wymioty (1), krwotoczne zapalenie przełyku (1), suchość w ustach (1), parestezje jamy ustnej (1), nalot na języku (1)</p> <p><b>Śmiertelne (5):</b> krwawienia z górnego przewodu pokarmowego (1), mała perforacja jelit (1), perforacja jelit (1), niedokrwienia jelit (1), toksyczności żołądkowo-jelitowe (1),</p>
Zaburzenia ogólne	<p><b>Wszystkie (272):</b> dyskomfort w klatce piersiowej (33), ból w klatce piersiowej (33), gorączka (32), złe samopoczucie (23), zapalenie błon śluzowych (19), zapalenie błon śluzowych (19), ból (17), zmęczenie (13), śmierć (12), osłabienie (9), uczucie gorąca (7), wynaczynienie (7), postęp choroby (6), obrzęk (5), obrzęk obwodowy (5), dreszcze (4), interakcje lekowe (4), kwestia jakości produktu (4), samopoczucie (3), objawy grypopodobne (3), niewydolność wielonarządowa (3), zapalenie (2), obrzęk twarzy (2), reakcja w miejscu podania (1), nagła śmierć (1), drażliwość (1), miejscowe reakcje (1), obrzęk (1), ropień sterylnych (1), obrzęk w miejscu infuzji (1), ból w miejscu wstrzyknięcia (1), wysypka w miejscu wstrzyknięcia (1), odczyn w miejscu wstrzyknięcia (1), zakrzepica w miejscu wstrzyknięcia (1), ciepło w miejscu wstrzyknięcia (1), zlokalizowany obrzęk (1), lek nieskuteczny (1), nietolerancja leku (1), wrzód (1)</p> <p><b>Śmiertelne (19):</b> śmierć (12), postęp choroby (5), niewydolność wielonarządowa (1), nagła śmierć (1)</p>
Zaburzenia czynności wątroby	<p><b>Wszystkie (18):</b> hiperbilirubinemia (1), żółtaczką (3), żółtaczką cholestatyczną (2), zaburzenia czynności wątroby (3), niewydolność wątroby (2), ból wątroby (2), ostra niewydolność wątroby (1), zespół wątrobowy (1), powiększenie wątroby (1), uszkodzenie wątroby (1), zaburzenia czynności wątroby (1)</p> <p><b>Śmiertelne (1):</b> ostra niewydolność wątroby (1)</p>
Reakcje alergiczne	<p><b>Wszystkie (137):</b> nadwrażliwość (79), reakcja anafilaktyczna (45), reakcje rzekomooanafilaktyczne (6), wstrząs anafilaktyczny (5), nadwrażliwości na leki (1), choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (1)</p> <p><b>Śmiertelne (2):</b> nadwrażliwość (1), reakcja anafilaktyczna (1)</p>
Zakażenia	<p><b>Wszystkie (140):</b> posocznica w przebiegu neutropenii (68), posocznica (13), zapalenie płuc (8), cellulitis (5), zakażenie dolnych dróg oddechowych (4), wstrząs septyczny (4), zakażenie (3), kandydoza jamy ustnej (3), odoskrzelowe zapalenie płuc (2), rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (2), zapalenie opon mózgowych (2), zakażenia <i>Clostridium</i> (2), zapalenie jelita grubego <i>Clostridium difficile</i> (1), bakteriemii <i>Escherichia</i> (1), grzybica (1), zakażenia grzybicze sromu i pochwy (1), ropniak (1), zakażenia z neutropenią (1), nadkażenia (1), zakażenie rany (1), zapalenie płuc Lobar (1), martwicze zapalenie powięzi (1), zapalenie płuc <i>pneumocystis jiroveci</i> (1), postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (1), zapalenie bakteryjne stawów (1), zakażenie bakteryjne (1), kandydoza (1), kandyduria (1), zakażenie łożyska paznokcia (1), zakażenie tkanek miękkich (1), sepsa paciorkowcowa (1), zapalenie gardła (1), nieżyt nosa (1), zapalenie pęcherza moczowego (1), zakażenia dróg moczowych (1), zapalenie naczyń chłonnych (1)</p> <p><b>Śmiertelne (23):</b> posocznica w przebiegu neutropenii (13), zapalenie płuc (3), posocznica (2), odoskrzelowe zapalenie płuc (2), zapalenie jelita grubego <i>Clostridium difficile</i> (1), zakażenia z neutropenią (1), wstrząs septyczny (1)</p>
Urazy	<p><b>Wszystkie (11):</b> upadek (2), uraz płuc (1), błąd podania leku (1), niewłaściwa technika w procesie użycia leku (1), błąd leku (1), krwiak urazowy (1), zatrucie alkoholowe (1), toksyczność dla różnych leków (2), fenomen <i>recall</i> (1)</p> <p><b>Śmiertelne (1):</b> toksyczność dla różnych leków (1)</p>
Badania	<p><b>Wszystkie (74):</b> zmniejszenie liczby neutrofilów (9), zmniejszenie białych krwinek (7), nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych (6), wzrost temperatury ciała (6), spadek ciśnienia krwi (5), wzrost ciśnienia krwi (3), zwiększenie bilirubiny we krwi (3), zmniejszenie masy ciała (3), zmniejszenie albumina krwi (3), zwiększenie kreatyniny we krwi (2), zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi (2), zwiększenie częstości oddechów (2), zmniejszenie saturacji (2), elektrokardiogram nieprawidłowy (2), bicie serca (2), zwiększenie aminotransferazy alaninowej (2), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparagianu (2), zmniejszenie liczby limfocytów (1), zmniejszenie hemoglobiny (1), zmniejszenie stężenia sodu we krwi (1), zwiększenie gammaglutamylotransferazy (1), zmniejszenie morfologii krwi (1), glukozy we krwi (1), zmniejszenie frakcji wyrzutowej (1), elektrokardiogram nieprawidłowy <i>T wave</i> (1), zwiększenie krwinek czerwonych OB (1), nieprawidłowe puls (1), nieobecny puls (1), rytm zatokowy (1), ograniczony czynnik transferowy (1)</p> <p><b>Śmiertelne (0):</b> -</p>
Zaburzenia mięśni i	<p><b>Wszystkie (114):</b> artretyzm (2), ból kości (2), ból szczęki (2), deformacja dłoni (2), ból stawów (18), opuchlizna stawów (1), Zespół toczeniopodobny (1), Toczeń rumieniowaty układowy (1), zapalenie</p>



tkanki łącznej	mięśni (1), ból mięśni (13), Krwotok mięśni (1), Skurcze mięśni (3), słabość mięśni (3), Ból pleców (44), Ból mięśniowo-szkieletowy (2), Ból kończyn (11), ograniczenie ruchliwości (2), Uczucie ciężkości (1), miopatia (1), Rabdomioliza (3) <b>Śmiertelne (2):</b> Rabdomioliza
nowotwory	<b>Wszystkie (12):</b> Rak przewodu żółciowego (1), angiosarcoma (2), rak sutka (2), przerzuty do wątroby(1), przerzuty do płuca(1), nowotwór złośliwy (5) <b>Śmiertelne (6)</b>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<b>Wszystkie (16):</b> Zaburzenia mikcji (1), niewydolność nerek (7), choroby nerek (2), Kamica nerkowa (1), Wodonercze (1), Martwica kanalików nerkowych (1), hematuria(3) <b>Śmiertelne (0): -</b>

Źródło: [http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap\\_1306403442486.pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_1306403442486.pdf)

Wg informacji z bazy Worst pills docetaksel należy do leków mogących wywoływać choroby oczu.

Źródło: <http://www.worstpills.org>

**Servei Català de la Salut** wymienia docetaksel jako jeden z leków, który wywołuje: zapalenie błon śluzowych, bóle stawów, bóle mięśni, objawy neurotoksyczności i toksyczności względem oczu, toksyczność pulmonologiczną, łysienie, rumień części akralnych, nadwrażliwość na światło.

Źródło: [http://www10.gencat.cat/catsalut/rsb/farmacia/efarma/articles/efectes\\_adversos\\_quimioterapia.pdf](http://www10.gencat.cat/catsalut/rsb/farmacia/efarma/articles/efectes_adversos_quimioterapia.pdf)

## 6.2. Analiza ekonomiczna



### 6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Tab. Metodologia analizy ekonomicznej producenta

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Źródła danych dot. efektywności klinicznej	Horyzont czasowy	Perspektywa	Technika analityczna
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Lees 2002	Oszacowanie efektywności kosztowej gemcytabiny w leczeniu NDRP w porównaniu m.in. do leków nowej generacji	Schiller 2002	<1 roku	Płatnik publiczny	Analiza kosztów-efektywności
Schiller 2004	Porównanie kosztu schematów chemioterapii	Schiller 2002	Czas trwania chemioterapii (<1 roku)	Płatnik publiczny: Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania	Analiza minimalizacji kosztów



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza ekonomiczna dostarczona przez podmiot odpowiedzialny jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych, jakkolwiek zaobserwowano pewne ograniczenia.

- AE wykonano jedynie dla porównania docetakselu z gemcytabiną i winorelbina (w monoterapii i schemacie z cisplatyną). Nie uwzględniono paklitakselu (komparator w AEK), co uzasadniono faktem, iż „nie był on stosowany w leczeniu pacjentów z NDRP” (przytoczono dane NFZ z 2008r., wg których najczęściej stosowanymi schematami były: gemcytabina i winorelbina w monoterapii oraz schematach z cisplatyną lub karboplatiną). Zgodnie z wytycznymi PUO 2009 [1] paklitaksel jest jednym z leków zalecanych w I linii leczenia NDRP w stopniu IIIB/IV i jest najtańszy.
- Badania RCT włączone do AE zostały zidentyfikowane na podstawie przeglądu opracowań wtórnych. [patrz pkt 6.1.2 niniejszego raportu]. Wyboru badań do modelowania dokonano w oparciu o kryterium dostępności w publikacji krzywych przeżycia całkowitego i wolnego od progresji (punktu końcowego PFS/TTP nie oceniano w ramach AEK), ponadto wykluczano badania z cross-over w II linii leczenia oraz niższą niż zalecana dawką substancji czynnej (DOC). W związku z powyższym ocenę efektów klinicznych oparto m.in. o badanie **II fazy**.

Należy zwrócić uwagę na pewną niekonsekwencję autorów AE. Z powodu braku krzywych OS i PFS wykluczono badanie Tan 2009, natomiast uwzględniono badanie Fossella 2003 zawierające wyłącznie krzywą OS (jedyne RCT dla porównania schematu DOC/CISP z VNB/CISP, w którym wykazano istotne statystycznie różnice). Skorzystano z krzywej PFS z badania Chen 2007 (II fazy) i na jej podstawie estymowano parametr kształtu rozkładu Weibulla. Parametr skali wyznaczono na podstawie tak przyjętego parametru kształtu oraz mediany czasu przeżycia wolnego od progresji wyznaczonego w badaniu Fossella 2003.

- Należy mieć na uwadze ograniczenia związane ze sposobem dawkowania analizowanych interwencji we włączonych RCT:
  - w badaniu Leong 2007 DOC podaje się w cyklu 4-tyg., a dawka GEM jest niższa od zalecanej,
  - porównuje się efekty zdrowotne interwencji podawanej w cyklu 3-tyg. (DOC) z podawaną w cyklu 4-tyg. (VNB).

Tab. Porównanie schematów chemioterapii w badaniach [redacted] z wytycznymi klinicznymi i ChPL [redacted]

Schemat / monoterapi a	Dawkowanie wg RCT			Dawkowanie wg wytycznych klinicznych <sup>a</sup>		Dawkowanie wg ChPL		
	RCT	dawka	długość cyklu	dawka	długość cyklu	dawka	długość cyklu	uwagi
DOC / CISP	Fossella 2003, Schiller 2002	DOC: 75 mg/m <sup>2</sup> ; 1 dzień cyklu CISP: 75 mg/m <sup>2</sup> ; 1 dzień cyklu	21 dni	DOC: 75 mg/m <sup>2</sup> ; 1 dzień cyklu CISP: 75 – 100 mg/m <sup>2</sup> , 1 dzień cyklu	21 dni	DOC: 75 mg/m <sup>2</sup> , 1 dzień cyklu CISP: 75 mg/m <sup>2</sup> , 1 dzień cyklu	21 dni	-
DOC	Leong 2007	DOC: <b>30</b> mg/m <sup>2</sup> ; <b>1, 8 i 15 dzień cyklu</b>	<b>28 dni</b>			DOC: 75 mg/m <sup>2</sup> , 1 dzień cyklu	21 dni	II linia
GEM / CISP	Schiller 2002	GEM: 1000 mg/m <sup>2</sup> ; 1, 8 i 15 dzień cyklu CISP: 100 mg/m <sup>2</sup> ; 1 dzień cyklu	28 dni	GEM: 1000 - 1250 mg/m <sup>2</sup> ; 1 i 8 dzień cyklu CISP: 75 - 100 mg/m <sup>2</sup> ; 1 dzień cyklu	21 dni	GEM: 1250 mg/m <sup>2</sup> ; 1 i 8 dzień cyklu	21 dni	schemat typowy wg ChPL
						GEM: 1000 mg/m <sup>2</sup> ; 1, 8 i 15 dzień cyklu	28 dni	-
GEM	Leong 2007	GEM: <b>800</b> mg/m <sup>2</sup> ; 1, 8 i 15 dzień cyklu	28 dni			GEM: 1000 mg/m <sup>2</sup> ; 1x/tydz. przez 3 tyg.	28 dni	-
VNB / CISP	Fossella 2003	VNB: 25 mg/m <sup>2</sup> ; <b>1, 8, 15 i 22 dzień cyklu</b> CISP: 100 mg/m <sup>2</sup> ; 1 dzień cyklu	<b>28 dni</b>	VNB: 25 -30 mg/m <sup>2</sup> ; 1 i 8 dzień cyklu CISP: 75 - 100 mg/m <sup>2</sup> ; 1 dzień cyklu	21 dni	VNB: 25 -30 mg/m <sup>2</sup> ; 1 i 8 (3) dzień cyklu	21 dni	-
VNB	Leong 2007	VNB: 25 mg/m <sup>2</sup> ; 1, 8 i 15 dzień cyklu	<b>28 dni</b>			VNB: 25 -30 mg/m <sup>2</sup>	7 dni	

- W wyniku walidacji modelu zaobserwowano, że mediany PFS i OS uzyskane w modelu są zbliżone do wyników RCT, za wyjątkiem krzywych z badania Leong 2007. Rozbieżności te podmiot uzasadnia niewielką liczebnością próby w w/w badaniu i nieregularnością wyznaczonych w nim krzywych.

Tab. Zestawienie efektów klinicznych z RCT oraz uzyskanych w wyniku modelowania



- Nie uwzględniono kosztów i efektów zastosowania kolejnych linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP, co mogło mieć wpływ na wyniki. Informacje o rodzaju zastosowanej chemioterapii II linii zawarto zarówno w uwzględnionym badaniu Fossella 2003, jak i wynikach ankiety przeprowadzonej w 8 ośrodkach onkologicznych (których nie przedstawiono).
- Zaobserwowano błędy ekstrakcji danych w odniesieniu do odsetka pacjentów z poszczególnymi działaniami niepożądanymi (AE - Tab. 10, 11, 12 oraz model producenta), przykładowo części z nich (trombocytopenia, infekcje, neutropenia, neuropatia, anemia, łysienie) przypisano częstość występowania 0% (lub informację o braku danych), tymczasem w odpowiednich publikacjach jest ona znacznie większa. 0% przypisano również w przypadku, gdy w publikacji przedstawiono jedynie ADR występujące z częstością >5%, co nie wyklucza ich rzadszego występowania. Ponadto w modelu uwzględniono ADR „mdłości i wymioty”, przypisując im częstość występowania odpowiadającą mdłościom, tymczasem w publikacjach RCT odsetki te przedstawiano oddzielnie. Błędy te ograniczają wiarygodność oszacowań kosztowych.
- Brakiem danych podmiot odpowiedzialny uzasadnia następujące założenia:
  - Brak zależności pomiędzy wystąpieniem odpowiedzi, a czasem do progresji, co może wpływać na wyniki modelu (w szczególności QALY), ponieważ użyteczność stanu zdrowia przed progresją jest wyższa niż stanu zdrowia po wystąpieniu progresji.
  - Model nie uwzględnia możliwości przerwania leczenia z innych powodów niż śmierć i progresja, np. ze względu na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Ponadto nie ma miejsca zmniejszenie dawek leków i opóźnienie w podawaniu kolejnych cykli chemioterapii z powodu toksyczności. Pominięcie tego aspektu może wpływać na koszty generowane w modelu.
  - Koszt leczenia działań niepożądanych i ich wpływ na użyteczność uwzględniane są jedynie podczas pierwszego cyklu chemioterapii (1 tydz.), co uzasadniono nieznanym momentem występowania ADR. Przy następnych cyklach chemioterapii (do końca leczenia) uwzględniono koszty leczenia profilaktycznego.
  - Aktualnie hospitalizacje pacjentów z powodu leczenia działań niepożądanych rozliczane są za osobodnie (z Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia). Z powodu braku danych koszt leczenia działań niepożądanych przybliżono do wyceny grupy D28 (Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej, hospitalizacja do 24 dni). Może to prowadzić do przeszacowania kosztów leczenia działań niepożądanych.
  - Za koszt opieki paliatywnej przyjęto koszt opieki paliatywnej w hospicjum domowym. Tym samym pominięto koszty związane z opieką paliatywną w hospicjum stacjonarnym, na oddziale medycyny paliatywnej, w przychodni medycyny paliatywnej, czy też z opieką sprawowaną przez lekarza domowego. Nie rozważono przeprowadzenia badania ankietowego w celu oszacowania niniejszych danych. Parametr testowano w analizie wrażliwości.

- W związku z brakiem danych odnośnie czasu hospitalizacji z powodu poszczególnych ADR za koszt leczenia ADR przyjęto wartość hospitalizacji trwającej do 24 dni w ramach grupy D28 (choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej). Należy zwrócić uwagę na fakt, iż powyższe rozliczenie odnosi się do działań niepożądanych 3/4 stopnia typu biegunka i utrata łaknienia, osłabienie, zmęczenie, odwodnienie – tymczasem hospitalizacja konieczna jest tylko w niektórych przypadkach.
- W przypadku działań niepożądanych tj.: neuropatia/zaburzenia neuroczuciowe/neuroruchowe i wysypka/świąd/śwędzenie jako koszt ich leczenia przyjęto tylko koszt porady specjalistycznej bez kosztów leków.
- Błędnie wyliczono koszt NFZ za 1 mg deksametazonu – roztwór do wstrzyknięć (Tab. 12 AE). Średnią dla opakowań 10 amp. po 4 mg w 1ml i 10 amp. po 8 mg w 2 ml podano jako kwotę 0,21 PLN. Biorąc pod uwagę, iż kwota refundacji NFZ za 1 opakowanie wynosi odpowiednio 2,03 i 4,35 PLN uśredniony koszt 1 mg substancji czynnej wynosi ok. 0,05 PLN. Kwota 0,21 PLN to uśredniony koszt 1 ml substancji czynnej z obu opakowań. Ponadto nie uwzględniono deksametazonu w postaci p.o., stosowanego jako ewentualna premedykacja [wg ChPL Taxotere®]. Zgodnie z PUO 2009 deksametazon stosuje się w dawce 8–12 mg i.v. 1/2–1 godziny przed chemioterapią w dniu 1 oraz 8 mg p.o. w dniach 2.–4.
- Założono, iż „w przypadku wystąpienia łysienia płatnik nie ponosi żadnych kosztów.” Nie jest to zgodne ze stanem faktycznym, gdyż na mocy rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze (Dz. U. z 2009 Nr 139 poz. 1141 z późn. zm.) pacjentom w przebiegu leczenia chorób nowotworowych raz na rok przysługuje dofinansowanie do peruki z włosów sztucznych lub naturalnych (30%) w wysokości odpowiednio do 250 i 600 PLN.
- W niejednakowy sposób oszacowano koszty leczenia działań niepożądanych związanych z powikłaniami po leczeniu cytotatykami. W przypadku neutropenii i gorączki neutropenicznej do kosztu hospitalizacji wynikającej z grupy „Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej – grupa D28” (lecznictwo szpitalne) doliczono koszty filgrastymu i lenograstymu (załącznik do zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia). Tej zasady nie zastosowano w przypadku szacowania kosztów leczenia anemii, gdzie nie uwzględniono erytropoetyny, również rozliczanej odrębnie przez katalog substancji czynnych. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż zgodnie z Zaleceniami PUO 2009 w przypadku neutropenii nie zawsze konieczne jest podawanie preparatów G-CSF (wg rekomendacji NCCN 2010 stosowane w NDRP schematy docetakselu, wionorelbiny, paklitakselu związane są z umiarkowanym ryzykiem gorączki neutropenicznej).
- Od czasu przekazania raportu HTA przez podmiot odpowiedzialny zmianie uległ sposób rozliczania niektórych świadczeń. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia:
  - nr 5/2011/DGL z dnia 8 lutego 2011 r. : obniżono wycenę punktową preparatów G-CSF: lenograstymu i filgrastymu (odpowiednio z 0,7886 do 0,4263 i z 0,7997 do 0,5446), których koszty jednostkowe doliczono do kosztów leczenia działań niepożądanych, co wpłynie na ich zmniejszenie;
  - nr 18/2011/DGL z dnia 18 kwietnia 2011 r. : wprowadzone zostały 4 główne świadczenia dla leczenia działań niepożądanych 1/2/3 lub 4 stopnia po substancjach czynnych z katalogu zamiast pojedynczych świadczeń dla każdej z substancji czynnych w katalogu chemioterapii (świadczenia tego nie uwzględniono w raporcie podmiotu odpowiedzialnego).
- W raporcie przedłożonym przed podmiot odpowiedzialny zaobserwowano pomyłki, przykładowo w Tab. 9 (wartości uwzględnione w modelu prawidłowe), uwzględniono odpowiedź całkowitą / obiektywną, a nie odpowiedź częściową jak opisano.
- Koszt leczenia działań niepożądanych oraz koszty dodatkowych leków przy kolejnych podaniach chemioterapii ustalono na podstawie przeprowadzonej ankiety oraz podczas konsultacji z ekspertem z dziedziny onkologii klinicznej, współpracującym z ██████████ (ewentualny konflikt interesów nieznan).

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z raportu

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

### ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Źródło: AW-3

#### 6.2.3.2. Inne odnalezione informacje

Wyniki retrospektywnej analizy minimalizacji kosztów Schiller 2004 wykazały, iż we Włoszech i Hiszpanii schemat GEM/CISP związany był z niższymi kosztami niż DOC/CISP, natomiast różnic nie zaobserwowano w Niemczech, Francji i Wielkiej Brytanii, co wynika z różnicy ceny chemioterapeutyków w poszczególnych krajach.

Źródło: [34]

Wyniki analizy Lees 2002 wykazały, iż schemat GEM/CISP jest terapią dominującą w odniesieniu do DOC/CISP. Różnica kosztów wyniosła £242 na niekorzyść DOC/CISP. Autorzy podkreślili różnice w czasie wolnym od progresji pomiędzy interwencjami.

Źródło: [33]

### 6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[REDACTED]

#### 6.3.1. Metodologia oceny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza wpływu na budżet dostarczona przez podmiot odpowiedzialny jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Należy mieć na uwadze, że:

- 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, gdyż zgodnie z doświadczeniem autorów BIA „możliwość taka jest czysto teoretyczna. Co więcej nigdy do tej pory podobna sytuacja nie miała miejsca.” Nie rozpatrywano przeniesienia docetakselu do terapeutycznego programu zdrowotnego, czy też zmiany jego ceny. Natomiast zlecenie MZ dotyczy 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.

- **Nie podano źródła danych dotyczących schematów chemioterapii stosowanych u pacjentów z NDRP** (patrz tab.1.BIA). W analizie (tab. 2 BIA) przedstawiono liczbę pacjentów z NDRP leczonych poszczególnymi schematami chemioterapii w Polsce (wg danych z NFZ 2007 r., część 2008 r.), na podstawie których autorzy analizy mogliby ustalić uwzględnione w BIA schematy leczenia.
- Zgodnie z Wytycznymi HTA w BIA „należy zidentyfikować **aktualnie stosowane technologie medyczne**”. Polskie zalecenia kliniczne PUO 2009 dotyczące leczenia NDRP wymieniają m.in. paklitaksel, którego nie wzięto pod uwagę w BIA. W niniejszej analizie **nie podano kryteriów na podstawie, których uwzględniono akurat takie schematy chemioterapii** [patrz Tabela: Wydatki NFZ w latach 2010-2014 z podziałem na poszczególne schematy chemioterapii stosowanej w NDRP].
- Dawkowanie chemioterapeutyków przyjęto zgodnie z informacjami zawartymi w opisie katalogu chemioterapii (str. 13 BIA). Jednak nie podano, z którego zarządzenia Prezesa NFZ korzystano, co powodowało trudności w weryfikacji.
- Nie wzięto pod uwagę ew. kosztów związanych z profilaktycznym podawaniem produktów G-CSF po docetakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej. Produkty G-CSF podaje się w ok. 24 godziny po zakończeniu chemioterapii, co mogłoby wydłużyć okres podawania leków, a tym samym zwiększyć koszty. Zgodnie z danymi otrzymanymi z NFZ filgrastym, lenograstym i pegfilgrastym są substancjami stosowanymi w chemioterapii nowotworów w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca).
- „Pięcioletni horyzont czasowy jest na tyle długi, że **wszelkie szacunki mogą być obarczone błędem** wynikającym z różnych zdarzeń (...), dlatego należy pamiętać, że **wraz z wydłużeniem horyzontu czasowego maleje precyzja wyniku**, a rośnie ryzyko błędnego oszacowania wydatków”. (ograniczenie wspomniane w analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny)
- „W przypadku zmiany zasad finansowania chemioterapii pacjentom z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, pojawienia się nowych cząsteczek lub zmiany zasad kontroli ordynacji leków **może nastąpić zmiana wielkości zużycia poszczególnych leków**. Mogłoby to spowodować zmianę wydatków na refundację”. (ograniczenie wspomniane w analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny)
- „Koszty chemioterapeutyków obliczono przyjmując średnią powierzchnię ciała pacjenta i maksymalne, przewidziane w wytycznych postępowania w NDRP, dawkowanie.” (str. 29 BIA). W niniejszych wytycznych PUO 2009 nie uwzględniono wszystkich substancji wchodzących w skład schematów chemioterapii opisanych w BIA, tj.: winblastyny, ifosfamidu, mitomycyny, dlatego **nie wiadomo na podstawie jakich informacji określono ich maksymalne dawkowanie**. (ograniczenie wspomniane w analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny)
- **Nie uwzględniono kosztów: leczenia działań niepożądanych**, leków dodatkowych stosowanych przy poszczególnych schematach chemioterapii, czy też leczenia paliatywnego. Autorzy analizy argumentowali ten fakt trudnościami w ich oszacowaniu lub brakiem informacji na ich temat. „Należy jednak zauważyć, że **z powodu dużej częstości występowania działań niepożądanych podczas chemioterapii, koszty te mogłyby być istotnym składnikiem łącznych wydatków ponoszonych przez płatnika**. Z opracowanej analizy kosztów-użyteczności wynika, że koszty związane z działaniami niepożądanymi stanowią od 10% do 13% wszystkich kosztów ponoszonych na terapię docetakselem, a udział kosztów leczenia działań niepożądanych dla pozostałych, stosowanych w NDRP, chemioterapeutyków jest zróżnicowany i waha się od 2,5% (dla pemetreksedu) do 15% (dla winorelbiny) (obliczenia na podstawie analizy ekonomicznej). Niski udział kosztów związanych z działaniami niepożądanymi w łącznych kosztach terapii pemetreksedem jest jednak spowodowany wysoką ceną samego leku”. Wystąpienie działań niepożądanych jest ważnym aspektem, który wpływa na zwiększenie kosztów płatnika związanych z ich leczeniem, a także zmniejszanie dawek stosowanej chemioterapii, wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami, następnie zaprzestanie jej podawania a w konsekwencji zmianę sposobu leczenia, dlatego pominięcie niniejszych kosztów jest dużym ograniczeniem BIA (ograniczenie wspomniane w analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny).
- „Celem **oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia docetakselem** w Polsce oraz kosztów generowanych przez pacjentów w poszczególnych okresach analizy **konieczne były określone założenia i przybliżenia**”, np. założono, że „pacjenci kwalifikujący się do terapii docetakselem będą włączani do leczenia na początku każdego roku kalendarzowego, co jest podejściem konserwatywnym, mogącym prowadzić do przeszacowania liczebności populacji docelowej, a w związku z tym również

kosztów ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów z NDRP”. Należy mieć także na uwadze, że populację docelową wyliczono na podstawie danych z 2007 r. (ograniczenie wspomniane w analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny).

- „Rozpowszechnienie docetakselu wśród schematów chemioterapii stosowanych u pacjentów z zaawansowanym NSCLC oszacowano przyjmując, że wzrost jego udziału w rynku w roku 2008 w porównaniu z rokiem 2007 jest spowodowany wypieraniem z rynku tylko terapii winorelbina. Założenie to przyjęto na podstawie przeprowadzonych przeglądów systematycznych, w których wykazano, że docetaksel jest skuteczniejszy od winorelbiny.” (ograniczenie wspomniane w analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny).
- „Przyjęto, że udział pozostałych schematów chemioterapii w rynku jest stały w okresie objętym analizą (lata 2010-2014).” (ograniczenie wspomniane w analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny)
- „Z powodu trudności w oszacowaniu czasu trwania leczenia paliatywnego, jego kosztów nie uwzględniono w analizie.” (ograniczenie wspomniane w analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny).

### 6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

#### 6.3.3.1. Informacje z raportu

[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	4,15	4,18	4,22	4,25	4,29
[REDACTED]	0,28	0,28	0,28	0,28	0,29
[REDACTED]	0,15	0,15	0,16	0,16	0,16
[REDACTED]	4,58	4,62	4,65	4,69	4,73
[REDACTED]					
[REDACTED]	61,81	62,33	62,85	63,37	63,89
[REDACTED]	41,62	41,97	42,32	42,67	43,02
[REDACTED]	10,35	10,44	10,52	10,61	10,70
[REDACTED]	113,78	114,73	115,69	116,65	117,61
[REDACTED]					
[REDACTED]	65,96	66,51	67,07	67,62	68,18
[REDACTED]	41,89	42,25	42,60	42,95	43,31
[REDACTED]	10,50	10,59	10,68	10,77	10,86
[REDACTED]	118,35	119,35	120,35	121,35	122,34

	4,58	4,62	4,65	4,69	4,73
	2,18	2,20	2,22	2,24	2,26
	1,45	1,46	1,47	1,48	1,50
	4,18	4,22	4,25	4,29	4,32
	1,42	1,43	1,45	1,46	1,47
	0,61	0,61	0,62	0,62	0,63
	0,73	0,74	0,74	0,75	0,75
	9,67	9,75	9,83	9,91	9,99
	40,05	40,39	40,73	41,06	41,40
	10,91	11,00	11,10	11,19	11,28
	13,33	13,44	13,56	13,67	13,78
	16,32	16,46	16,60	16,73	16,87
	7,07	7,13	7,19	7,25	7,30
	5,86	5,91	5,96	6,01	6,06
	118,35	119,35	120,35	121,35	122,34

#### 6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Cytaty z analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny:

[Redacted text block]



Źródło: AW-4

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przestanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

Źródło: AW-1 - AW-4

### 7.2. Przestanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

**Tab. Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych docetakselu w I linii leczenia NDRP wskazane przez ekspertów klinicznych.**

Forma finansowania	Ekspert
KCh / PT	Ekspert nie wskazał argumentów.
KCh / PT	Ekspert nie wskazał argumentów.
KCh / PT	Ekspert nie wskazał argumentów.

<sup>a</sup> Ekspert zgłosił konflikt inetersów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

**Tab. Argumenty przeciwko finansowaniu ze środków publicznych docetakselu w I linii leczenia NDRP wskazane przez ekspertów klinicznych.**

Forma finansowania	Ekspert
KCh	„Wyniki dotychczasowych badań z losowym doбором chorych nie potwierdziły zasadniczej wyższości jakiegokolwiek schematu chemioterapii stosowanej w ramach pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym. Meta-analiza wyników badań z zastosowaniem schematów z lub bez docetakselu (Douillard i wsp. J Thorac Oncol 2007; 2: 939-946) wykazała wprawdzie przewagę schematów z udziałem pochodnych platyny i docetakselu nad

	schematami zawierającymi pochodne platyny i alkaloid Vinca, ale schematy z docetaksem porównano ze schematami suboptymnymi (np. cisplatyna i winblastyna lub etopozyd) oraz do analizy włączono również przynajmniej jedno badanie II fazy”.
PT	„Wyniki dotychczasowych badań z losowym doбором chorych nie potwierdziły zasadniczej wyższości jakiegokolwiek schematu chemioterapii stosowanej w ramach pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym. Meta-analiza wyników badań z zastosowaniem schematów z lub bez docetakselu (Douillard i wsp. J Thorac Oncol 2007; 2: 939-946) wykazała wprawdzie przewagą schematów z udziałem pochodnych platyny i docetakselu nad schematami zawierającymi pochodne platyny i alkaloid Vinca, ale schematy z docetaksem porównano ze schematami suboptymnymi (np. cisplatyna i winblastyna lub etopozyd) oraz do analizy włączono również przynajmniej jedno badanie II fazy.”
PT	„Ograniczenie dostępu do leczenia chorych w ramach II linii”
KCh / PT	„Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań III fazy nie potwierdziły przewagi jakiegokolwiek schematu chemioterapii stosowanej w ramach pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowego zaawansowania lub rozsiewu. Przeprowadzona meta analiza wykazująca wyższość docetakselu w I linii leczenia porównała schematy z schematami obecnie uznanymi z suboptymalne (zawierały winblastynę i etopozyd).”

<sup>a</sup> Ekspert zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

**Tab. Stanowiska własne ekspertów klinicznych w sprawie finansowania ze środków publicznych docetakselu w I linii leczenia NDRP.**

Ekspert	Stanowisko własne
	„Stosowanie docetakselu w ramach pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym nie powinno być finansowane ze środków publicznych, ponieważ istnieje kilka równie skutecznych schematów chemioterapii pierwszej linii o lepszym profilu tolerancji (przede wszystkim – mielosupresja).”
	„Brak uzasadnienia w stosowaniu leku, który może zostać wykorzystany w leczeniu chorych w ramach II linii leczenia”
	„Stosowanie docetakselu w ramach pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowego zaawansowania lub rozsiewu nie powinno być finansowane ze środków publicznych, ponieważ istnieją schematy równoważne (cisplatyna plus winorelbina lub gemcytabina lub pemetreksed o lepszej tolerancji hematologicznej.”

<sup>a</sup> Ekspert zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło:AW-11, AW-12, AW-13

### 7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych 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<sup>®</sup>) na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz 31h, otrzymano pismem z dnia 9.12.2009 r., znak: MZ-PL-460-8365-141/GB/09. W proces oceny MZ włączyło „również pozostałe produkty lecznicze zawierające substancje czynną docetaksel tj. Docetaxel Winthrop<sup>®</sup> oraz Docetaxel Teva<sup>®</sup>” (pismo z dnia 10 marca 2010 r. znak: MZ-PL-460-8365-219/GB/10).

W piśmie z dnia 9 listopada 2010 r. znak MZ-PL-460-8365-347/GB/10 MZ przekazując w załączeniu zmodyfikowany projekt programu terapeutycznego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zwróciło się do AOTM z prośbą wykorzystanie w trakcie prowadzonej oceny leków zawierających substancje czynne: **pemetreksed, docetaksel, erlotynib, gefitynib.**

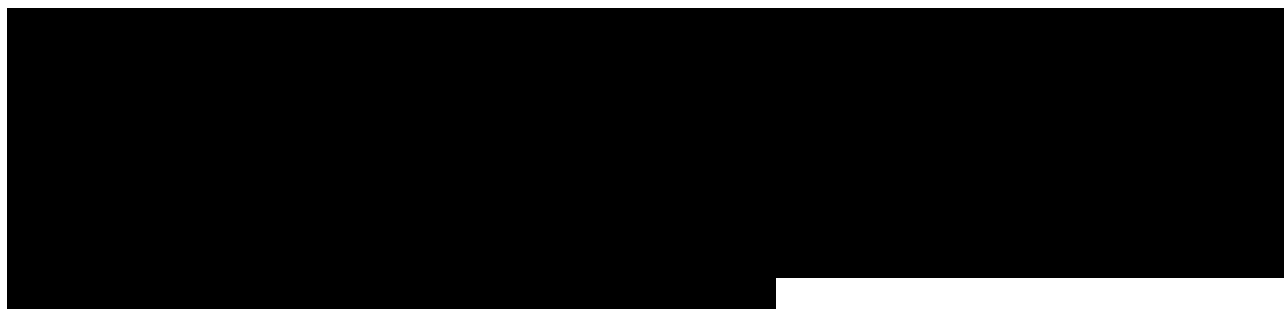
Jednocześnie MZ zwróciło się z prośbą o:

- jednoczasową ocenę wyżej wymienionych leków;
- dokonanie oceny oraz wydanie odrębnych rekomendacji dla wszystkich ocenianych produktów leczniczych terapii niedrobnokomórkowego raka płuca: m.in. docetaksel u pacjentów nie otrzymujących uprzednio chemioterapii w tym wskazaniu (I linia) oraz po niepowodzeniu wcześniej stosowanej chemioterapii (II linia);
- dokonanie oceny z rozważeniem przeniesienia tych substancji czynnych z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do finansowania w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego;

**Projekt programu nie uwzględnia zastosowania docetakselu w I linii leczenia NDRP.**

Odnaleziono **10 pozytywnych rekomendacji klinicznych** odnośnie stosowania docetakselu w I linii leczenia NDRP z 7 krajów/regionów (Europa, USA, Kanada, Hiszpania, Polska, Wielka Brytania, Francja). Zidentyfikowano 2 pozytywne rekomendacje **finansowe** z 2 krajów (Francja, Szkocja) odnośnie stosowania docetakselu w przedmiotowym wskazaniu.

### Analiza efektywności klinicznej



W metaanalizie Douillard 2007 wykazano, iż schematy zawierające **DOC** są **istotnie skuteczniejsze** niż schematy z **alkaloidami Vinca** (winorelbina i windezyna) pod względem całkowitego przeżycia, ponadto wiążą się z rzadszym występowaniem działań niepożądanych (OR=0,68 [0,55; 0,84]), neutropenii 3/4 stopnia (OR=0,59 [0,38; 0,89]) i gorączki neutropenicznej (OR=0,57 [0,35; 0,94]).

Wyniki RCT są następujące:

- **DOC/CISP vs VNB/CISP** - **istotne** statystycznie różnice na korzyść **docetakselu** względem winorelbiny (produkty stosowane w schemacie z cisplatyną) zaobserwowano w 1/2 RCT III fazy w punktach końcowych **odpowiedź na leczenie** oraz **przeżycie całkowite** (mediana 11,3 vs. 10 miesięcy), natomiast 2/2 RCT II fazy wykazały podobną skuteczność docetakselu i winorelbiny. Bezpieczeństwo analizowanych schematów nie różniło się istotnie w 2/2 RCT III fazy oraz 2/2 RCT II fazy pod względem występowania gorączki neutropenicznej i neutropenii, natomiast w RCT III fazy w grupie DOC/CISP istotnie rzadziej występowały: utrata wagi, anemia, mdłości i wymioty oraz częściej obrzęk, choroby paznokci, reakcje nadwrażliwości i łysienie.
- **DOC vs VNB** - **istotne** statystycznie różnice na korzyść docetakselu względem winorelbiny zaobserwowano w punkcie końcowym **odpowiedź na leczenie** w przypadku 1/1 RCT III fazy (OR=3,05 [1,27; 7,36]), jednakże wiązało się to z istotnie częstszym występowaniem neutropenii 3/4 stopnia, wymiotów, zapalenia błon śluzowych i łysienia w grupie DOC. 1/1 RCT II fazy nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem efektywności klinicznej, natomiast zaobserwowano, iż gorączka neutropeniczna i neutropenia 3/4 stopnia występują **istotnie rzadziej** w grupie **DOC**.
- **DOC/CISP vs GEM/CISP** - w 1/1 RCT III fazy nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy docetakselem a gemcytabiną pod względem 1-rocznego przeżycia, mediany przeżycia (7,4 vs 8,1 mies.) oraz odpowiedzi na leczenie, natomiast w grupie **DOC/CISP** **istotnie** częściej występowała **gorączka neutropeniczna**.
- **DOC vs GEM** - w 1/1 RCT II fazy nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy docetakselem a gemcytabiną pod względem 1-rocznego przeżycia, mediany przeżycia, odpowiedzi na leczenie oraz występowania gorączki neutropenicznej i neutropenii.
- **DOC/CISP vs PAX/CISP** - w 1/1 RCT III fazy nie wykazano istotnych statystycznie różnic w żadnym z analizowanych punktów końcowych (mediana przeżycia 7,4 vs 8,1 mies.), także pod względem bezpieczeństwa.

**Analiza ekonomiczna**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż przedstawione oszacowania nie uwzględniają kosztu działań niepożądanych ani ich wpływu na zmniejszenie dawek cytostatyków i opóźnienie podania kolejnych cykli chemioterapii, ponadto oszacowanie populacji oparto na danych z 2007r.



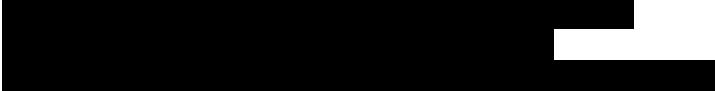
## 8. Piśmiennictwo

1. Krzakowski (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Polska Unia Onkologii. Via Medica, Gdańsk, 2009. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>.
2. Szczeklik, Choroby wewnętrzne” (red.). Medycyna praktyczna, Kraków 2006
3. Rzyman W. Rak płuca. Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 6, 407–419
4. Jassem et al. Systemowe leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych. Nowotwory. Journal of Oncology 2007; 57 (6): 71–78
5. Jassem et al. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 6: 418–431
6. Wojciechowska U et. al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Warszawa 2010
7. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii, Warszawa 2009
8. Krzakowski M., Kowalski D. Nowe leki w chemioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia – rzeczywiste korzyści. Współczesna Onkologia (2001) vol. 5; 6 (278–284)
9. Baggstrom M. Third-Generation Chemotherapy Agents in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. Journal of Thoracic Oncology • Volume 2, Number 9, September 2007
10. Chen YM, Perng RP, Shih JF et al. A randomized phase II study of docetaxel or vinorelbine in combination with cisplatin against inoperable, chemo-naïve non-small-cell lung cancer in Taiwan. Lung Cancer 2007;56: 363–369.
11. Douillard JY, Gervais R, Dabouis G et al. Sequential two-line strategy for stage IV non-small-cell lung cancer: Docetaxel-cisplatin versus vinorelbine- cisplatin followed by cross-over to single-agent docetaxel or vinorelbine at progression: Final results of a randomised phase II study. Ann Oncol 2005;16:81– 89.
12. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 study group. J Clin Oncol 2003;21:3016–3024.
13. Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou M, et al. Preliminary analysis of a multicenter phase III trial comparing docetaxel (D) versus docetaxel/cisplatin (DC) in patients with inoperable advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NDRP). Proc ASCO. 2002;21(Part 1 of 2). Abstract 1163.
14. Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A et al. Docetaxel versus docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-smallcell lung cancer: A randomized, multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2004;22:2602–2609.
15. Gervais R, Douillard J, Lacroix H, Le Groumellec A, Spaeth D, D'arlhac M, et al. Preliminary results of a randomized study on first and second line chemotherapy strategy in stage IV non-small cell lung cancer (NDRP), assessing docetaxel (D) and cisplatin (C) until progressive disease (Pd) then vinorelbine (V) versus V-C until Pd then D [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2000;19:498. Abstract 1950.
16. Hong et al. Nail Toxicity after Treatment with Docetaxel: A Prospective Analysis in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Jpn J Clin Oncol 2007;37(6)424–428
17. Jensen N, Hansen O, Jensen A, Rose C. Carboplatin versus carboplatin plus docetaxel in first line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NDRP): quality of life, costs and health resources. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002;21:322a
18. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, et al.: Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 22 (2): 254-61, 2004
19. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-smallcell lung cancer: Results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). J Clin Oncol 2006;24:3657–3663.
20. Langer CJ, Babb J, Minniti C et al. Phase III toxicity trial of carboplatin (Cb) plus either docetaxel (D) or paclitaxel (P) in advanced non-small cell lung cancer (NDRP): Final results of OPN 001. Lung Cancer 2003; 41(suppl 2):S65.
21. Leong SS, Toh CK, Lim WT, et al. A randomized phase II trial of single-agent gemcitabine, vinorelbine, or docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer who have poor performance status and/or are elderly. J Thorac Oncol 2007;2:230-6
22. Manegold C, Pilz L, Koschel G, Schott K, Hruska D, Mezger J (2001) Single-agent gemcitabine and docetaxel given sequentially in various doses and schedules are effective in advanced NDRP: survival data from two randomized phase II studies. Proc Am Soc Clin Oncol 20: 337a (abstr. 1346)
23. Monnier A, Zatloukal P, Sifflerova H, et al. Docetaxel (D) versus vinorelbine– cisplatin (VC) as front-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer (NDRP) and with a normal level of serum alpha 1 acid glycoprotein (AAG): additional data on quality of life (QOL). Preliminary results. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; abstract 2680.
24. Perol M, Lena H, Thomas P, et al. Phase II randomized multicenter study evaluating a treatment regimen alternating docetaxel and cisplatin-vinorelbine with a cisplatin-vi-norelbine control group in patients with stage IV non-small cell lung cancer: GFPC 97.01 study. Ann Oncol 2002; 13(5): 742-7

25. Pilz LR, Koschel G, Mezger J, Schott K, Spengler W, Manegold C. Quality of life assessment and final results of a randomised phase II study with single-agent gemcitabine and docetaxel given sequentially every 3 weeks show effective treatment in advanced NDRP [abstract]. *Eur J Cancer Suppl.* 2003;1:S233. Abstract 774
26. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NDRP). *Lung Cancer* 2000;27:145—57.
27. Rubio JE, Sahagun G. A randomised phase III trial comparing docetaxel\_carboplatin (DCP) vs vinorelbine \_carboplatin (VCP) in non small cell lung cancer (NDRP) stage III and IV. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: 703.
28. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92–98.
29. Tan EH, Rolski J, Grodzki T, et al. Global Lung Oncology Branch trial 3 (GLOB3): final results of a randomized multinational phase III study alternating oral and i.v. vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1249-56
30. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <http://www.hqlo.com/content/6/1/84> October 2008.
31. Mitsudami gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial.
32. Booton: phase III trial of docetaxel/carboplatin versus mitomycin C/ifosfamide/cisplatin (MIC) or mitomycin C/vinblastine/cisplatin (MVP) in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial of the British Thoracic Oncology Group (BTOG1)
33. Lees M, Aristides M, Maniadakis N, McKendrick J, Botwood N, Stephenson D. Economic evaluation of gemcitabine alone and in combination with cisplatin in the treatment of nonsmall cell lung cancer. *Pharmacoeconomics* 2002, 20(5):325-37
34. Schiller. Retrospective cost analysis of gemcitabine in combination with cisplatin in non-small cell lung cancer compared to other combination therapies in Europe. *Lung Cancer* (2004) 43, 101—112
35. Stephens RJ, Hopwood P, Girling DJ: Defining and analysing symptom palliation in cancer clinical trials: A deceptively difficult exercise. *Br J Cancer* 79:538-544, 1999
36. Schipper H, Clinch J, McMurray A, et al: Measuring the quality of life of cancer patients: The Functional Living Index – Cancer: Development and validation. *J Clin Oncol* 2:472-483, 1984
37. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions; *Ann Mem Med.* 1997; 126: 376-380.

## 9. Załączniki

- AW-1. analiza problemu decyzyjnego
- AW-2. analiza efektywności klinicznej
- AW-3. analiza ekonomiczna
- AW-4. analiza wpływu na budżet
- AW-5. Charakterystyka Produktu Leczniczego
- AW-6. ocena formalna zgodności z wytycznymi AOTM 2010
- AW-7. korespondencja
- AW-8. projekt terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”
- AW-9. dane DGL NFZ i opinia Prezesa
- AW-10. dane z Krajowego Rejestru Nowotworów

- 
- AW-14. rekomendacja kliniczna- Polska Grupa ekspertów 2010
  - AW-15. rekomendacja kliniczna PUO 2009
  - AW-16. rekomendacja kliniczna ESMO 2010
  - AW-17. rekomendacja kliniczna Prescrire 2004
  - AW-18. rekomendacja kliniczna CAHTA 2008
  - AW-19. rekomendacja kliniczna CCO 2010
  - AW-20. rekomendacja kliniczna NCCN 2011
  - AW-21. rekomendacja kliniczna ASCO 2010
  - AW-22. rekomendacja kliniczna NCI 2011
  - AW-23. rekomendacja kliniczna NICE / NCCAC 2005
  - AW-24. rekomendacja finansowa HAS 2004
  - AW-25. rekomendacja finansowa SMC 2003
  - AW-26. przegląd Douillard 2007
  - AW-27. RCT II fazy Chen 2007
  - AW-28. RCT II fazy Leong 2007
  - AW-29. RCT II fazy Douillard 2005
  - AW-30. RCT III fazy Kudoh 2006
  - AW-31. RCT III fazy Fossella 2003 / Belani 2006
  - AW-32. RCT III fazy Tan 2009
  - AW-33. RCT III fazy Schiller 2002
  - AW-34. RCT III fazy Roszkowski 2000
  - AW-35. RCT III fazy Geurgoulas 2004
  - AW-36. RCT III fazy Kubota 2004
  - AW-37. RCT III fazy Booton 2006
  - AW-38. RCT III fazy Mitsudomi 2010
  - AW-39. Badanie obserwacyjne Kocek 2007
  - AW-40. Badanie obserwacyjne Hong 2007
  - AW-41. Bezpieczeństwo - FDA
  - AW-42. Bezpieczeństwo – Prescrire
  - AW-43. Bezpieczeństwo – MHRA
  - AW-44. Protokół przekazania strategii wyszukiwania