



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

**Docetaxel**  
**w leczeniu II linii pacjentów**  
**z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca**  
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0336

Warszawa, czerwiec 2011

W przygotowaniu raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych: [REDACTED] (pomoc w uzyskaniu dostępu do pełnych tekstów publikacji).

Część raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej odnosząca się do weryfikacji przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy klinicznej zastosowania docetakselu w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca została przygotowana przez Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia (DS). Dokument „Docetaksel w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Ocena raportu Cześć: Analiza kliniczna DS-079-6-2011. Warszawa, marzec 2011” został opracowany przez [REDACTED] i stanowi załącznik nr 1 do niniejszego raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną raportu zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska zapisano pogrubioną czcionką.

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

[REDACTED]

W niniejszym raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej wykorzystano także stanowisko uzyskane od [REDACTED] (opinia z dnia 7.03.2011 r. otrzymana 15.03.2011 r.). **Ekspert zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.**

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

AE – analiza ekonomiczna

AEK – analiza efektywności klinicznej

ALT - Aminotransferaza alaninowa

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AST - Aminotransferaza asparaginianowa

APD – Analiza problemu decyzyjnego

BIA – analiza wpływu na budżet płatnika

BSC – najlepsze leczenie wspomagające

CISP – cisplatylna

DOC – docetaksel

DRP – drobnokomórkowy rak płuca

ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR – Epidermal growth factor receptor - Receptor naskórkowego czynnika wzrostu

ERL – erlotynib

FN – gorączka neutropeniczna (*febrile neutropenia*)

G-CSF - (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) - Czynniki wzrostu granulocytów

GEF – gefitynib

GEM – gemcytabina

ICER -(Incremental Cost – Effectiveness Ratio) - Inkrementalny współczynnik kosztów – efektywności

ICUR - (Incremental Cost – Utility Ratio) - Inkrementalny współczynnik kosztów – użyteczności

IKT – inhibitor kinazy tyrozynowej

i.v. – dożylnie

KCh – Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów

LY - (Life years) - Lata życia

LYG - (Life Years Gained) - Zyskane lata życia

NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca (*non-small cell lung cancer*)

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia

MZ – Ministerstwo Zdrowia

OR – odpowiedź na leczenie (*overall response*)

OS – całkowite przeżycie (*overall survival*)

PAX – paklitaksel

PFS - (Progression-Free Survival) - Przeżycie wolne od progresji

PSA - (Probabilistic Sensitivity Analysis) - Probabilistyczna analiza wrażliwości

PZ/TPZ – terapeutyczny program zdrowotny

p.o. – doustnie

PS – stan ogólny pacjenta (*performance status*)

PT – terapeutyczny program zdrowotny

RCT – randomizowane badanie kliniczne

QALY -(Quality – Adjusted Life Years) - Lata życia skorygowane jakością

QoL - (Quality of Life) - Jakość życia

SAE – poważne działania niepożądane (*Serious Adverse Event*)

VNB – winorelbina

TTP - (Time To Progression) - Czas do wystąpienia progresji

WHO - (World Health Organization) - Światowa Organizacja Zdrowia

## Spis treści

<b>Docetaksel</b> .....	1
1. Podstawowe informacje o wniosku .....	6
2. Problem decyzyjny .....	9
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	12
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	13
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	16
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych.....	16
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory .....	18
2.3.1. Interwencje .....	18
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	19
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane.....	20
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski.....	21
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	21
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	21
2.3.2. Komparatory .....	23
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	23
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję.....	24
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	24
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	24
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	24
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	25
3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ .....	28
3.1. Opinie ekspertów: .....	28
3.2. Opinia Prezesa NFZ.....	28
3.3. Uwagi analityków .....	30
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	31
5. Finansowanie ze środków publicznych.....	32
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	32
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	33
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	34
6.1. Analiza kliniczna .....	34
6.2. Analiza ekonomiczna.....	34
6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej .....	34
6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	36
6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	39

---

6.2.3.1. Informacje z raportu .....	39
6.2.3.2. Inne odnalezione informacje.....	42
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	43
6.3.1. Metodologia oceny .....	43
6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	44
6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia .....	46
6.3.3.1. Informacje z raportu .....	46
6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne .....	48
7. Podsumowanie .....	49
7.1. Przestanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	49
7.2. Przestanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	49
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	50
8. Piśmiennictwo.....	54
9. Załączniki .....	55

## 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 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 czynne 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 w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- 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 (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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 (II linia leczenia).

---

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Ministerstwo Zdrowia

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii - docetaxelum:

Taxotere®: Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Francja

Docetaxel Winthrop®: Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Francja

Docetaxel Teva®: Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Holandia

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

Docetaxel Teva Pharma®: Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Holandia

Docefrez®: Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V., Polarisavenue 87, 2132 JH Hoofddorp

Holandia

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

Celotax®: Celon Pharma Sp. z o.o.

Cetadocure®, Docetaxel Stada®: STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy

Daxtere®: Actavis Group PTC ehf Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður, Islandia

Docetaxel-Ebewe®: Ebewe Pharma

Docetaxel Hospira®: Hospira UK Limited

Taxegis®: 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 na podstawie pisma [REDACTED] 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. 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)
4. Pemetreksed (ELI LILLY)
5. Erlotynib (ROCHE REGISTRATION)
6. 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>



## 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<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup> oraz Docetaxel Teva<sup>®</sup>” (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.

Źródło: Załącznik AW - 2

### 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). Ten typ nowotworu występuje około 3-4 razy częściej w populacji mężczyzn.

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, a około 50-60% zachorowań i zgonów występuje w najstarszej grupie wieku. W populacji kobiet ponad 50% zachorowań występuje w średnim wieku (44% zgonów).

Zachorowalność i umieralność z powodu raka płuca jest silnie skorelowana z wiekiem – największe zagrożenie tym nowotworem występuje w najstarszej grupie wieku obu płci. W populacji kobiet najwyższe zagrożenie tym nowotworem obserwuje się u kobiet w siódmej dekadzie życia (około 85-88/105).[18]

Prognoza współczynników umieralności wśród osób powyżej 35 r. ż. do 2025 roku przewiduje spadek współczynników umieralności u mężczyzn ( $167/10^5$  w 2006 roku vs.  $141/10^5$  w 2025 r.) przy jednoczesnym wzroście liczby zgonów z tego powodu (z 16 643 w 2006 roku do 23 800 w 2020 r.). Wśród mężczyzn w średnim wieku (35-69 lat) prognozuje się znaczny spadek umieralności ( $124/10^5$  w 2006 vs.  $76/10^5$  w 2025 r.). W najstarszej grupie wiekowej nadal należy spodziewać się wzrostu umieralności.

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 lat) 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.[4]

**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.

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

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Wyróżnia się 4 podstawowe typy histologiczne stanowiące około 95% wszystkich raków płuca:

1. drobnokomórkowy – DRP (ok. 15%)
2. rak niedrobnokomórkowy - NDRP,
  - rak płaskonabłonkowy (ok. 30%),
  - rak **niepłaskonabłonkowy**, w tym: **rak gruczołowy** (ok. 40% wszystkich przypadków raka płuca) i **rak wielkokomórkowy** (ok. 10% wszystkich przypadków raka płuca).

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.

Badania wykonywane w ramach oceny zaawansowania raka płuca obejmują:

- ocena guza pierwotnego przy użyciu metod diagnostycznych tj.: bronchofiberoskopia, RTG (konwencjonalna rentgenografia), KT (komputerowa tomografia) lub MR (magnetyczny rezonans), badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego;
- ocena węzłów chłonnych przy użyciu metod diagnostycznych tj.: bronchofiberoskopia, KT lub MR, mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa, PET–KT (pozytonowa tomografia emisyjna), badanie fizykalne i BAC (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa) lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych, torakoskopia, EUS (przezprzełykowa ultrasonografia), EBUS (przezoskrzelowa ultrasonografia);
- ocena narządów odległych przy użyciu metod diagnostycznych tj.: USG (ultrasonografia) 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, BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych ognisk w tkankach miękkich.

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

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

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

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 do leczenia operacyjnego.

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

### **Chemioterapia I linii w zaawansowanym NDRP:**

powinna być stosowana u chorych spełniających następujące kryteria:

- 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 2-lekowych schematów zawierających cisplatynę w połączeniu z chemioterapeutykami III generacji (winorelbina, gemcytabina docetaksel, paklitaksel). 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.

U chorych na niepłaskonabłonkowego raka (szczególnie gruczołakoraka) można rozważyć zastosowanie w I linii skojarzenia cisplatyny i pemetreksedu. Chorzy w wieku powyżej 70 lat i w stanie sprawności 0-1 wg WHO mogą otrzymać wielolekową chemioterapię, 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 dwóch cyklach. W przypadku progresji należy zakończyć chemioterapię i zastosować leczenie objawowe wg wskazań. Stosowanie konsolidującego lub podtrzymującego leczenia bezpośrednio po wstępnej paliatywnej chemioterapii nie może być traktowane jako rutynowe postępowanie. Metodę tę można rozważyć u wybranych chorych, uwzględniając potencjalne korzyści, typ histologiczny nowotworu i inne czynniki kliniczne.

### **Chemioterapia II linii:**

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

**Terapie celowane:** Gefitynib, erlotynib po niepowodzeniu terapii I linii, o ile istnieją przeciwwskazania do leków stosowanych w terapii II linii, po niepowodzeniu terapii II linii, ściśle wyselekcjonowana grupa chorych z korzystnymi czynnikami predykcyjnymi, w ramach programów terapeutycznych.

Źródło: [6][7] [9][10][18]

#### **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 mięszu płucnego w stopniach I, II, IIIA wynosi odpowiednio 50-70%, 30-50% i 10-30%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Zgodnie ze stanowiskami ekspertów ( [REDACTED] ) konsekwencją choroby jest przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. Zgodnie ze stanowiskami są to następstwa zaawansowanego nowotworu.

[REDACTED] w swoim stanowisku jako istotność następstw choroby wskazał na przewlekłe cierpienie / przewlekłą chorobę i obniżenie jakości życia.

\* Ekspert zgłosił konflikt inetersów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło: Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 4, Załącznik AW - 5, [18]



## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

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

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

Proponowany terapeutyczny program zdrowotny „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca**” **obejmuje** finansowanie docetakselu tylko w jednym zarejestrowanym wskazaniu, a mianowicie w leczeniu II linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, które jest przedmiotem niniejszego raportu w sprawie oceny świadczenia.

Źródło: Załącznik AW - 2

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000073/human\\_med\\_001081.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000073/human_med_001081.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)

Pierwotny opis terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej” został przekazany przez [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Program zdrowotny miał objąć następujące substancje czynne: **erlotynib, gefitynib, pemetreksed, docetaksel** i dotyczył jedynie II linii leczenia pacjentów z NDRP. Na podstawie zapisów tego programu zostało ocenione zastosowanie pemetreksedu (Alimty®) w leczeniu II linii pacjentów z NDRP (raport nr AOTM-OT-0348, stanowisko RK 63/19/2010, rekomendacja Prezesa 31/2010).

Zmodyfikowany projekt terapeutycznego programu zdrowotnego zawierający zapisy dla obu linii leczenia został przekazany przez MZ pismem z dnia 9.11.2010 r. MZ-PL-460-8365-347/GB/10.

### I. Cel programu

1. Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego.
2. Wydłużenie czasu przeżycia do wystąpienia nawrotu lub progresji choroby.
3. Poprawa jakości życia.

W II linii leczenia pacjentów z NDRP zakłada on zastosowanie pemetreksedu lub docetakselu, gefitynibu lub erlotynibu. Dla **docetakselu w II linii leczenia** przewidziano następujące zapisy:

#### Kryteria włączenia:

- rozpoznanie NDRP (każdy typ histologiczny);
- zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (poza możliwościami radiochemioterapii lub radioterapii) lub IV;
- zmiany możliwe do zmierzenia (w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania);
- przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym po zastosowaniu wcześniejszego leczenia miejscowego oraz objawy nieobecne i stała dawka kortykosteroidów przez ostatnie 4 tygodnie;
- zastosowanie wcześniej wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku chorych  $\geq 70$ . roku życia – wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny);
- potwierdzenie odpowiedzi lub stabilizacji w następstwie wcześniejszej chemioterapii (czas trwania odpowiedzi lub stabilizacji – przynajmniej 3 miesiące);
- progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej jedna linia leczenia);
- niepożądane działania wcześniejszej chemioterapii (wyjątek – wyłysienie) nieobecne;

- wiek powyżej 18. roku życia;
- sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- choroby współwystępujące o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia) nieobecne;
- czynność układu krwiotwórczego prawidłowa (liczba granulocytów  $1\ 500/\text{mm}^3$ , liczba trombocytów  $100\ 000/\text{mm}^3$ );
- czynność nerek prawidłowa (stężenie kreatyniny  $< 1,5$  x górnej granicy normy, klirens kreatyniny  $45\text{ml}/\text{min}$ );
- czynność wątroby prawidłowa (stężenie bilirubiny  $< 1,5$  x górnej granicy normy, aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy  $< 3$  x górnej granicy normy lub  $< 5$  x górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie);
- przeciwwskazania do stosowania leku (np. nadwrażliwość, ciąża i karmienie piersią) nieobecne.

### Kryteria wyłączenia:

- progresja choroby (powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany) potwierdzona w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym;
- pogorszenie stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym;
- toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);
- nawracająca lub/i nie akceptowalna toksyczność  $> 3$  stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);
- nadwrażliwość na lek lub na pomocniczą substancję;
- obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;
- pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- rezygnacja chorego (wycofanie zgody na udział w programie).

### Dawkowanie:

Lek jest stosowany dożylnie. Zalecana dawka docetakselu wynosi  $75\text{ mg}/\text{m}^2$  powierzchni ciała (60-minutowy wlew dożylnym w pierwszym dniu 21-dniowego cyklu leczenia). Premedykacja składa się z zastosowania doustnie deksametazonu w dobowej dawce 16 mg (np. 8 mg 2 razy na dobę) przez 3 dni (początek – dzień poprzedzający rozpoczęcie stosowania docetakselu).

### Schemat podawania leku:

Stosowanie docetakselu w ramach drugiej linii leczenia zaawansowanego NDRP obejmuje 4 cykle (6 cykli – w przypadku stwierdzenia odpowiedzi całkowitej lub częściowej oraz odpowiedzi większego stopnia (całkowita odpowiedź po wcześniejszej częściowej odpowiedzi lub częściowa odpowiedź po wcześniejszej stabilizacji choroby w kolejnych badaniach po drugim oraz czwartym cyklu leczenia). Stosowanie docetakselu może być krótsze w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

W czasie leczenia obowiązuje wykonanie 3-krotnego obrazowania (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

- ocena przed leczeniem (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku);
- ocena w połowie leczenia (po 2. cyklu);
- ocena po zakończeniu leczenia (po 4. cyklu – nie później niż 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku).

Opcjonalnie – możliwość dodatkowej oceny w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie i kontynuacji chemioterapii do 6 cykli.

Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie badania morfologii krwi i badań biochemicznych, a przed kolejnymi cyklami leczenia należy powtarzać badanie morfologii krwi

Badania obrazowe obejmują ocenę:

- zmiany pierwotnej – badanie KT klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub RTG klatki piersiowej (zmiana dobrze mierzalna, otoczona przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny);
- zmian przerzutowych – w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie KT lub inne badania obrazowe (USG, MR, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych lub policzenie zmian niemierzalnych.

Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (np. stan po wycięciu nowotworu płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych.

### Monitorowanie:

Na monitorowanie programu składa się:

- a) monitorowanie bezpieczeństwa leczenia  
W czasie prowadzenia leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać określone badania kontrolne (rodzaj i częstotliwość wyszczególnione w załączniku nr 1 do programu) mające na celu wykrycie wczesnych działań niepożądanych. Dane dotyczące monitorowania bezpieczeństwa leczenia należy gromadzić w dokumentacji chorego i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.
- b) monitorowanie skuteczności leczenia  
W celu przeprowadzenia kwalifikacji chorego do udziału w programie i monitorowania efektywności leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać w wyznaczonych terminach badania, których lista i harmonogram wykonania zawarte są w załączniku nr 1 Załącznik AW - 2] do programu. Dane dotyczące monitorowania skuteczności leczenia należy gromadzić w dokumentacji chorego i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.
- c) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych ujętych w załączniku nr 4 do umowy
- d) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze niedrobnokomórkowego raka płuca (SMPT-Niedrobnokomórkowy Rak Płuca)

Rejestr jest dostępny za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ – informacje należy przekazywać nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.

**Tab. 1** Lista i harmonogram badań wykonywanych przy kwalifikacji i monitorowaniu chorych uczestniczących w programie.

	Badania laboratoryjne	Inne badania
<b>Kwalifikacja chorych do udziału w programie</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. morfologia krwi z wzorem</li><li>2. stężenie kreatyniny</li><li>3. stężenie bilirubiny</li><li>4. aktywność aminotransferazy alaninowej</li><li>5. aktywność aminotransferazy asparaginianowej</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. komputerowa tomografia (KT) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub konwencjonalna rentgenografia (RTG) klatki piersiowej (zmiana dobrze mierzalna i otoczona przez prawidłowo upowietrzony miąższ</li></ol>

	6. aktywność fosfatazy zasadowej 7. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym	2. KT innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej
<b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b>	1. morfologia krwi z wzorem 2. stężenie kreatyniny (przed podaniem pemetreksedu)	
<b>Monitorowanie skuteczności leczenia</b>		1. KT klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub RTG klatki piersiowej (zmiana dobrze mierzalna i otoczona przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny) 2. KT innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (USG, MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej

Źródło: Załącznik AW - 2

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Świadczenie zostało określone przez ekspertów ( [REDACTED] ) jako zapobiegające przedwczesnemu zgonowi i poprawiające jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. Dodatkowo jeden z ekspertów ( [REDACTED] ) określił docetaksel jako technologię medyczną ratującą życie i prowadzącą do poprawy do poprawy stanu zdrowia.

Zdaniem [REDACTED] „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym może prowadzić do wydłużenia czasu przeżycia oraz poprawy jakości życia.”

\* Ekspert zgłosił konflikt inetersów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło: Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 4, Załącznik AW - 5

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Zgodnie z „Uaktualnionymi zaleceniami dotyczącymi systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej” w ramach II linii leczenia można zastosować docetaksel lub pemetreksed. W doborze chemioterapii można uwzględnić typ histologiczny NDRP (pemetreksed – rak niepłaskonabłonkowy, docetaksel – rak płaskonabłonkowy). U części chorych tj. z progresją nowotworu po wcześniejszej indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii stosowanej z radykalną intencją, można rozważyć zastosowanie standardowych schematów dwulekowych zawierających cisplatynę.

Dodatkowo eksperci jako komparator wskazali erlotynib w przypadku obecności czynników predykcyjnych (mutacja, amplifikacja) i tylko w raku niepłaskonabłonkowym. Zgodnie z wyżej przytaczanymi zaleceniami „w przypadku mutacji genu EGFR leczenie IKT zarówno w I jak i II linii wydaje się skuteczniejsze od chemioterapii. Rola IKT u chorych bez mutacji lub zwiększonej liczby kopii EGFR w komórkach nowotworu jest wątpliwa. [7]



### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tab. 2 Dane liczbowe dotyczące nowotworów płuc otrzymane z Krajowego Rejestru Nowotworów (pismo ██████████)

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 DRP wśród nieokreślonych typów histologicznych jest podobna jak u tych pacjentów, u których określono typ morfologiczny, można szacować, że ok. 15 000 zachorowań na raka płuca to zachorowania na NDRP, ok. 3 800 to zachorowania na DRP i ok. 30 to zachorowania na mięsaki.

Źródło: Załącznik AW - 6

#### Inni eksperci

W swoim stanowisku ██████████ oszacował populację do stosowania docetakselu w ramach II linii NDRP w stadium zaawansowanym (nowotwór uogólniony lub miejscowo zaawansowany poza możliwościami doszczętnego leczenia) na około 800 osób (była to wartość oszacowana we własnym zakresie na podstawie częstości występowania nowotworu oraz innych demograficzno-klinicznych czynników).

Drugi z ekspertów ██████████ w przypadku stosowania docetakselu w ramach drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania miejscowego lub rozsiewu oszacował liczbę chorych z tymi wskazaniem na około 1000 (na podstawie częstości występowania NDRP).

██████████ oszacował populację pacjentów z NDRP (wszystkie typy histologiczne) w II linii leczenia na około 2-3 tysiące chorych rocznie.

Źródło: Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 4, Załącznik AW - 5

#### Dane producenta

Tab. 3 Dane liczbowe dotyczące nowotworów płuc z BIA tab. 4 i 10 dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny.

██████████									
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

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

Źródło: Załącznik AW - 7

**Tab. 4 Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 - nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w latach 2007 – 2009 wg danych DGL NFZ**

Lp.	Nazwa choroby	Liczba pacjentów	Lata	
			2007	2008
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				
31				
32				
33				
34				
35				
36				
37				
38				
39				
40				
41				
42				
43				
44				
45				
46				
47				
48				
49				
50				
51				
52				
53				
54				
55				
56				
57				
58				
59				
60				
61				
62				
63				
64				
65				
66				
67				
68				
69				
70				
71				
72				
73				
74				
75				
76				
77				
78				
79				
80				
81				
82				
83				
84				
85				
86				
87				
88				
89				
90				
91				
92				
93				
94				
95				
96				
97				
98				
99				
100				

Źródło: Załącznik AW - 8

### 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

#### 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 po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to **75 mg/m<sup>2</sup> pc. docetakselu w monoterapii**. 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: (na podstawie ChPL Taxotere<sup>®</sup>)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000073/human\\_med\\_001081.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000073/human_med_001081.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tab. 5a Informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych

Rejestracja centralna	Produkty lecznicze				
	Taxotere <sup>®</sup>	Docetaxel Winthrop <sup>®</sup>	Docetaxel Teva <sup>®</sup>	Docefrez <sup>®</sup>	Docetaxel Teva Pharma <sup>®</sup>
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.
Numery 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 <sup>a</sup>	Lek generyczny <sup>a</sup>	Lek generyczny <sup>a</sup>	Lek generyczny <sup>b</sup>	Lek generyczny <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Produkty lecznicze stanowiące przedmiot niniejszego raportu; <sup>b</sup> Inne produkty lecznicze zawierające substancję czynną docetaksel dopuszczone do obrotu na terenie UE

Źródło: <http://www.ema.europa.eu>

**Tab. 5b Produkty lecznicze zawierające substancję czynną docetaxelum zarejestrowane w Polsce**

Rejestracja krajowa	Produkty lecznicze						
	Cetadocure® (d. Dexalotec®)	Daxtere®	Docetaxel Stada®	Celotax®	Taxegis®	Docetaxel Hospira®	Docetaxel-Ebewe®
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
Numerы 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)

Źródło: <http://www.ema.europa.eu>

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

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

**Niedrobnokomórkowy rak płuc** (Taxotere®, Docetaxel Winthrop®, Docetaxel Teva®, Docefrez®, Docetaxel Teva Pharma®)

- docetaksel w monoterapii - leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii,
- docetaksel 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

- docetaksel (**Taxotere®**, **Docetaxel Winthrop®**, **Docetaxel Teva®**, **Docefrez®**) 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);
- docetaksel (**Taxotere®**, **Docetaxel Winthrop®**, **Docetaxel Teva®**, **Docefrez®**) 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;
- docetaksel (**Taxotere®**, **Docetaxel Winthrop®**, **Docetaxel Teva®**, **Docefrez®**, **Docetaxel Teva Pharma®**) 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);
- docetaksel (**Taxotere®**, **Docetaxel Winthrop®**, **Docetaxel Teva®**, **Docefrez®**) 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;

- docetaksel (**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>)**

- docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem - leczenie pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

#### **Gruczołakorak żołądka (Taxotere<sup>®</sup>; Docetaxel Winthrop<sup>®</sup>, Docetaxel Teva<sup>®</sup>, Docefrez<sup>®</sup>)**

- docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem - leczenie gruczołakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczołakoraka 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>)**

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

Źródło: <http://www.ema.europa.eu>

#### *2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek*

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 docetaksel (patrz pkt. 2.3.1.5 niniejszego raportu).

W związku z faktem, że docetaksel 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 docetakselu w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Niniejszy raport omawia zastosowanie przedmiotowego produktu leczniczego w II leczenia pacjentów z NDRP.

Źródło: Załącznik AW - 2

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

██████████ w swoim stanowisku w punkcie dotyczącym wszystkich możliwych (klinicznie akceptowalnych) wskazań wymienił jedynie **zastosowanie docetakselu w ramach II linii leczenia pacjentów z NDRP w stadium zaawansowanym** (nowotwór uogólniony lub miejscowo zaawansowany poza możliwościami doszczętnego leczenia).

██████████ również jako jedyne wskazanie akceptowalne klinicznie wymienił **II linię leczenia pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania miejscowego lub rozsiewu**.

██████████ jako klinicznie akceptowalne wskazał I i II linię leczenia chorych na zaawansowanego NDRP ze szczególnym uwzględnieniem rozpoznania raka płaskonabłonkowego.

\* Ekspert zgłosił konflikt inetersów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło: Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 4, Załącznik AW - 5

#### *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®) 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 docetaksel tj. Docetaxel Winthrop® oraz Docetaxel Teva®” (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 „docetaksel” taką nomenklaturę przyjęto w niniejszym raporcie.

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 w załączeniu przekazując 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;
- 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.”

Źródło: Załącznik AW - 2

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

Część niniejszego raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej odnosząca się do analizy klinicznej zastosowania docetakselu w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca została przygotowana przez Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia (DS). Dokument „Docetaksel w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Ocena raportu Cześć: Analiza kliniczna DS-079-6-2011. Warszawa, marzec 2011” został przekazany przez DS pismem z dnia 28.03.2011 r. znak: AOTM-DS-079-6(5)/EJ/2011. Dokument ten stanowi załącznik nr 1 do raportu.

Źródło: Załącznik AW – 1

Część dotycząca weryfikacji analiz ekonomicznych i finansowych została przeprowadzona przez Dział Raportów i Oceny Raportów AOTM.

### **Postępowanie administracyjne z wcześniej przesłaną wersją programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej”**

Propozycję terapeutycznego programu zdrowotnego dla leczenia II linii niedrobnokomórkowego raka płuca („Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej”) otrzymano 04.01.2010 r. od Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej (pismo znak KK/479/2010) przy okazji oceny technologii lekowej Taxotere® (docetaksel). Kopia została przekazana do MZ w dniu 12.01.2010 r. (pismo znak AOTM/163/OT/073/4/10/ACh). W piśmie z dnia 14.06.2010 r. znak MZ-PL-460-8365-271/GB/10 Ministerstwo Zdrowia poinformowało o wystąpieniu do Konsultanta Krajowego „o przekazanie najbardziej aktualnej wersji programu terapeutycznego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca” i wskazało, że do czasu jej otrzymania analizy AOTM mają opierać się o posiadaną propozycję programu terapeutycznego.

**Projekt programu został uwzględniony przy ocenie zastosowania Alimty® (pemetreksedu) w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (Raport Nr: AOTM-OT-0348).**

Źródło: Załącznik AW - 9

## 2.3.2. Komparatory

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

Ekspert	Opinia
██████████	„W ramach drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca obecnie najczęściej stosowana jest chemioterapia z udziałem docetakselu lub pemetreksedu oraz – w przypadku obecności mutacji lub amplifikacji genu EGFR – erlotynib.”
██████████	„Pemetreksed w raku niepłaskonabłonkowym. Docetaksel w NDRP. Erlotynib z obecnością czynników predykcyjnych (mutacja, amplifikacja) i tylko w raku nie płaskonabłonkowym.”
██████████	„Monoterapia –docetaksel ( zalecany typ histologiczny rak płaskonabłonkowy) lub pemetreksed ( zalecany typ histologiczny rak niepłaskonabłonkowy). Inhibitory kinazy tyrozynowej : Gefitynib ( Iressa), u chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR. Erlotynib (Tarceva) , głównie u chorych z rakiem gruczołowym, niepalących.”

\*Ekspert zgłosił konflikt inetersów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło: Załącznik AW - 3Załącznik AW - 4, Załącznik AW - 5

### 2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję

<b>Ekspert</b>	<b>Opinia</b>
██████████	„Pemetreksed.”
██████████	„Pemetreksed, ale tylko w raku z typem niepłasko nabłonkowym. Erlotynib, ale tylko z obecnością czynników predykcyjnych (mutacja i amplifikacja) i tylko w raku niepłaskonabłonkowym.”
██████████	„Pemetreksed zgodnie z rejestracją.”

\*Ekspert zgłosił konflikt inetersów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło: Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 4Załącznik AW - 5

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

<b>Ekspert</b>	<b>Opinia</b>
██████████	„Docetaksel.”
██████████	„Docetaksel.”
██████████	„Docetaksel.”

\*Ekspert zgłosił konflikt inetersów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło: Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 4, Załącznik AW - 5

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

<b>Ekspert</b>	<b>Opinia</b>
██████████	„Pemetreksed.”
██████████	„Pemetreksed, ale tylko w raku niepłaskonabłonkowym.”
██████████	„Monoterapia pemetreksedem.”


\*Ekspert zgłosił konflikt inetersów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło: Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 4Załącznik AW - 5

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

<b>Ekspert</b>	<b>Opinia</b>
██████████	„W ramach drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zalecane jest stosowanie chemioterapii z udziałem docetakselu lub pemetreksedu oraz – w przypadku obecności mutacji lub amplifikacji genu EGFR – erlotynib.”
██████████	„W ramach drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zalecane jest stosowanie chemioterapii z udziałem docetakselu lub pemetreksedu (tylko rak nie płaskonabłonkowy) lub erlotynibu (tylko w obecności molekularnych czynników predykcyjnych).”



	„Monoterapia –docetaksel ( zalecany typ histologiczny rak płaskonabłonkowy) lub pemetreksed ( zalecany typ histologiczny rak nieplaskonabłonkowy. Rekomendacje uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej .J Jassem i wsp. .Nowotwory 2010;60:258-270.”
---	---

\*Ekspert zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło: Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 4, Załącznik AW - 5

#### *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. 7 Stanowiska/Uchwały Rady Konsultacyjnej i rekomendacje Prezesa 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 43/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 20 grudnia 2010r. 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 paklitakselem 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 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>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 63/19/2010 z dnia 7 września 2010r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za <b>zasadne pozostawienie</b> świadczenia „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta)” – <b>leczenie II rzutu, w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do czasu rozpatrzenia zasad finansowania tego leku we wszystkich aktualnych wskazaniach</b> (I i II rzut leczenia, terapia podtrzymująca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz leczenie chorych na międzybłoniaka opłucnej).</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Rada nie może podejmować decyzji</p>	<p>Rekomendacja nr 31/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 września 2010r. w sprawie świadczenia gwarantowanego „leczenie niedrobnokomórkowego raka 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</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>

raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>pemetreksed (Alimta®)</b> <sup>1</sup>	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.	płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®), do realizacji w ramach programu zdrowotnego.	
<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	<b>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie preparatu Tarceva®</b> <b>Uzasadnienie</b> <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.

### 3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ

#### 3.1. Opinie ekspertów w sprawie zapisów projektu terapeutycznego programu zdrowotnego LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA:

W przekazanych stanowiskach eksperci: [REDAKTOWANE] nie przedstawili swoich zastrzeżeń do zapisów w/w programu. [REDAKTOWANE] przekazał uwagi odnoszące się do:

- **Pktu 3 programu - Schemat podawania leku**

„Pkt. 3.2.3. Badania obrazowe wykonywane celem oceny powinny opierać się wyłącznie na badania KT klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub KT jamy brzusznej z wykluczeniem oceny na podstawie zdjęcia RTG (istnieje ryzyko mało precyzyjnej oceny) i USG – wymóg oceny wyników leczenia według kryteriów skali RECIST.”

- **Pktu 5 programu - Kryteria wyłączenia udziału w programie,**

„Pkt. 5.1 Progresa choroby powinna zostać potwierdzona w badaniu obrazowym wyłącznie na podstawie porównawczego badania KT klatki piersiowej z nadbrzuszem i/lub KT jamy brzusznej –precyzyjna ocena radiologiczna oraz wymóg oceny wyników leczenia według kryteriów skali RECIST.”

- **Załącznika nr 1 do projektu - lista i harmonogram badań wykonywanych przy kwalifikacji i monitorowaniu chorych uczestniczących w programie.**

„Badania obrazowe powinny opierać się wyłącznie na badaniu KT klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub KT jamy brzusznej z wykluczeniem konwencjonalnej rentgenografii(RTG) klatki piersiowej ( istnieje ryzyko mało precyzyjnej oceny) i USG – wymóg oceny wyników leczenia według kryteriów skali RECIST.”

**Tab. 8 Kryteria oceny odpowiedzi guza na leczenie wg zaleceń World Health Organization (WHO), Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) i Southwest Oncology Group (SOG) (przypis analityka)**

Stopień odpowiedzi na leczenie	WHO	RECIST	SOG
Całkowita odpowiedź (CR)	brak oznak wszystkich znanych ognisk w badaniu diagnostycznym		
Częściowa odpowiedź (PR)	zmniejszenie rozmiaru guza liczone, jako iloczyn dwóch największych prostopadłych wymiarów o co najmniej:		
	50%	30%	50%
Stabilizacja choroby (SD)	wykluczenie CR i PR oraz PD		
Progresa choroby (PD)	pojawienie się zmiany nowej albo zwiększenie rozmiaru guza, co najmniej jednej zmiany bez udokumentowanej wcześniej CR, PR lub SD o co najmniej:		
	25%	20%	50%

Źródło: <http://bjr.birjournals.org/cgi/reprint/81/966/444>

Ponadto zgodnie z opinią [REDAKTOWANE]: „Powyższy terapeutyczny program zdrowotny jest oczekiwany przez środowisko onkologiczne od wielu lat . W znaczący sposób ułatwi on dostępność do powyższych procedur chorym, którzy mogą odnieść największą korzyść terapeutyczną.”

Źródło: Załącznik AW - 2,Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 4, Załącznik AW - 5

#### 3.2. Opinia Prezesa NFZ

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

Źródło: Załącznik AW - 10

### 3.3. Uwagi analityków

#### **Kryteria włączenia do programu - II linia leczenia 2.2.2. Pemetreksed lub docetaksel.**

Treść zapisu: sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

**Komentarz AOTM:** Odnalezione wytyczne postępowania klinicznego oraz badania wskazują na włączanie do leczenia pacjentów w stanie sprawności WHO 0-2 (Wytyczne np. PUO 2009, NCCN 2011). Również w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo docetakselu w II linii leczenia pacjentów z NDRP włączano pacjentów w stanie wg ECOG $\leq$ 2. Ponadto należy mieć na uwadze, iż jest to II linia leczenia.

#### **3.2.4. Ocena odpowiedzi; 4. Monitorowanie programu**

Zgodnie z zapisem tego punktu programu konieczne jest uruchomienie rejestru raka płuca tzw. SMPT – Niedrobnokomórkowy Rak Płuca, dostępny za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ.

**Komentarz AOTM:** jest to punkt programu za który odpowiedzialny będzie NFZ. 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.

Inne uwagi:

Program zakłada wyłączenie pewnych substancji z katalogu chemioterapii i włączenie ich do finansowania w ramach programu zdrowotnego. Są to dwa odrębnie kontraktowane przez NFZ zakresy świadczeń, które mają odrębne umowy z płatnikiem. Ze względu na znaczne kwoty wskazywane w analizach wpływu na budżet przeznaczane na leczenie pacjentów z NDRP może istnieć konieczność przesunięć finansowych w ramach budżetów przeznaczanych przez NFZ na kontraktowanie tych świadczeń.

**Może to również spowodować to ograniczenie dostępności pacjentów** do leczenia w ramach programów zdrowotnych.

NFZ w swojej opinii nie poruszył tych dwóch kwestii.

---

#### 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Część raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej odnosząca się do przedstawienia rekomendacji została przygotowana przez Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia (DS) tj.

Dokument „Docetaksel w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Ocena raportu Część: Analiza kliniczna DS-079-6-2011. Warszawa, marzec 2011” stanowi załącznik nr 1 do niniejszego raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.

Źródło: Załącznik AW - 1

## 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 zestawienie otrzymanych danych refundacyjnych dotyczących liczby pacjentów (z niepowtarzającymi się numerami PESEL) oraz kosztów refundacji substancji czynnych finansowanych we wskazaniu wg ICD-10 C34-C34.9 w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów w podziale na poszczególne substancje czynne:

**Tab. 9 Koszty substancji czynnych stosowanych w leczeniu NDRP finansowanych w ramach KCh**

Nazwa substancji czynnej	Liczba pacjentów	Wartość zrealizowana[PLN]
<b>Rok 2009</b>		
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
<b>Rok 2010</b>		
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████
████████████████████	██	████████

Powyższe zestawienie 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.

Źródło: Załącznik AW - 10



---

## 5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Odnaleziono informacje potwierdzające, iż technologia lekowa docetaxel:

- finansowana jest w następujących krajach:
  - Belgia** (źródło: <http://www.euromedstat.cnr.it>)
  - Czechy:** Docetaxel Actavis, Docetaxel Ebewe, Docetaxel Teva (źródło: <http://www.sukl.cz>)
  - Francja:** Taxotere, Docetaxel Ebewe, Docetaxel Hospira, Docetaxel Teva (<http://www.codage.ext.cnamts.fr/>)
  - Słowacja:** Docetaxel Ebewe, Docetaxel Teva, Docetaxel Hospira (źródło: <http://www.sukl.sk>)
  - Szwajcaria:** Taxotere (źródło: <http://www.kompendium.ch>)
  - Włochy** (źródło: <http://www.euromedstat.cnr.it>)
  - Australia:** Taxotere, Docetaxel Ebewe (źródło: <http://www.pbs.gov.au>)
  - Nowa Zelandia** (<http://www.pharmac.govt.nz>)
  - Kanada** (<http://www.cancercare.on.ca>)
- nie jest finansowana w następujących krajach: **Finlandia** (źródło: <http://asiointi.kela.fi>), **Dania** (źródło: <http://www.medicinpriser.dk>), **Holandia** (źródło: <http://www.euromedstat.cnr.it>)

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż powyższe informacje nie dotyczą określonego wskazania rejestracyjnego. Nie odnaleziono danych szczegółowych dla przedmiotowego wskazania.

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

Część raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej odnosząca się do weryfikacji przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy klinicznej zastosowania docetakselu w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca została przygotowana przez Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia (DS). Dokument „Docetaksel w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Ocena raportu Cześć: Analiza kliniczna DS-079-6-2011. Warszawa, marzec 2011” oraz rekomendacji został opracowany przez Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia tj. [REDACTED] i stanowi załącznik nr 1 do niniejszego raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.

Źródło: Załącznik AW- 1

### 6.2. Analiza ekonomiczna

[REDACTED]

Źródło: Załącznik AW - 11

#### 6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Tab. 10 Metodyka AE dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A large rectangular area of the document is completely redacted with black bars, obscuring the content of the table.

Tab. 11 Charakterystyka stanów uwzględnionych w modelu [redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

A rectangular area at the bottom of the page is redacted with black bars.

### 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. Należy mieć na uwadze, że:

- Podobnie jak w AEK nie przeprowadzono porównania dla docetakselu z paklitakselem, pomimo, iż był on rozważany jako komparator w analizie problemu decyzyjnego (APD). Na podstawie uproszczonych wyliczeń w APD (str. 45) paklitaksel uznano za terapię, która generuje najniższe koszty w systemie. Zgodnie z wytycznymi PUO 2009 r. jest on zalecany do stosowania u pacjentów z zaawansowanym NDRP w II linii leczenia. W APD poinformowano, że „inne leki (oprócz winorebiny i gemcytabiny) stosowane są znacznie rzadziej (jak wynika z danych NFZ) i ich uwzględnienie nie jest konieczne w analizie klinicznej, aczkolwiek w miarę dostępności dowodów naukowych jest możliwe”. [patrz zastrzeżenia do części klinicznej w pkt. 4.1.2.].
- W AE nie przedstawiono wyników dla porównania docetakselu z gefitynibem ze względu na fakt, iż gefitynib nie był zarejestrowany w Polsce w momencie gdy przeprowadzano wyszukiwanie na potrzeby analiz podmiotu odpowiedzialnego (w bibliografii podano 13.08.2007 r. jako datę wyszukiwania niniejszych informacji, natomiast AE przygotowano z datą – wrzesień 2009 r.). Należy mieć na uwadze, że produkt Iressa® (gefitynib) posiada rejestrację centralną w EMA od czerwca 2009 r. Informacja taka była więc dostępna przed zakończeniem prac nad analizami.
- Nie przeprowadzono weryfikacji wyników ankiet wykonanych w ośmiu ośrodkach onkologicznych ponieważ do analiz podmiotu odpowiedzialnego nie dołączono ich wyników. W AE podano już wyliczone dawki (średnie, minimalne i maksymalne) leków dodatkowych stosowanych podczas chemioterapii opartej na docetakselu, pemetreksedzie i winorelbinnie. W załączonym spisie pytań ankiety (rozdział 16.7 AE) nie zawarto pytania dotyczącego podawania leków dodatkowych. Pomimo, że w AE poinformowano, że dane o zużyciu dodatkowych leków stosowanych przy każdym podaniu chemioterapii uzyskano z ankiety. Nie podano także jakie konkretnie ośrodki brały udział w badaniu ankietowym.
- Koszty leczenia działań niepożądanych oraz ustalenie maksymalnej liczby cykli dla schematów podawanych dożylnie oparto m.in. na opinii 1 eksperta z dziedziny onkologii klinicznej, współpracującego z HTA Consulting. Nie podano nazwiska niniejszego eksperta, a ew. konflikt interesów opisano jako nieznan.
- Zidentyfikowano błąd ekstrakcji dotyczący wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie BSC. Zarówno w AE, jak i modelu ekonomicznym BSC podano, że wystąpienie częściowej odpowiedzi ma miejsce u 3 pacjentów na 48 ocenianych (6,25%), natomiast w badaniu Shepherd 2000 niniejszy punkt końcowy nie był oceniany w grupie chorych zaklasyfikowanych do leczenia BSC, czyli 100 pacjentów. Wartości podane przez autorów AE odpowiadają danym przypisanym do ramienia badania, w którym pacjentom podawano docetaksel w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>.

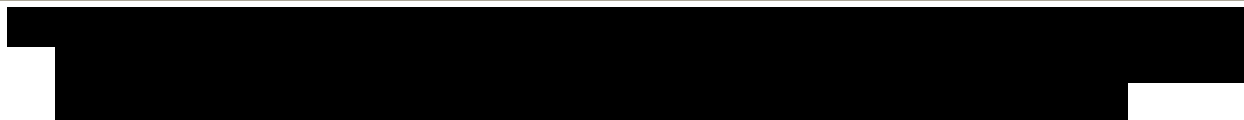
- Zidentyfikowano błędy ekstrakcji dotyczące częstości występowania działań niepożądanych, np. w badaniu Shepherd 2000 po podaniu docetakselu biegunka występowała u 2% pacjentów, w AE podano, że u 0%, w badaniu Fossella 2000 po podaniu winorelbiny infekcje występowały u 1% pacjentów, a wymioty u 4%, a w AE podano, że infekcje występowały u 0% pacjentów a wymioty u 13%.
- Ze względu na brak danych dla porównania docetakselu z gemcytabiną nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych oraz opieki paliatywnej.
- Z powodu braku dokładnych danych za koszt opieki paliatywnej przyjęto koszt opieki w hospicjum domowym. Tym samym pominięto koszty związane z opieką paliatywną realizowaną w innych formach jak: hospicjum stacjonarne/oddział medycyny paliatywnej, poradnia medycyny paliatywnej. Nie rozważono przeprowadzenia badania ankietowego w celu oszacowania niniejszych danych.
- W niejednakowy sposób oszacowano koszty leczenia działań niepożądanych związanych z powikłaniami po leczeniu cytostatykami np.: anemii, neutropenii, gorączki neutropenicznej. W przypadku tych dwóch ostatnich poza kosztem hospitalizacji wynikającej z grupy „Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej – grupa D28” (lecznictwo szpitalne) doliczono koszty filgrastymu i lenograstymu opierając się na wycenie z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej (załącznik do zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii). Tej zasady nie zastosowano w przypadku szacowania kosztów leczenia anemii. Do wspomnianej hospitalizacji (D28) nie doliczono kosztów erytropoetyny, która także jest jednym z produktów rozliczanych 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 stosowanie schematów docetakselu, winorelbiny, paklitakselu w NDRP związane jest z umiarkowanym ryzykiem gorączki neutropenicznej).
- Zgodnie z Zarządzeniem Nr 5/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 lutego 2011 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii 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, tj. neutropenia i gorączka neutropeniczna, co wpłynie na ich niewielkie zmniejszenie. Zmiana Zarządzenia Prezesa NFZ nastąpiła po zakończeniu prac nad analizami podmiotu odpowiedzialnego.
- 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 z obu opakowań 1 ml substancji czynnej. Ponadto nie uwzględniono deksametazonu w postaci p.o., stosowanego jako ewentualna premedykacja [wg ChPL Taxotere<sup>®</sup>]. Zgodnie z zaleceniami 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. Jednocześnie w AE (str. 33) wpisano, iż oprócz działań niepożądanych występujących w stopniu 3 i 4 uwzględniono „łysienie, ze względu na fakt, iż wpływa ono na jakość życia pacjentów.” Ponadto 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.

- „Nie uwzględniono kosztu leczenia działań niepożądanych w stopniu 1 i 2 wg WHO z uwagi na niepełne dane dotyczące ich występowania oraz wyniki badania ankietowego, w którym wykazano, że koszty terapii tych zdarzeń są niewielkie”. W AE nie podano wyników niniejszej ankiety.

Ograniczenia omówione przez autorów analiz podmiotu odpowiedzialnego:

[Redacted content]



Źródło: Załącznik AW - 12

### 6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

#### 6.2.3.1. Informacje z raportu

Tab. 12 Wyniki analiz



[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Large redacted text block]





[Redacted text block]

Tab. 14 Wyniki analiz [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 block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tab. 15 Wyniki analizy [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 block]

6.2.3.2. Inne odnalezione informacje

Tab. 16 Odnalezione analizy ekonomiczne [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]

**Tab. 17 Analizy ekonomiczne odnalezione przez analityków AOTM.**

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy	Perspektywa analizy	Wyniki
Lewis 2010 (UK) [12]	Pacjenci z NDRP w II linii leczenia	Erlotinib vs Docetaksel	2 lata	Płatnik publiczny	QALY: 0,238 vs 0,206 Współczynniki inkrementalne: QALY: 0,032 Koszt (£) na QALY: -7 106
Asukai 2010 (Hiszpania) [2]	Pacjenci z NDRP (o histologii innej niż płaskonabłonkowa) w II linii leczenia	Pemetreksed vs Docetaksel	3 lata	Spanish Health Care system	Średnie przeżycie (lata): 1,03 vs 0,89, LYG: 1,03 vs 0,89 QALY: 0,52 vs 0,42 Współczynniki inkrementalne: Koszt (€) na LYG: 17 225 Koszt (€) na QALY: 23 967
Araujo 2008 (Portugalia) [1]	Pacjenci z NDRP (stadium III A, III B lub IV) po co najmniej 1 niepowodzeniu chemioterapii (2 lub 3 linia)	Erlotinib vs BSC, Erlotinib vs Docetaksel, Erlotinib vs Pemetreksed	2 lata	Płatnik publiczny	QALY: 0,250 vs 0,186; 0,250 vs 0,225; 0,250 vs 0,241 Współczynniki inkrementalne: Koszt (€) na LYG: 70 424 Koszt (€) na QALY: 161 742 Erlotinib terapią dominującą względem docetakselu i pemetreksedu
Stefani 2008 (Brazylia) – abstrakt [17]	Pacjenci z NDRP w II linii leczenia	Erlotinib vs Docetaksel, Erlotinib vs Pemetreksed	126 dni	Płatnik prywatny	Koszt (R\$): 26,825 – erlotynib, 42,284 – docetaksel, 79,841 – pemetreksed
Kotowa 2007 (Niemcy) – abstrakt [8]	Pacjenci z NDRP w II linii leczenia	Erlotinib vs Docetaksel, Erlotinib vs Pemetreksed	Kwartał	German statutory health insurance system	Koszt (€) na pacjenta: 8 172 – erlotynib, 8 055 – docetaksel, 15 870 – pemetreksed. Koszt (€) na pacjenta (włącznie z kosztami działań niepożądanych ¾ stopnia): 8 376 vs 9 976 i vs 16 596

Źródło: Załącznik AW - 11

### 6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[REDACTED]

#### 6.3.1. Metodologia oceny


[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 pomimo, że firma Sanofi Aventis przekazywała materiały na prośbę NFZ związaną z weryfikacją katalogu chemioterapii (pismo Pani Maryniki Woroszyłskiej-Sapiehy z dnia 9 października 2009 r.). Ponadto AOTM prosząc o analizy do zastosowania docetakselu w I linii leczenia NDRP wskazywało podstawę prawną czyli artykuły 31e ust 1, art. 31f ust. 5 oraz 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych czyli usunięcie przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmianę jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji. Przesłana w odpowiedzi na to pismo analiza wpływu na system ochrony zdrowia Rutkowski et al. 2009, obejmuje oba wskazania docetakselu i powinna odnosić się do zmian wskazanych w piśmie AOTM z dnia 17.02.2010 r. znak: AOTM/566/OT/0764/58/10/EJ. **Przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny analiza nie odpowiada problemowi decyzyjnemu wskazanemu przez Ministerstwo Zdrowia.**
- Zgodnie z Wytycznymi HTA w BIA „należy zidentyfikować **aktualnie stosowane technologie medyczne**”. Polskie zalecenia kliniczne PUO 2009 dotyczące leczenia NDRP wymieniają m.in. paklitaksel, natomiast z danych z 2006-2009 r. otrzymanych od NFZ w chemioterapii nowotworów w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) stosowany jest m.in.: erlotynib p.o., którego nie wzięto pod uwagę w BIA. W niniejszej analizie **nie podano kryteriów na podstawie, których uwzględniono akurat takie schematy chemioterapii** (patrz tab. 19 niniejszego raportu).
- **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.

- 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 docetakselom, 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 docetakselom 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 docetakselom 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).
- 

[redacted] (ograniczenie wspomniane w analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny).

- [redacted] (ograniczenie wspomniane w analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny)
- [redacted] (ograniczenie wspomniane w analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny).

Źródło: Załącznik AW - 12

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

#### 6.3.3.1. Informacje z raportu

[redacted]

Tab. 18 Wyniki analizy wpływu na budżet obejmującej lata [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

[redacted]

Tab. 19 Wydatki NFZ

	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
	<b>118,35</b>	<b>119,35</b>	<b>120,35</b>	<b>121,35</b>	<b>122,34</b>

Źródło: Załącznik AW - 7

---

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

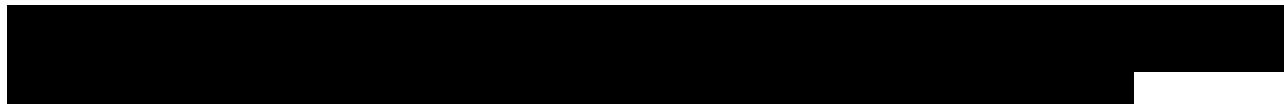
[Redacted text block]

Źródło: Załącznik AW - 7



## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę



Źródło: Załącznik AW - 7

### 7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

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

Forma finansowania	Ekspert
KCh	„/ - /”
PT	<p>„Stosowanie docetakselu w ramach drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym (nowotwór uogólniony lub miejscowo zaawansowany poza możliwościami doszczętnego leczenia) po wcześniejszej (pierwsza linia leczenia) wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny <b>powinno być finansowane</b> ze środków publicznych, co uzasadniają:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyniki badań z losowym doбором chorych, które wykazały znamienne wyższą skuteczność docetakselu pod względem wskaźników czasu przeżycia (całkowitego i wolnego od progresji) oraz jakości życia w porównaniu z (1) tzw. najlepszym postępowaniem wspomagającym (Shepherd i wsp. J Clin Oncol 2000; 18: 2095-2103) i (2) monoterapii winorelbina lub ifosfamidem (Fossella i wsp. J Clin Oncol 2000; 18: 2354-2362);</li> <li>wyniki badania z losowym doбором chorych, które wykazało wyższą skuteczność docetakselu pod względem wskaźników czasu przeżycia wolnego od progresji oraz jakości życia w porównaniu z topotekaniem (Rammlau i wsp. J Clin Oncol 2006; 24: 2800-2807);</li> <li>wyniki badań z losowym doбором chorych, które wykazały porównywalną skuteczność docetakselu pod względem wskaźników czasu przeżycia (całkowitego i wolnego od progresji) oraz jakości życia w porównaniu z (1) pemetrekselem (Hanna i wsp. J Clin Oncol 2004; 22: 1589-1597), (2) paklitakselem (Esteban i wsp. Ann Oncol 2003; 14: 1640-1647) i (3) gefitynibem (Kim i wsp. Lancet 2008; 372: 1809-1818).”</li> </ul>
KCh	„/ - /”
PT	<p>„Zastosowanie docetakselu w drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowania miejscowego lub rozsiewu po uprzedniej wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (I linia) powinno być finansowane ze środków publicznych, uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyniki badań III fazy z randomizacją, wykazały znamienne statystycznie różnicę na korzyść docetakselu pod względem czasu przeżycia całkowitego i czasu wolnego od progresji choroby oraz jakości życia w porównaniu z tzw. najlepszym postępowaniem wspomagającym (BSC) (PFS 3.0 wobec 1.7 miesiąca; OS 7.5 wobec 4.6 miesiąca; OS 1 rok 37% wobec 19%) (Shepherd i wsp. J Clin Oncol 2000; 18: 2095-2103) oraz wobec monoterapii winorelbina lub ifosfamidem (PFS 2.1 wobec 10.9 miesiąca; OS 1 rok 54% wobec 31%) (Fossella i wsp. J Clin Oncol 2000; 18: 2354-2362);</li> <li>wyniki badań III fazy z randomizacją, które wykazały porównywalną skuteczność docetakselu pod względem całkowitego czasu przeżycia i czasu wolnego od progresji (OS 8.3 wobec 7.9</li> </ul>

	miesiąca; OS 1 rok 29.7% wobec 29.7%) oraz jakości życia w porównaniu do pemetreksedu (Hanna i wsp. J Clin Oncol 2004; 22: 1589-1597). Różnica dotyczyła tolerancji hematologicznej.”
<b>KCh</b>	<i>Ekspert nie wskazał argumentów</i>
<b>PT</b>	„Nadzór nad prawidłowym kwalifikowaniem chorych do leczenia zgodnym ze standardami postępowania. Dostępność chemioterapii uzależniona wyłącznie od kryteriów kwalifikacyjnych.”

Źródło: Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 4, Załącznik AW - 5

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

Forma finansowania	Ekspert
<b>KCh</b>	„ / - /”
<b>PT</b>	„ / - /”
<b>KCh</b>	„ / - /”
<b>PT</b>	„ / - /”
<b>KCh</b>	<i>Ekspert nie wskazał argumentów</i>
<b>PT</b>	„Brak argumentów przeciw”

Źródło: Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 4, Załącznik AW - 5

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

Ekspert	Stanowisko własne
	„Stosowanie docetakselu powinno być finansowane ze środków publicznych w odniesieniu do drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym (nowotwór uogólniony lub miejscowo zaawansowany poza możliwościami doszczętnego leczenia), u których w ramach pierwszej linii leczenia stosowano wcześniej wielolekową chemioterapię z udziałem pochodnych platyny i uzyskano obiektywne korzyści oraz stan sprawności jest nadal zadowalający i nie występują przetrwałe następstwa poprzedniego leczenia.”
	„Stosowanie docetakselu powinno być finansowane ze środków publicznych w odniesieniu do drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania miejscowego lub rozsiewu, u których zastosowano I linię chemioterapii z pochodną platynę, u których odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie (co najmniej stabilizacja), z PFS co najmniej 3 miesiące, w dobrym stanie ogólnym (KPS co najmniej 80) i bez poważnych objawów przetrwałych toksyczności leczenia I linii.”
	„Terapeutyczny program zdrowotny zapewni prawidłową kwalifikację chorych do leczenia, a tym samym umożliwi racjonalne wydatkowanie środków na leczenie chorych docetakselem.”

Źródło: Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 4, Załącznik AW - 5

**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®) 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® oraz Docetaxel Teva®” (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:

- jednoczesną 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.

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

Część raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej odnosząca się do weryfikacji przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy klinicznej zastosowania docetakselu w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca została przygotowana przez Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia (DS). Dokument „Docetaksel w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Ocena raportu Cześć: Analiza kliniczna DS-079-6-2011. Warszawa, marzec 2011” został opracowany [REDAKTOWANE] i stanowi załącznik nr 1 do niniejszego raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.

### Analiza efektywności klinicznej



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Bezpieczeństwo:**

[Redacted text block]

**Analiza ekonomiczna:**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

[Redacted text block]

## 8. Piśmiennictwo

- [1] Araujo A, et al. An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer. *Rev Port Pneumol* 2008; 14(6):803-827. *Rev.Port.Pneumol.*, 15:555-559.
- [2] Asukai,Y., Valladares,A., Camps,C., Wood,E., Taipale,K., Arellano,J., Cassinello,A., Sacristan,J.A., and Dilla,T. (2010): Cost-effectiveness analysis of pemetrexed versus docetaxel in the second-line treatment of non-small cell lung cancer in Spain: results for the non-squamous histology population. *BMC Cancer*, 10:26
- [3] Clegg A, Scott DA, Hewitson P, Sidhu M, Waugh N; Clinical and cost effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine and vinorelbine in non-small cell lung cancer: a systematic review; *Thorax* 2002; 57: 20-28.
- [4] Didkowska J et. al. Prognozy zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025r. Warszawa 2009
- [5] Holmes J, Dunlop D, Hemmet L, Sharplin P, Bose U, A Cost-Effectiveness Analysis of Docetaxel in the Second-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer; *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (9): 581-589.
- [6] Jassem J. et al. , Systemowe leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych NOWOTWORY *Journal of Oncology*, 2007, vol. 57 Number 6; 711–718
- [7] Jassem J. et al. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 6: 418–431
- [8] Kotowa,W., Gatzemeier,U., Pirk,O., Gabriel,A., and Heigener,D. (2007): A comparison of the estimated costs of erlotinib, docetaxel and pemetrexed for the second-line treatment of non-small cell lung cancer from the German healthcare perspective (Brief record). *Journal of Medical Economics*, 10:255-271.
- [9] Krzakowski M. et al. Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, *ViaMedica* 2009.
- [10] Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. *Polska Unia Onkologii. Via Medica*, Gdańsk, 2009. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>.
- [11] Leight NB, Shepherd A et.al. Economic Analysis of the TAX 317 Trial: Docetaxel Versus Best Supportive Care as Second-Line Therapy of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer; *Vol 20 (5), March 2002: 1344-1352*
- [12] Lewis,G., Peake,M., Aultman,R., Gyldmark,M., Morlotti,L., Creeden,J., and de la,O.M. (2010): Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. *J.Int.Med.Res.*, 38:9-21
- [13] NICE. Achieving clinical excellence in treatment of relapsed non-small cell lung cancer, Tarceva® (erlotinib) NICE STA Submission 2006
- [14] NICE. Erlotinib for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer, ERG Report, NICE 2006
- [15] NICE. Pemetrexed for the treatment of relapse non-small lung cancer, ERG Report, NICE 2006
- [16] NICE. Pemetrexed for the treatment of relapse non-small lung cancer, ERG Report: Additional Analysis, NICE 2006
- [17] Stefani,S.D.S. (2008): Cost-minimisation analysis of erlotinib in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer: A Brazilian perspective. *Journal of Medical Economics*, 11:2008
- [18] Szczeklik A et al, *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010, Medycyna Praktyczna, Kraków 2010*
- [19] Wojciechowska U et. al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Warszawa 2010.

## 9. Załączniki

- Załącznik AW - 1 [REDACTED] „Docetaksel w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Ocena raportu Cześć: Analiza kliniczna DS-079-6-2011. Warszawa, marzec 2011” (wraz załącznikami).
- Załącznik AW - 2 korespondencja
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Załącznik AW - 7 [REDACTED] Analiza wpływu na budżet płatnika docetakselu w terapii pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Wrzesień 2009. HTA Consulting
- Załącznik AW - 8 pismo [REDACTED] z dnia 2 kwietnia 2010 r. znak: NFZ/CF/DGL/2010/073/0124/W/06832/ALA
- Załącznik AW - 9 korespondencja związana z wcześniejszą wersją programu
- Załącznik AW - 10 pismo [REDACTED] z dnia 26 kwietnia 2011 r. znak: NFZ/CF/DGL/2010/073/0124/W/06832/ALA
- Załącznik AW - 11 [REDACTED] Analiza ekonomiczna docetakselu w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w drugiej linii terapii pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Wrzesień 2009. HTA Consulting
- Załącznik AW - 12 ocena formalna i strategia wyszukiwania
- Załącznik AW - 13 [REDACTED] Iressa® (gefitinib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia. wersja 1.3. Kraków 2010