



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Dział Rekomendacji Biuro Prezesa

**Docetaxel w rozpoznaniu:
nowotwór złośliwy
- zmiana przekraczająca granice
trzonu macicy kod ICD-10:C54.8**

Raport skrócony ws. usunięcia
świadczenia gwarantowanego
realizowanego w ramach programu
chemioterapii niestandardowej

Raport Nr: AOTM-BP-431-1/2014

Warszawa, styczeń 2014 r.

Zastosowane skróty:

RTH – radioterapia

CTH – chemioterapia

HTH – hormonoterapia

PUO – Polska Unia Onkologii

OS - przeżycie całkowite

PFS - czas bez progresji choroby po zakończonym leczeniu

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

ESMO –European Society for Medical Oncology

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.1.1. Nowotwory trzonu macicy (C54)	8
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej.....	9
2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych.....	9
2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej	10
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	10
2.3.1. Interwencje	10
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	10
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	11
2.3.2. Wskazania, których dotyczy wniosek.....	11
2.3.2.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	11
3. Opinie ekspertów	13
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	13
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	14
5. Finansowanie ze środków publicznych.....	14
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	14
5.2. Oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego	15
5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach.....	15
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	16
6.1. Analiza kliniczna	16
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	16
6.1.2. Strategia wyszukiwania	16
6.1.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia	16
6.1.4. Wyniki analizy klinicznej	16
Bezpieczeństwo.....	18
7. Podsumowanie	20
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	20
8. Piśmiennictwo.....	23
9. Spis tabel.....	24
10. Załączniki	25

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i
znak pisma zlecającego

02-10-2013**MZ-PLD-460-19199-13/DJ/13**

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Wydanie rekomendacji w sprawie usunięcia świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie Docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanych do kodu ICD – 10:

- C54.8 (nowotwór złośliwy zmiana przekraczająca granice trzonu macicy)

Rozumianych jako wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych

Typ zlecenia:

o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy

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

- 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
(usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)

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):

Nie dotyczy

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

Istotne zagrożenie narażenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na nieuzasadnione wydatki

Data sporządzenia wniosku:

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku:

Do zlecenia nie dołączono żadnych dokumentów.

Wnioskowana technologia medyczna:

Docetaksel w rozpoznaniu (kod ICD-10):

C54.8 (nowotwór złośliwy zmiana przekraczająca granice trzonu macicy)

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Tabela 1 Preparaty zawierające: docetaksel (docetaxelum)

Nazwa	Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Moc
Camitotic	Actavis Polska Sp. z o.o.	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml
Cetadocure	STADA Arzneimittel AG	konc. i rozp. d/sp. r-ru d/infuzji	20 mg/0,5 ml
Cetadocure	STADA Arzneimittel AG	konc. i rozp. d/sp. r-ru d/infuzji	80 mg/2 ml
Daxtere	Actavis Group PTC ehf.	koncentrat o sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml
Docefim	Alfred E. Tiefenbacher GmbH & Co. KG	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/1 ml

Docefim	Alfred E. Tiefenbacher GmbH & Co. KG	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg/4 ml
Docetaksel Strides	Strides Arcolab International Ltd.	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	40 mg/ml
Docetaxel-Ebewe	Ebewe Pharma Ges M B H Nfg Kg Sp.K	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/1 ml
Docetaxelum Accord	Accord Healthcare Limited	koncentrat i rozp. d/sp. r-ru do infuzji	20 mg
Docetaxelum Accord	Accord Healthcare Limited	koncentrat i rozp. d/sp. r-ru do infuzji	80 mg
Docetaxelum Polpharma	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA	koncentrat i rozp. d/sp. r-ru do infuzji	20 mg
Docetaxelum Polpharma	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA	koncentrat i rozp. d/sp. r-ru do infuzji	80 mg
Docetaxel Apotex	APOTEX EUROPE B.V.	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml
Docetaxel Egis	EGIS Pharmaceuticals PLC	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml
Docetaxel Hospira	Hospira	konc. d/sp. r-ru d/inf.	10 mg/ml
Docetaxel Medana	Medana Pharma SA	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg/4 ml
Docetaxel Pfizer	Pfizer Europe MA EEIG	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml
Docetaxel Pharmaki	Pharmaki Generics Ltd	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/0,5 ml
Docetaxel Pharmaki	Pharmaki Generics Ltd	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg/2 ml
Docetaxel Polpharma	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml
Docetaxel Stada	Stada Arzneimittel AG, Niemcy	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/0,5 ml
Docetaxel Stada	Stada Arzneimittel AG, Niemcy	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg/2 ml
Docetaxel Teva Generics	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z.o.o	proszek i rozp. d/sp. r-ru d/infuzji	20 mg
Docetaxel Teva Generics	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z.o.o	proszek i rozp. d/sp. r-ru d/infuzji	80 mg
Symtaxel	SymPhar Sp. z o.o.	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/1 ml
Symtaxel	SymPhar Sp. z o.o.	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg/4 ml
Taxegis	EGIS Pharmaceuticals PLC	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/0,5 ml

Taxegis	EGIS Pharmaceuticals PLC	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg
Taxegis	EGIS Pharmaceuticals PLC	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg/2 ml
Tolnexa	KRKA, d.d., Novo mesto	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml

Źródło: urlp.gov.pl

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD – 10:- C54.8 (nowotwór złośliwy zmiana przekraczająca granice trzonu macicy).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Zlecenie z dnia 2 października 2013 roku przekazane pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLD-460-19199-13/DJ/13 W toku prac wystąpiono do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Prezes AOTM wystąpił do Ministra Zdrowia z prośbą o akceptację wykonania skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

Pismem z dnia 28.08.2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13 Minister Zdrowia wyraził zgodę na dokonanie skróconej oceny przedmiotowej technologii medycznej, ograniczonej do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań docetakselu oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Nowotwory trzonu macicy (C54)

Epidemiologia

Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest zaliczany do najlepiej rokujących nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem ok. 65%). Częstość zachorowań w Polsce wzrasta – w ostatnich latach rejestruje się w Polsce około 4800 nowych zachorowań rocznie na tego raka (standaryzowany współczynnik zachorowalności – ok. 14,5/100 000). Każdego roku w Polsce na raka trzonu macicy umiera około 950 chorych (standaryzowany współczynnik zgonów – ok. 2,5/100 000).

Większość zachorowań występuje u kobiet po menopauzie (75%). W etiologii podstawowe znaczenie ma nadmierne pobudzenie przez estrogeny bez przeciwstawnego działania progesteronów. Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka, zaburzenia hormonalne spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika (ziarniszczyk, drobnotorbielkowe zwyrodnienie jajników), rodzinne występowanie raka piersi, endometrium i jelita grubego (PUO 2011).

Obraz kliniczny

Podstawowym objawem klinicznym raka endometrium są acykliczne krwawienia z dróg rodnych przed menopauzą oraz krwawienia, plamienia, a także ropne upławy z dróg rodnych o różnym nasileniu u kobiet po menopauzie (PUO 2011).

Diagnostyka

Rozpoznanie raka endometrium warunkuje wykonanie:

- pełnego badania lekarskiego (podmiotowe i przedmiotowe);
- badania ginekologicznego per vaginam i per rectum z wziernikowaniem;
- badania wyskrobin z kanału szyjki oraz trzonu macicy.

O rozpoznaniu decyduje wynik badania wyskrobin z jamy macicy. Najczęściej stwierdza się raka gruczołowego (80% chorych). W pozostałych przypadkach rozpoznaje się utkanie brodawkowego raka

surowiczego lub raka jasnokomórkowego, które cechują się gorszym rokowaniem. Protokół patologiczny powinien obejmować: stosunek głębokości inwazji do grubości mięśnia macicy, wielkość guza, lokalizację ogniska nowotworowego (dno/dolna część jamy macicy), typ histologiczny nowotworu i jego zróżnicowanie oraz opis ewentualnej inwazji przestrzeni naczyń limfatycznych.

Wyróżnia się trzy stopnie zróżnicowania: rak wysoko zróżnicowany – G1 (< 5% utkania raka litego), rak średnio zróżnicowany – G2 (6–50% utkania raka litego) i rak nisko zróżnicowany – G3 (> 50% utkania raka litego).

Stopień klinicznego zaawansowania określa się na podstawie badania klinicznego i badań uzupełniających. W przypadkach trudnych do oceny w rutynowym badaniu ginekologicznym jest wskazane przeprowadzenie badania w znieczuleniu ogólnym. W ustalaniu zaawansowania są pomocne wyniki badań:

- RTG klatki piersiowej;
- USG przezpochwowego i jamy brzusznej;
- podstawowych badań krwi i moczu;
- KT lub MR jamy brzusznej i miednicy małej (PUO 2011).

Leczenie

Postępowaniem z wyboru u chorych na raka trzonu macicy jest leczenie chirurgiczne. Aby ustalić zaawansowanie choroby, niezbędne jest wykonanie laparotomii lub laparoskopii, a terapia uzupełniająca zależy od stopnia klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej. Podstawą zastosowania leczenia uzupełniającego jest – oprócz stopnia zaawansowania i zróżnicowania nowotworu – ocena stwierdzonych w wyniku operacji czynników niekorzystnego rokowania (wysokiego ryzyka nawrotu), do których – poza szczególnymi postaciami histologicznymi (rak jasnokomórkowy, rak surowiczy brodawkowaty) oraz niską dojrzałością nowotworu – należą: wiek chorej > 70 lat, inwazja przestrzeni naczyń limfatycznych, wielkość guza i lokalizacja w dolnej części jamy macicy.

U około 80% chorych na raka trzonu macicy stosuje się RTH (w tym u 16% samodzielnie, a u 64% w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym). Wyniki badań randomizowanych na temat uzupełniającej CTH są sprzeczne. Decyzje dotyczące leczenia skojarzonego powinny być podejmowane przez wielodyscyplinarny zespół. Argumentem przemawiającym za wykorzystaniem terapii systemowej jest wysokie ryzyko nawrotu poza miednicą u chorych z cechami niekorzystnego rokowania (cecha G3, typ jasnokomórkowy i surowiczobrodawkowaty, naciekanie przymacic, zajęcie węzłów chłonnych).

W postępowaniu stosuje się:

- leczenie chirurgiczne (wyłączne);
- leczenie chirurgiczne z uzupełniającą (adiuwantową) RTH;
- RTH – teleterapię z napromieniowaniem śródjamowym (brachyterapią);
- leczenie chirurgiczne i/lub RTH z adiuwantową CTH lub hormonoterapią (HTH);
- leczenie skojarzone – pierwotne napromienianie z następnym leczeniem chirurgicznym.

Przedoperacyjna RTH (brachyterapia, teleterapia lub skojarzenie) jest obecnie rzadko stosowana ze względu na brak znajomości chirurgicznych i mikroskopowych czynników prognostycznych w chwili rozpoczęcia leczenia.

Postępowanie u chorych na raka endometrium jest różne w zależności od rozpoznania histopatologicznego i zaawansowania choroby (PUO 2011).

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych

Zalecenia PUO 2011 wskazują na najczęstsze stosowanie u pacjentów z nowotworem trzonu macicy w zakresie hormonoterapii octanu medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg) i megestrolu (dobowa dawka 160 mg). Wyższe dawki octanu medroksyprogesteronu nie mają uzasadnienia. Alternatywnym postępowaniem jest podawanie tamoksyfenu (dobowa dawka 40 mg) w skojarzeniu z octanem medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg).

W opinii eksperta klinicznego prof. dr med. Macieja Krzakowskiego Krajowego Konsultanta ds. Onkologii Klinicznej świadczeniami alternatywnymi do docetakselu we wskazaniu nowotwór trzonu macicy (zmiany przekraczające granice trzonu) były: doksorubicyna, ifosfamid, gemcytabina – stosowane jako monoterapia.

Tabela 2. Proponowane komparatory (opcje terapeutyczne) do wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu

Ekspert	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski	Doksorubicyna, ifosfamid, gemcytabina – monoterapia.

2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według eksperta klinicznego oraz z dostępnego piśmiennictwa, z uwagi na specyfikę ocenianego wskazania, populacja pacjentów kwalifikujący się do terapii docetakselem we wskazaniu ICD-10 C54.8 jest trudna do określenia. Ekspert kliniczny szacuje ilość chorych na około kilkanaście pacjentów rocznie z zaznaczeniem trudności do wskazania dokładnych statystyk. Dane przekazane przez NFZ wskazują, że w okresie pomiędzy styczniem 2012 r., a czerwcem 2013 r. złożono 2 wnioski i wydano 2 zgody na leczenie docetakselem w powyższym wskazaniu w ramach chemioterapii niestandardowej.

Tabela 3. Liczba zachorowań w podziale na kody rozpoznań (populacja szersza niż w zleceniu)

Kod ICD-10 \ rok	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
C54	4376	4640	4820	5061	5125	5251	5492	5665	5838

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/km/> dostęp 28.11.2013, dane lat 2012-2014 stanowią ekstrapolację danych z lat 2006-2011

Tabela 4. Epidemiologia w opinii eksperta

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Kilkanaście chorych rocznie (liczba trudna do określenia).

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

docetaksel

Postać farmaceutyczna: koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji

Grupa farmakoterapeutyczna: taksoidy,

kod ATC: L01 CD 02

Mechanizm działania: Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów.

Wykazano in vitro, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Docetakselu nie należy stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów < 1500 komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

Docetakselu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ brak danych dotyczących tej grupy pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetakselem.

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Docetaksel w skojarzeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych.

Docetaksel w skojarzeniu z dokсорubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leków cytotoksycznych w tym wskazaniu.

Docetaksel w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lekami cytotoksycznymi. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący.

Docetaksel w skojarzeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów.

Docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniej stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny.

Docetaksel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniej stosowanej chemioterapii.

Docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w tym wskazaniu.

Docetaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

Docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczolaka żołądka z przerzutami, w tym gruczolaka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.

Docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

2.3.2. Wskazania, których dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy zastosowania docetakselu w rozpoznaniu, któremu odpowiada kod ICD-10 C54.8 (nowotwór złośliwy zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, nieokreślone).

2.3.2.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Zidentyfikowane stanowiska i rekomendacje dotyczące interwencji z zastosowaniem przedmiotowego produktu leczniczego zestawiono w tabeli 7.

Tabela 5. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
finansowanie świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” (w drugiej linii leczenia)		
Stanowisko RP nr 43/2011 z dn. 9.06.2011	Rekomendacja Prezesa/Stanowisko Rady w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” (w drugiej linii leczenia)	
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 32/2011 z dn.	Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” (w drugiej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z	Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” w II linii leczenia poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
9.06.2011	katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.	<p>stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>Prezes Agencji, uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” w drugiej linii leczenia poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>Docetaksel jest skuteczny w leczeniu II linii acjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Również wnioski z analizy kosztowej leku wskazują na zasadność utrzymania finansowania tego świadczenia ze środków publicznych. Kluczowe organizacje onkologiczne zalecają stosowanie docetakselu w terapii, jest on również finansowany w wielu krajach. Ze względu na konieczność monitorowania działań niepożądanych oraz na znaczne wydatki z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia związane ze stosowaniem leku, substancja czynna powinna zostać przeniesiona do programu zdrowotnego.</p>
Stanowisko RP nr 42/2011 z dn. 9.06.2011 Rekomendacja Prezesa Agencji nr 31/2011 z dn. 9.06.2011	<p>Rekomendacja Prezesa/Stanowisko Rady w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum*” w I linii leczenia</p> <p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia warantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” (w pierwszej linii leczenia) z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej wyniki dotychczasowych badań z losowym doбором chorych nie potwierdzają zasadniczej, klinicznie istotnej przewagi schematów leczenia z udziałem docetakselu nad innymi dostępnymi terapiami, stosowanymi w I linii leczenia niedrobnokomórkowego aka płuca (NDRP). Przy podobnej lub nieznacznie większej skuteczności, docetaksel powoduje znacznie więcej działań niepożądanych, zwłaszcza neutropenii, predysponującej do infekcji i niejednokrotnie stanowiącej zagrożenie dla życia. Wyniki analiz ekonomicznych wskazują również, że utrzymanie finansowania docetakselu w I linii NDRP nie jest opłacalne z perspektywy płatnika publicznego</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” w I linii leczenia.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż wyniki dotychczasowych badań z losowym doбором chorych nie potwierdzają zasadniczej, klinicznie istotnej przewagi schematów leczenia z udziałem docetakselu nad innymi dostępnymi terapiami, stosowanymi w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).</p> <p>Ponadto docetaksel powoduje wystąpienie poważnych działań niepożądanych, zwłaszcza neutropenii, predysponującej do infekcji i niejednokrotnie stanowiącej zagrożenie dla życia.</p> <p>Wyniki analiz ekonomicznych wskazują również, że utrzymanie finansowania docetakselu w I linii NDRP nie jest opłacalne z perspektywy płatnika publicznego.</p>

3. Opinie ekspertów

Tabela 6. Opinia własna eksperta

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Finansowanie docetakselu może być rozważane jedynie w przypadku mięsaka gładkokomórkowego macicy (schemat – docetaksel i gemcytabina). Nie przeprowadzono badań z porównaniem wymienionego schematu i monoterapii doksorubicyną lub ifosfamidem. Porównania pośrednie wskazują na niewielką przewagę schematu z docetakselem. Uważam, że finansowanie przedmiotowej technologii ma niewielkie uzasadnienie.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Tabela 7 Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Alberta Health Services (Kanada) 2013	mięsak macicy	“U pacjentów u których nowotwór wykazuje ekspresję receptorów estrogenowych oraz/lub progesteronowych, należy rozważyć zastosowanie terapii hormonalnej. Zastosowanie mają: analogi GnRH (np. leuprorelina, Zoladex), AI (np. anastrozol, letrozol), progestageny (np. octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu). W przypadku mięśniaków gładkokomórkowych w paliatywnej chemioterapii nie ma standardowego schematu chemioterapii. Zalecane jest stosowanie doksorubicyny, ifosamidu, gemcytabiny, docetakselu , trabectedyny, dakarbazyny i cisplatyny” W przypadku niezróżnicowanego mięsaka endometrium nie ma standardowego schematu chemioterapii, zalecane jest stosowanie: doksorubicyny, ifosamidu, gemcytabiny , docetakselu , cisplatyny i dakarbazyny.
ESMO 2012 (Europa) European Society of Medical Oncology	rak śluzówki macicy	“HTH jest rekomendowana jedynie w przypadku nowotworów pochodzenia endometrialnego, głównie stosuje się progestageny, ale podaje się również tamoksyfen oraz AI. Nie wzmieniono z nazwy docetakselu.
NCCN (USA) 2012 The National Comprehensive Cancer Network	nowotwory macicy	“W leczeniu raka endometrium stosuje się głównie progestageny, rzadziej podaje się tamoksyfen oraz AI. Nie wykryto różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi lekami, dawkowaniem oraz schematem terapii. Docetaksel zalecany jest jako chemioterapetyk stosowany w monoterapii przy przeciwwskazaniach do stosowania paklitaskelu. Znajduje się w kategorii 2B ze względu na mniejszą aktywność w porównaniu do innych środków leczniczych”
PUO (Polska) 2013, Polska Unia Onkologii	Rak trzonu macicy	W przypadku rozpoznanego mięsaka gładkokomórkowego leczeniem z wyboru jest chirurgiczne usunięcie macicy. W przypadku niemożności wykonania zabiegu zaleca się chemioterapię w leczeniu uzupełniającym z zastosowaniem schematów: doksorubicyna, gemcytabina oraz skojarzenie gemcytabiny z docetakselem . Nie wykazano przewagi schematów wielolekowych z doksorubicyną wobec doksorubicyny w monoterapii. Trabectedyna stanowi opcję drugiej linii leczenia.”

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne związane w wnioskowanym wskazaniem (AHS, PUO, ESMO, NCCN).

Rekomendacja ESMO 2012 dotycząca leczenia raka śluzówki macicy nie wymienia docetakselu z nazwy.

Pozostałe trzy rekomendacje dotyczyły leczenia mięsaków gładkokomórkowych/nieźródnicowanego mięsaka endometrium/raka endometrium oraz raka trzonu macicy (PUO 2013) i wymieniają docetaxel, jako jeden z wielu możliwych do zastosowania schematów chemioterapii. W 2 przypadkach docetaxel jest zalecany w monoterapii, 1 rekomendacja zaleca zastosowanie schematu docetaxelu z gemcytabiną

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia **nie odnaleziono** informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych docetaxelu we wnioskowanym wskazaniu.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada);
- DIMDI – German Institute of Medical Documentation and Information (Niemcy);
- MSAC – Medical Services Advisory Committee (Australia);
- NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence (Wielka Brytania);
- ONTARIO – Ministry of Health and Long-Term Care (Kanada);
- PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia);
- PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency (Nowa Zelandia);
- PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nowa Zelandia);
- SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Szkocja);
- TLV- Agency for Pricing and Reimbursement of Drugs (Szwecja)

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: docetaxel.

Data ostatniego wyszukiwania: 12.19.2013.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W 2013 roku Narodowy Fundusz Zdrowia finansował leczenie docetaxelem we wskazaniu w następujących kwotach:

Tabela 8 Liczba wniosków oraz zgód na leczenie docetaxelem we wskazaniu ICD-10 C54.8

Rok	liczba wniosków	liczba zgód	wartość dla cyklu-zgoda
2012	1	2	23 560,54
I-VI 2013	1	-	-

Źródło: dane NFZ

Tabela 9 Wykaz obecnie refundowanych leków zawierających docetaxel, na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Poziom odpłatności
Docetaxel um	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	228,42	bezpłatny
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994	857,84	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Poziom odpłatności
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	5909990811007	2247,7	
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990777006	246,02	
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	5909990777020	997,27	
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	5909990850280	1053,97	
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990994557	64,8	
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990994564	263,87	
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990994601	496,07	
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990786466	64,8	
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990786473	259,2	
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 16 ml	5909990786480	486	
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328	864	
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	5909990994342	1296	
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	5909990994359	1728	

Docetaksel jest finansowany w ramach chemioterapii. Wszystkie leki będące na liście leków refundowanych i zawierające docetaksel są objęte 100 % refundacją (lek dostępny bezpłatnie).

5.2. Oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego

Pomimo potencjalnie dużej liczby pacjentów z przedmiotowymi wskazaniami docetaksel stosowany jest sporadycznie, prawdopodobnie wyłącznie w dalszych liniach leczenia.

5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Nie odnaleziono informacji dotyczących finansowania docetakselu ze środków publicznych w innych krajach w przedmiotowym wskazaniu.

Data ostatniego wyszukiwania: 30.12.2013.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

6.1.2. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie AOTM dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez Ovid),
- EMBASE (przez Ovid),
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov),
- Centre for Reviews and Dissemination,
- strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA),

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego

6.1.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań do przeglądu badań.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z nowotworami macicy	brak
Interwencja	Substancja czynna docetaksel	brak
Komparatory	Dowolne	brak
Punkty końcowe	m.in. współczynnik odpowiedzi, przeżycie całkowite, czas trwania leczenia	brak
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania prospektywne, serie przypadków, badania retrospektywne,	brak
Inne kryteria	brak	Badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, 1 faza badania klinicznego

6.1.4. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny Vale2012.

Do raportu włączono:

- 1 przegląd systematyczny Vale 2012.
- Nomura2011 – badanie RCT
- Hamed 2013 – badanie jednoramienne

Tabela 11 Charakterystyka przeglądu Vale 2012

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośle kobiety z zaawansowanym/nawracającym/przeutowym gruczolakorakiem endometrium (nie podatne na	Kobiety po wcześniejszej chemioterapii w leczeniu uzupełniającym, z mięsakiem macicy lub rakomięsakiem, miały wczesne stadia raka

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	standardowe leczenie lub radioterapię)	endometrium
Interwencja	Każda chemioterapia cytostaticzna	brak
Komparatory	Dowolne (palcebo, terapia wspomagająca, chemioterapia alternatywna)	brak
Punkty końcowe	m.in. współczynnik odpowiedzi, przeżycie całkowite, czas trwania leczenia, ostra toksyczność	brak
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania prospektywne, serie przypadków, badania retrospektywne,	brak
Inne kryteria	brak	Badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, 1 faza badania klinicznego

Badania Nomura 2011

Ostatecznie do badania zakwalifikowano 88 pacjentek od lutego 2003 do maja 2005. Badania randomizowano na 3 schematy leczenia: docetaksel i cisplatyna, docetaksel i karboplatyna, paklitaksel i karboplatyna. Spośród wszystkich pacjentów 29 osób otrzymało wcześniejszą terapię. Dodatkowe dane OS i PFS zostały dostarczone przez badaczy w aktualizacji ze stycznia 2011 r. Przeprowadzono dwa porównania docetakselu i cisplatyny w stosunku do docetakselu i karboplatyny.

Nomura 2011

Metoda	Badania randomizowane II fazy
Czas	Od 2003 do 2005
Uczestnicy	Kobiety, 90 pacjentek z zaawansowanym, przerzutowym, rakiem endometrium lub nawracający
Interwencja	Nomura 2010 a Ramie 1: docetaksel (70 mg/m ²), IV i karboplatyną (AUC = 6) co 21 dni Ramie 2 : docetakselu (70 mg/m ²), IV i cisplatyną (60 mg/m ²) IV co 21 dni Podawano dany schemat do czasu progresji lub do wystąpienia poważnych zdarzeń nieporządkanych Nomura 2010 b Ramie 2: docetakselu (70 mg/m ²), IV i cisplatyną (60 mg/m ²) IV co 21 dni Ramie 3 : paklitaksel (180 mg/m ²), IV i karboplatyną (AUC = 6) co 21 dni Podawano Dany schemat podawano do czasu progresji lub do poważnych zdarzeń nieporządkanych
Wyniki	OS PFS Odpowiedź Toksyczność ostra
uwagi	3 równe grupy po 30 osób

Badanie	Liczba randomizowanych pacjentów (pacjenci analizowani)	Mediana wieku (lata) (zakres)	Typ pacjentów	ORR (%) (obiektywny współczynnik odpowiedzi)	Mediana PFS (przeżycie wolne od progresji) (miesiące)	Mediana OS (całkowite przeżycie) (miesiące)
Nomura 2010a						
Docetaksel, karboplatyna	30 (29)	66 (54-73)	Zaawansowane, nawracające przypadki lub z przerzutami	51,7%	7,6	20,7
Paklitaksel, karboplatyna	30 (30)	61 (39-74)		48,3%	7,8	24
Nomura 2010 b						
Docetaksel, karboplatyna	30 (29)	66 (54-73)	Zaawansowane, nawracające przypadki lub z przerzutami	51,7%	7,6	20,7
Paklitaksel, karboplatyna	30 (30)	61 (39-74)		60,0%	9,5	28,1

Grupa badana	Liczba badań	Liczba uczestników	Metoda statystyczna	Wielkość efektu
Przeżywalność				
Docetaksel + cisplatyna do docetaksel +karboplatyna	1	58	Hazard Ratio (Fixed, 95% CI)	0,63 [0.28, 1.42]
Paklitaksel + karboplatyna do docetaksel + karboplatyna	1	59	Hazard Ratio (Fixed, 95% CI)	1.00 [0.48, 2.11]
Czas przeżycia wolnego od progresji				
Docetaksel + cisplatyna do docetaksel +karboplatyna	1	58	Hazard Ratio (Fixed, 95% CI)	0.83 [0.46, 1.49]
Paklitaksel + karboplatyna do docetaksel + karboplatyna	1	59	Hazard Ratio (Fixed, 95% CI)	0.90 [0.49, 1.67]

W badaniu Nomura 2011 przeprowadzono badanie porównawcze pomiędzy różnymi schematami leczenia. Odsetek odpowiedzi guza wynosił 51,7% (15/19) (32,5% do 70,6%); 48,3% (14/29) (29,4% do 67,5%) i 60%(18/30) (40,6% do 77,3%) odpowiednio dla grup: docetaksel+cisplatyna (DP), docetaksel+ karboplatyna (DC), paklitaksel + karboplatyna (TC) (P=0,6492%). W badaniu nie stwierdzono, aby którakolwiek terapia była nieskuteczna. Wskaźniki szans w porównaniu obu grup wynosiły odpowiednio 1,1480 (0.4098-3.2156) (DP w porównaniu do DC), 0,7143 (0.2546-2.0038) (DP w porównaniu do TC) i 0,6222 (0.2218-1.7455) (DC w stosunku TC).

Leczenie poprzez podanie 3 cykli odpowiedniego schematu terapeutycznego nie mogło być zrealizowane u 8 pacjentów DP, 9 w DC i 3 pacjentów TC. Główną przyczyną było wyraźne pogorszenie stanu zdrowia (łącznie 11 pacjentów: 3 DP, 7 DC, 1 TC). Średni czas leczenia wynosił 4 (1-11), 4 (1-10) i 6 (1-13) miesięcy odpowiednio w grupach DP, DC i TC.

Leczenie zakończono na 3 lub więcej cyklach u 72,4% (95% CI 52,8% do 87,3%) w DP 69,0% (95% CI 49,2% do 84,7%) w DC i 90,0% (95% CI 73,5% do 97,9%) w grupie TC. Różnice nie są istotne statystycznie. Trzech pacjentów nie miało przeprowadzonej pełnej obserwacji efektów leczenia. Średnia PFS wynosiła 232, 238 i 289 w poszczególnych grupach: DP, DC, TC. Wynik jest nieistotny statystycznie.

Badanie Hamed 2013

Celem badania było określenie skuteczności, bezpieczeństwa i toksyczności docetakselu zastosowanego jako lek w pierwszej linii lub kolejnej linii leczenia pacjentów z nawracającym lub przerzutowym rakiem endometrium. Grupa badawcza składała z się z 50 pacjentów którym podawano 70 mg/m² docetakselu dożylnie w 1 dniu 3 tygodniowego cyklu leczenia. Jeśli zaszła odpowiedź na podane leczenie podawano kolejną dawkę. Leczenie zaprzestano w przypadku wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności lub braku odpowiedzi na leczenie. Ocena leczenia następowała co 6 tygodni.

Pięćdziesięciu pacjentów ze średnią wieku 60 lat (zakres 40-70lat) zostało poddanych leczeniu. Wszyscy pacjenci byli badani pod kątem skuteczności, której odsetek odpowiedzi wyniósł 34% (95% CI, 14,8-55,6%), pełna odpowiedź i częściowa była na poziomie odpowiednio 4 i 30%. Spośród 17 wcześniej leczonych pacjentów 5 (29%) osiągnęło PR. Średni czas trwania odpowiedzi wyniósł 2 miesiące. Mediana czasu do progresji wynosiła 4 miesiące, a średni czas przeżycia wyniósł 18 miesięcy. Badanie II fazy wykazało że docetaksel jest skuteczny w leczeniu raka endometrium. Poziom toksyczności uznano za akceptowalny, najczęściej występuje hamatotoksyczność.

Bezpieczeństwo

Tabela 12 Działania niepożądane docetakselu na podstawie CHPL

Zakres oraz częstość występowania	Działanie niepożądane
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenia (G3/4: 5,7%; włącznie z posocznicą i zapaleniem płuc, śmiertelne w 1,7%)
Często:	Zakażenia związane z neutropenią G4 (G3/4: 4,6%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	

Bardzo często	Neutropenia (G4: 76,4%); niedokrwistość (G3/4: 8,9%); gorączka neutropeniczna
często	Trombocytopenia (G4: 0,2%)
rzadko	przypadki krwawienia związane z trombocytopenią
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	
Bardzo często:	Brak łaknienia
Zaburzenia układu immunologicznego:	
Bardzo często	Nadwrażliwość (G3/4: 5,3%)
Zaburzenia układu nerwowego:	
Bardzo często:	Neuropatia czuciowa (G3: 4,1%); neuropatia ruchowa (G3/4: 4%) zaburzenia smaku (ciężkie w 0,07% przypadków)
często	Objawy neurotoksyczności
Zaburzenia serca:	
Niezbyt często:	kołatanie serca, tachykardia
Często:	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe:	
Często:	Niedociśnienie; nadciśnienie tętnicze krwi; krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	
Bardzo często:	Duszność (ciężkie przypadki 2,7%)
Zaburzenia żołądka i jelit:	
Bardzo często:	Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 5,3%); biegunka (G3/4: 4%); nudności (G3/4: 4%); wymioty (G3/4: 3%)
Często:	Zaparcia (ciężkie 0,2%); ból brzucha (ciężki 1%); krwawienie z przewodu pokarmowego (ciężkie przypadki 0,3%)
Niezbyt często:	Zapalenie przełyku (ciężkie 0,4%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	
Bardzo często	Łysienie; odczyny skórne (G3/4: 5,9%); zmiany w obrębie paznokci (ciężkie 2,6%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	
Bardzo często:	Bóle mięśni (ciężkie przypadki 1,4%)
Często:	Bóle stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	
Bardzo często:	Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) astenia (ciężkie przypadki 11,2%); Ból
Często:	Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego; ból w klatce piersiowej bez związku z układem krążenia lub układem oddechowym (ciężkie przypadki 0,4%)
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie stężenia bilirubiny (<5%); G3/4 zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (<4%); G3/4 zwiększenie aktywności AspAT (<3%); G3/4 zwiększenie aktywności AIAT
Niezbyt często:	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności

	aminotransferaz
--	-----------------

Jako działania niepożądane występujące bardzo często w charakterystyce produktu leczniczego dla docetakselu wymieniono: zakażenia (G3/4: 5,7%; włącznie z posocznicą i zapaleniem płuc, śmiertelne w 1,7%), neutropenia (G4: 76,4%); niedokrwistość (G3/4: 8,9%); gorączka neutropeniczna, brak łaknienia, neuropatię czuciową (G3: 4,1%); neuropatia ruchowa (G3/4: 4%) zaburzenia smaku (ciężkie w 0,07% przypadków), duszność (ciężkie przypadki 2,7%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 5,3%); biegunka (G3/4: 4%); nudności (G3/4: 4%); wymioty (G3/4: 3%), łysienie; odczyny skórne (G3/4: 5,9%); zmiany w obrębie paznokci (ciężkie 2,6%), bóle mięśni (ciężkie przypadki 1,4%), zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) astenia (ciężkie przypadki 11,2%).

Nomura 2011

W badaniu Nomura 2011 zaobserwowano działania toksyczne: 3 i 4 klasa neutropenii u 83,3%, 90,0%, 76,6% odpowiednio dla schematów: DP, DC i TC.

Neutropenia w 10,0%, 6,7% i 3,3%, 3 i 4 stopnia małopłytkowość u 6,7%, 10,0% i 10,0%, stopień 3/4 biegunki u 13,3%, 3,3% i 0%, odpowiednio, oraz stopień 3 neurotoksyczności w 10,0% z TC. Profile toksyczności nie różnią się istotnie pomiędzy sobą. Badacze wyciągnęli wniosek że terapię z użyciem taksanów i platyny powinny być badane w dalszych fazach badań nad rakiem endometrium. Największy odsetek zdarzeń miał miejsce w trakcie pierwszych 3 cykli (95%CI). Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zaliczane były do efektów hametotoksycznych. Występowały one w każdej z badanych grup. Leukopenie lub neutropenie zaobserwowano u prawie wszystkich pacjentów, przy czym zdarzenia w stopniu 3 lub wyższego występowały u ponad 80% przypadków. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 4 pacjentów (13,3%) w DP i po 2 pacjentów w grupach DC i TC. Zakażenia powiązane z neutropeniami 3-4 stopnia zaobserwowano u dwóch pacjentów z grupy DP i u jednego pacjenta z grupy TC. Trzeci stopień neuropatii ruchowej wystąpił u 2 pacjentów (6,7%) w grupie TC i neuropatia obwodowa u 1 pacjenta (3,3%) tylko w grupie TC. Różnice pomiędzy poszczególnymi grupami nie były istotne statystycznie. Do pozostałych zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i wyższego występujących z wysoka częstotliwością były objawy żołądkowo – jelitowe, jadłowstręt, biegunka, nudności. Do odnotowanych poważanych zdarzeń nieporządkanych zaliczono rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, neutropenia z gorączką, reakcja alergiczna (nadwrażliwość w grupie DP), zator tętnicy płucnej i wodonercze (w grupie DC) i hipokalemia w grupie TC.

W badaniu Hamed 2013 najczęstszym efektem toksycznym było neutropenia 3-4 stopnia występująca u 92% pacjentów. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 10% pacjentów. Obrzęk występował rzadko i był łagodny.

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 02.10.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: „docetaksel w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.8” – nowotwór złośliwy trzonu macicy, nieokreślone.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 06.11.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13.

Problem zdrowotny

Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest zaliczany do najlepiej rokujących nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem ok. 65%). Częstość zachorowań w Polsce wzrasta – w ostatnich latach rejestruje się w Polsce około 4800 nowych zachorowań rocznie na tego raka (standaryzowany współczynnik zachorowalności – ok. 14,5/100 000). Podstawowym objawem klinicznym raka endometrium są acykliczne krwawienia z dróg rodnych przed menopauzą oraz krwawienia, plamienia, a także ropne upływy z dróg rodnych o różnym nasileniu u kobiet po menopauzie.

Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla docetaxelu. Leczenie nowotworów trzonu macicy: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Fluorouracilum, Ifosfamidum, Paclitaxelum, Tamoxifenum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum.

W opinii eksperta klinicznego prof. dr med. Macieja Krzakowskiego Krajowego Konsultanta ds. Onkologii Klinicznej świadczeniami alternatywnymi do docetakselu we wskazaniu nowotwór trzonu macicy były: doksorubicyna, ifosfamid, gemcytabina – monoterapia.

Skuteczność kliniczna

W przeglądzie Vale zwraca się uwagę na podobną skuteczność kliniczną i zdarzenia niepożądane w schematach gdzie zastosowano docetaksel.

W badaniu Nomura 2011 przeprowadzono badanie porównawcze pomiędzy różnymi schematami leczenia. Odsetek odpowiedzi guza wynosił 51,7% (15/19) (32,5% do 70,6%); 48,3% (14/29) (29,4% do 67,5%) i 60%(18/30) (40,6% do 77,3%) odpowiednio dla grup: docetaksel+cisplatyna (DP), docetaksel+ karboplatyna (DC), paklitaksel + karboplatyna (TC) (P=0,6492%). W badaniu nie stwierdzono, aby którakolwiek terapia była nieskuteczna. Średni czas leczenia wynosił 4 (1-11), 4 (1-10) i 6 (1-13) miesięcy odpowiednio w grupach DP, DC i TC. Leczenie zakończono na 3 lub więcej cyklach u 72,4% (95% CI 52,8% do 87,3%) w DP 69,0% (95% CI 49,2% do 84,7%) w DC i 90,0% (95% CI 73,5% do 97,9%) w grupie TC. Różnice nie są istotne statystycznie. Trzech pacjentów nie miało przeprowadzonej pełnej obserwacji efektów leczenia. Średnia PFS wynosiła 232, 238 i 289 w poszczególnych grupach: DP, DC, TC. Wynik jest nieistotny statystycznie.

Badanie Hamed 2013

Celem badania było określenie skuteczności, bezpieczeństwa i toksyczności docetakselu zastosowanego jako lek w pierwszej lub kolejnej linii leczenia pacjentów z nawracającym lub przerzutowym rakiem endometrium. Ocena leczenia następowała co 6 tygodni. Pięćdziesięciu pacjentów ze średnią wieku 60 lat (zakres 40-70lat) zostało poddanych leczeniu. Wszyscy pacjenci byli badani pod kątem skuteczności, której odsetek odpowiedzi wyniósł 34% (95% CI, 14,8-55,6%), pełna odpowiedź i częściowa była na poziomie odpowiednio 4 i 30%. Spośród 17 wcześniej leczonych pacjentów 5 (29%) osiągnęło PR. Średni czas trwania odpowiedzi wyniósł 2 miesiące. Mediana czasu do progresji wynosiła 4 miesiące, a średni czas przeżycia wyniósł 18 miesięcy. Badanie II fazy wykazało że docetaksel jest skuteczny w leczeniu raka endometrium. Poziom toksyczności uznano za akceptowalny, najczęściej występuje hamatotoksyczność.

Bezpieczeństwo

Jako działania niepożądane występujące bardzo często w charakterystyce produktu leczniczego dla docetakselu wymieniono: zakażenia (G3/4: 5,7%; włącznie z posocznicą i zapaleniem płuc, śmiertelne w 1,7%), neutropenia (G4: 76,4%); niedokrwistość (G3/4: 8,9%); gorączka neutropeniczna, brak łaknienia, neuropatię czuciową (G3: 4,1%); neuropatia ruchowa (G3/4: 4%) zaburzenia smaku (ciężkie w 0,07% przypadków), duszność (ciężkie przypadki 2,7%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 5,3%); biegunka (G3/4: 4%); nudności (G3/4: 4%); wymioty (G3/4: 3%), łysienie; odczyny skórne (G3/4: 5,9%); zmiany w obrębie paznokci (ciężkie 2,6%), bóle mięśni (ciężkie przypadki 1,4%), zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%) astenia (ciężkie przypadki 11,2%).

W badaniu Nomura 2011 do najczęściej zaobserwowanych działań toksycznych zaliczono: 3 i 4 klasa neutropenii (83,3%, 90,0%, 76,6% pacjentów, odpowiednio dla schematów: DP, DC i TC). Pozostałe działania toksyczne: neutropenia, 3 i 4 stopnia małopłytkowość, stopień 3 i 4 biegunki (13,3%, 3,3% i 0% odpowiednio DP, DC i TC), oraz stopień 3 neurotoksyczności w 10,0% w grupie TC. Profile toksyczności nie różnią się istotnie pomiędzy sobą. Największy odsetek zdarzeń miał miejsce w trakcie pierwszych 3 cykli (95%CI). Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zaliczane były do efektów hamatotoksycznych. Występowały one w każdej z badanych grup. Leukopenie lub neutropenie zaobserwowano u prawie wszystkich pacjentów, przy czym zdarzenia w stopniu 3 lub wyższego występowały u ponad 80%

przypadków. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 4 pacjentów (13,3%) w DP i po 2 pacjentów w grupach DC i TC. Zakażenia powiązane z neutropeniami 3-4 stopnia zaobserwowano u dwóch pacjentów z grupy DP i u jednego pacjenta z grupy TC. Trzeci stopień neuropatii ruchowej wystąpił u 2 pacjentów (6,7%) w grupie TC i neuropatia obwodowa u 1 pacjenta (3,3%) tylko w grupie TC. Różnice pomiędzy poszczególnymi grupami nie były istotne statystycznie. Do pozostałych zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i wyższego występujących z wysoka częstotliwością były objawy żołądkowo – jelitowe, jadłowstręt, biegunka, nudności. Do odnotowanych poważanych zdarzeń nieporządkanych zaliczono rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, neutropenia z gorączką, reakcja alergiczna (nadwrażliwość w grupie DP), zator tętnicy płucnej i wodonercze (w grupie DC) i hipokalemia w grupie TC.

W badaniu Hamed 2013 najczęstszym efektem toksycznym było neutropenia 3-4 stopnia występująca u 92% pacjentów. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 10% pacjentów. Obrzęk występował rzadko i był łagodny.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne związane w wnioskowanym wskazaniem (AHS, PUO, ESMO, NCCN). Rekomendacja ESMO 2012 dotycząca leczenia raka śluzówki macicy nie wymienia docetakselu z nazwy. Pozostałe trzy rekomendacje dotyczyły leczenia mięsaków gładkokomórkowych/niezróżnicowanego mięsaka endometrium/raka endometrium oraz raka trzonu macicy (PUO 2013) i wymieniają docetaksel, jako jeden z wielu możliwych do zastosowania schematów chemioterapii. W 2 przypadkach docetaksel jest zalecany w monoterapii, 1 rekomendacja zaleca zastosowanie schematu docetakselu z gemcytabiną.

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia **nie odnaleziono** informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych docetakselu we wnioskowanym wskazaniu.

Status i warunki finansowania w Polsce

Wszystkie leki będące na liście leków refundowanych i zawierające docetaksel są objęte 100 % refundacją (lek dostępny bezpłatnie).

W okresie od stycznia 2012 do czerwca 2013 roku zostały złożone 2 wnioski (w 2012 r. 2; w okresie I-VI 2013 r. 1 wniosek) o leczenie docetaksem w rozpoznaniu odpowiadającemu kodowi ICD-10 C54.8 w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Wydane zostały 2 zgody (w 2012 r. w odpowiedzi na 1 wniosek) na kwotę 23 560,54 zł za cykl).

Uwagi dodatkowe:

Brak uwag.

8. Piśmiennictwo

AHS	Alberta Health Services. Uterine sarcoma. Effective date: September 2013. Clinical Practice Guideline Gyne – 007 version 2
Hamed 2013	R.H. Hamed, S.A.Elkhalk, S. Roshdy Docetaxel in advanced or metastatic endometrial cancer: Clinical Outcome Gulf J Oncolog. 2013 Jan;1(13):23-9.
ESMO 2013	N. Colombo, E. Preti, F. Landoni, S. Carinelli, A. Colombo, C. Marini, C. Sessa, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi33–vi38, 2013
NCCN 2012	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Uterine Neoplasms V.3. 2012
Nomura 2011	H. Nomura, D. Aoki, F. Takahashi, N. Katsumata, Y. Watanabe, I. Konishi, T. Jobo, M. Hatae, M. Hiura & N. Yaegashi Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041) Annals of Oncology 22: 636–642, 2011, doi:10.1093/annonc/mdq401, Published online 9 August 2010
PUO 2011	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok; VIA MEDICA, Gdańsk 2011
	Opinia na temat chemioterapii niestandardowej prof. dr med. Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego ds. Onkologii Klinicznej
R_31_2011	Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum*” w I linii leczenia
R_32_2011	Rekomendacja nr 32/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum*” w II linii leczenia
SRK_42_2011	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 42/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. w zakresie usunięcia świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” (w pierwszej linii leczenia)
SRK_43_2011	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 43/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” (w drugiej linii leczenia)
Vale 2012	Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 8. Art. No.: CD003915. DOI: 10.1002/14651858.CD003915.pub4.

9. Spis tabel

Tabela 1 Preparaty zawierające: docetaksel (docetaxelum).....	5
Tabela 2. Proponowane komparatory (opcje terapeutyczne) do wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu	10
Tabela 3. Liczba zachorowań w podziale na kody rozpoznań (populacja szersza niż w zleceniu)	10
Tabela 4. Epidemiologia w opinii eksperta.....	10
Tabela 5. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .	11
Tabela 6. Opinia własna eksperta	13
Tabela 7 Rekomendacje kliniczne	13
Tabela 8 Liczba wniosków oraz zgód na leczenie docetakselem we wskazaniu ICD-10 C54.8	14
Tabela 9 Wykaz obecnie refundowanych leków zawierających docetaksel, na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.	14
Tabela 10. Kryteria selekcji badań do przeglądu badań.	16
Tabela 11 Charakterystyka przeglądu <i>Vale</i> 2012	16
Tabela 12 Działania niepożądane docetakselu na podstawie CHPL.....	18
Tabela 13 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (Ovid). Ostatnie wyszukiwanie 23.12.2013	25
Tabela 14 Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (Ovid). Ostatnie wyszukiwanie 23.12.2013	25
Tabela 15 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane. Ostatnie wyszukiwanie 23.12.2013	25

10. Załączniki

Pubmed

Tabela 13 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (Ovid). Ostatnie wyszukiwanie 23.12.2013

#	Searches	Results
1	docetaxel.mp. or exp docetaxel/	9581
2	uterus.mp. or exp uterus/	122554
3	1 and 2	15
6	(((((endometrial cancer[Title/Abstract] OR ""Endometrial Neoplasms""[Mesh]) OR Endometrial Neoplasms[Title/Abstract])) AND ((""docetaxel"" [Supplementary Concept]) OR docetaxel[Title/Abstract]))	46

EMBASE

Tabela 14 Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (Ovid). Ostatnie wyszukiwanie 23.12.2013

#	Searches	Results
1	(docetaxel or docetaxel) .af.	33938
2	(endometrial cancer or Endometrial Neoplasms).af.	13733
3	1 or 2	123
4	uterus.mp. or exp uterus/	91778
5	4 and 1	330

Cochrane

Tabela 15 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane. Ostatnie wyszukiwanie 23.12.2013

#	Searches	Results
1	docetaxel	1627
2	MeSH descriptor: [Uterus] explode all trees	2437
3	uter*	9169
4	#2 or #3	9674
5	#4 and #1	4