



Rekomendacja nr 169/2013

z dnia 2 grudnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C15.1, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C15.1 (rak piersiowej części przełyku), rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że w przypadku raka przełyku stosowanie paklitakselu znajduje uzasadnienie w przedoperacyjnej radiochemioterapii (paklitaksel w skojarzeniu z karboplatyną).

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

Oceniane wskazanie charakteryzuje się rzadkością występowania, brak jest również wiarygodnych wysokiej jakości badań klinicznych pozwalających wnioskować o skuteczności paklitakselu w leczeniu nowotworu złośliwego piersiowej części przełyku.

Podkreślenia wymaga fakt, że charakterystyka produktu leczniczego paklitaksel nie obejmuje powyższego wskazania, co uzasadnia realizację omawianego świadczenia w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie paklitakselu we wskazaniu ICD-10 C15.1 – nowotwór złośliwy piersiowej części przełyku, na podstawie 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz.U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).



Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy piersiowej części przełyku rozwija się wieloetapowo. Pierwszym stadium jest hiperplazja komórek nabłonka, następnie dysplazja aż do wczesnego raka. Proces wywołany jest zaburzeniem kontroli proliferacji i różnicowania, a także apoptozy komórkowej. Wczesne stadia raka przełyku przebiegają bezobjawowo i najczęściej są przypadkowo wykrywane w trakcie badań endoskopowych.

Do czynników ryzyka zaliczamy: palenie papierosów, alkohol, częste spożywanie bardzo gorących pokarmów, otyłość, niski status społeczny, refluks żołądkowo – przełykowy, rak głowy i szyi w wywiadzie, stan po radioterapii śródpiersia, achlazję, oparzenia substancjami żrącymi, zespół Plummera i Vinsona.

Do najczęstszych objawów zaliczamy: dysfagię, spadek masy ciała, odynofagię, duszność, kaszel, chrypkę, ból zamostkowy.

Rozpoznanie dokonywane jest na podstawie badania endoskopowego i oceny histologicznego pobranych wycinków ze zmiany. Do ustalenia sposobu leczenia wykonywane są badania dodatkowe takie jak: bronchoskopia, PET.

Leczenie raka przełyku zależne jest od stopnia zaawansowania choroby. Skojarzone leczenie operacyjne z chemioterapią i radioterapią stosuje się u pacjentów z uleczalną chorobą podstawową bez dodatkowych obciążeń. Chorzy w gorszym stanie ogólnym kwalifikowani są do izolowanej resekcji przełyku, która charakteryzuje się dużą śmiertelnością. U osób niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego z powodu współistniejących schorzeń lub niewyrażających zgody na leczenie chirurgiczne i będących w dobrym stanie sprawności należy rozważyć zastosowanie radykalnej chemioradioterapii.

Zdaniem eksperta rocznie w Polsce na płaskonabłonkowego raka środkowej części przełyku zapada około 30 osób rocznie.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Paklitaxel jest zarejestrowany i refundowany we wskazaniach:

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

Alternatywna technologia medyczna

Nie można wskazać alternatywnej technologii. W ramach chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z napromienianiem, najsilniejsze uzasadnienie ma zastosowanie schemat leczenia z udziałem paklitakselu i karboplatyny. Pozostałe schematy są uważane za suboptymalne.

Skuteczność kliniczna

W ramach przeglądu systematycznego baz danych nie odnaleziono przeglądów systematycznych. Odnaleziono 2 badania dla wskazania rak w piersiowej części przełyku.

Zlecenia dotyczące podawania paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C 15.1 (nowotwór złośliwy piersiowej części przełyku) oraz w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C 60.9 (nowotwór złośliwy przełyka, nieokreślony) oceniane były wspólnie.

Odnaleziono 2 badania dla wskazania rak przełyku dotyczące stosowania paklitakselu.

W randomizowanym badaniu van Hagen 2012 włączono 368 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem przełyku. Badanie dotyczyło oceny skuteczności leczenia paklitakselem, karboplatiną i radioterapią po leczeniu operacyjnym. Średni czas między zakończoną chemioterapią a zabiegiem chirurgicznym wyniósł 6,6 tygodnia (zakres 5,7 do 7,9). Nie zaobserwowano znaczących różnic w zakresie powikłań pomiędzy badanymi grupami.

Całkowita resekcja guza (R0) została zaobserwowana u 148 z 161 pacjentów (92%) w grupie z przeprowadzoną chemioradioterapią i zabiegiem chirurgicznym (RC) porównaniu do 111 z 161 (69%) pacjentów z grupy z samym zabiegiem chirurgicznym (C) ($p < 0,001$). Całkowita patologiczna odpowiedź wystąpiła u 47 z 161 pacjentów (29%) w grupie RC. W grupie C całkowita patologiczna odpowiedź została zaobserwowana u 28 z 121 pacjentów z gruczolakorakiem (23%) w porównaniu do 18 z 37 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (49%) ($p = 0,008$).

Średni czas obserwacji dla pacjentów, którzy przeżyli wynosi 45,4 miesiąca (zakres 25,5 - 80,9). Spośród 61 pacjentów z grupy z radiochemioterapią (CH) którzy zmarli po zakończeniu leczenia 52 (85%) zmarło w wyniku nawrotu raka, 9 (15%) z innych przyczyn (2 – sepsa, 2 – niewydolność serca, 2 - niewydolność oddechowa, 1 – niewydolność nerek, 1 – drugi guz pierwotny, 1 - po operacji trwałej przetoki przełyku). Spośród 83 pacjentów grupy C 78 (94%) zmarło po zakończeniu okresu obserwacji 78 (94%) w wyniku nawrotu raka, 4 (5%) z innych przyczyn (2 – niewydolność serca, 1 – niewydolność oddechowa, 1 – zdarzenie zakrzepowo żylny) 1 osoba zmarła z nieznanego przyczyny ($p = 0,14$).

Średni czas przeżycia wolnego od choroby dla grupy CH nie zostało osiągnięta, dla grupy C wyniosła 24,2 miesiąca (HR = 0,498; 95%CI: 0,357 - 0,693 , $p < 0,001$). Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem wykazała, że średni całkowity czas przeżycia pacjentów wynosi 49,4 miesiąca w grupie CH w porównaniu do 24 miesięcy w grupie C ($p = 0,003$; HR = 0,657; 95% CI: 0,495 - 0,871).

Ogólny wskaźnik przeżycia po 1, 2, 3, 5 latach wynosił odpowiednio 82%, 67%, 58% i 47% w grupie CH, w porównaniu do 70%, 50%, 44% i 34% w grupie C.

W badaniu Ajani 2008 stosowano 2 schematy w leczeniu raka przełyku, gdzie w obu podawano paklitaksel i cisplatinę z lub bez fluorouracylu. W obu grupach zaobserwowano niedopuszczalnie wysoki poziom zachorowalności i nie osiągnięto głównego punktu końcowego.

Paklitaksel jest umiarkowanie aktywny i dobrze tolerowany.

Oceniane wskazania charakteryzują się rzadkością występowania, brak jest również wiarygodnych wysokiej jakości badań klinicznych pozwalających wnioskować o skuteczności paklitakselu w leczeniu nowotworu złośliwego piersiowej części przełyku.

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

Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zalicza się: zakażenia (głównie zakażenia układu moczowego oraz górnych dróg oddechowych), włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci, zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku, neutropenie, niedokrwistość, trombocytopenię, leukopenię, krwawienie, łagodne reakcje nadwrażliwości ze strony układu immunologicznego (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka), neurotoksyczność dla układu nerwowego (głównie: neuropatia obwodowa), zaburzenia serca (bradykardia), niedociśnienie tętnicze, zaburzenia ze strony żołądka i jelit (biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych), łysienie, ból stawów i mięśni, reakcje

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

W badaniu Van Hagen 2012 w spektrum działań niepożądanych występujących u pacjentów poddanych chemioterapii z użyciem karboplatyny i paklitakselu w leczeniu raka przełyku zaobserwowano: (liczba pacjentów, w nawiasie podano % w stosunku do wszystkich leczonych podanym schematem): jadłowstręt 51 (30%), łysienie 25 (15%), zaparcia 47 (27%), biegunka 30 (18%), perforacja przełyku 1 (1%), zapalenie przełyku 32 (19%), zmęczenie 115 (67%), nudności 91 (53%), efekty neurotoksyczne 25 (15%), wymioty, 43 (25%), leukopenię 103 (60%), neutropenię 16 (9%), małopłytkowość 92 (54%).

W badaniu Ajani 2008 najczęstszym działaniem niepożądanym była mielotoksyczność (38% ramie A i 69% w ramieniu B), gorączka neutropeniczna u 22% w ramieniu A i 17% w ramieniu B.

Wnioski z badań klinicznych potwierdzają informacje zawarte w ChPL.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Produkty zawierające paklitaksel są objęte refundacją 100% w przypadku leczenia raka jajnika, raka piersi, raka płuc, mięsaka Kaposiego.

Otrzymane od Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dane wskazują, iż w 2012 roku oraz pierwszym półroczu 2013 roku paklitaksel we wskazaniu ICD-10 C15.1 (nowotwór złośliwy piersiowej części przełyku) leczone były dwie osoby (1 w 2012 i 1 w 2013), koszt poniesiony przez NFZ w tym okresie wyniósł odpowiednio 11 411,28 zł i 4 729,68 zł.

Zdaniem eksperta rocznie w Polsce na płaskonabłonkowego raka środkowej części przełyku zapada około 30 osób rocznie.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych paklitakselu we wskazaniu ICD-10 C15.1 – nowotwór złośliwy piersiowej części przełyku.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych zamieszczonych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 3 rekomendacje we wskazaniu rak przełyku: dwie rekomendacje europejskie (Polska Unia Onkologii (PUO 2011), European Society for Medical Oncology (2013) i jedna z USA (National Comprehensive Cancer Network 2013). Rekomendacja PUO 2011 nie odnosi się do stosowania paklitakselu w schematach leczenia w przedmiotowym wskazaniu. Pozostałe rekomendacje podają stosowanie paklitakselu w obrębie schematów leczenia z innymi lekami.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.10.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-19199-13/DJ/13), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C.15.1 – rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 252/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Paklitaksel we wskazaniu ICD-10: C15.1”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 252/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Paklitaksel w rozpoznaniu ICD-10: C15.1.”

2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego. Nr: AOTM-BP-431-11/2013, Paklitaxel w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy: piersiowa część przełyku (kod ICD-10 C.15.1); - prącia, nieokreślone (kod ICD-10:C60.9). Raport skrócony ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, listopad 2013 r.