



## 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**

**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.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup>, 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).

Ponadto docetaxel powoduje wystąpienie poważnych 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.

#### **Problem zdrowotny**

Pierwotny rak płuca (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca klasyfikowany jest wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 jako C.34) jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Wyróżnia się 4 podstawowe typy histologiczne, stanowiące około 95% wszystkich raków płuca — drobnokomórkowy (ok. 15%) i rak niedrobnokomórkowy (NDRP), w którym wyróżniany jest rak płaskonabłonkowy (ok. 30%), oraz rak niepłaskonabłonkowy, w tym: rak gruczolowy (ok. 40% wszystkich przypadków raka płuca) i rak wielkokomórkowy (ok. 10% wszystkich przypadków raka płuca).<sup>2</sup>

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

\*dotyczy leku oryginalnego i wszystkich leków odtwórczych



Rozpoznanie raka płuca obejmuje ustalenie typu histologicznego nowotworu oraz określenie stopnia jego zaawansowania klinicznego z wykorzystaniem skali TNM-UICC (International Union Against Cancer; UICC 2009) poprzez ocenę stanu: guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N), narządów odległych, w których mogą występować przerzuty (cecha M).<sup>2</sup>

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

Według oszacowania własnego eksperta liczba osób w Polsce jest 7 - 8 tys. chorych na raka płuca. W I linii leczenia przybywa około 5 tys. nowych zachorowań rocznie we wszystkich typach histologicznych (dane oszacowane na podstawie ogólnych danych z biuletynu Nowotwory Złośliwe w Polsce w roku 2008).<sup>2</sup>

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w ostatnich kilku latach rak płuca jest rozpoznawany u niemal 16 000 mężczyzn i niemal 5000 kobiet. Faktyczna liczba osób z NDRP może być większa, gdyż u ok. 1/3 pacjentów nie wpisano w karcie zgłoszenia nowotworu typu morfologicznego. Zakładając, że częstość występowania NDRP i SCLC wśród nieokreślonych typów histologicznych jest podobna jak u tych pacjentów, u których określono typ morfologiczny, można szacować, że ok. 15 000 zachorowań na raka płuca to zachorowania na NDRP, ok. 3 800 to zachorowania na SCLC i ok. 30 to zachorowania na mięsaki.<sup>2</sup>

Liczebność populacji chorych na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca według danych NFZ wynosi ponad 11 tys. na rok 2009.<sup>2</sup>

Podmiot odpowiedzialny oszacował prognozowaną liczbę populacji na rok 2014 na ponad 51 tys. osób, w tym ponad 200 pacjentów miałyby być leczonych docetakselem.<sup>2</sup>

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po 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.<sup>2</sup>

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

Główne objawy raka płuca to: kaszel (45-75% chorych), duszność (30-50% chorych), ból (25-50% chorych). Około 10-20% chorych wykazuje obecność zespołów paraneoplastycznych<sup>2</sup>.

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

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

U około 60-70% chorych na NDRP wyjściowo stwierdza się nowotwór w stadium zaawansowanym – IIIB i IV, co uniemożliwia zastosowanie postępowania o założeniu doszczętnym. Leczenie chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym NDRP oparte jest przede wszystkim na skojarzonej radio- i chemo-terapii, a w przypadkach zmian zaawansowanych miejscowo obejmuje stosowanie tzw. metod wewnątrzskrzelowych.<sup>2</sup>

Celem chemioterapii paliatywnej jest zmniejszenie dolegliwości i objawów, poprawa jakości życia oraz wydłużenie czasu przeżycia. W przypadku chemioterapii I linii zaawansowanego NDRP - zalecanej u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych obciążeń, u których ponadto możliwa jest obiektywna ocena odpowiedzi na leczenie - obowiązują schematy 2-lekowe z zastosowaniem pochodnej platyny (cisplatyna, karboplatyna), natomiast u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii skojarzonej możliwa jest chemioterapia jednolekowa preparatem III generacji. Do chemioterapeutyków stosowanych w grupie chorych z NDRP należą, poza pochodnymi platyny, alkaloidy barwinka vinca minor (windezyna, winblastyna), ifosfamid, mitomycyna. Obecnie dodatkowo wprowadzone zostały taksoidy (paklitaksel, docetaksel), gemcytabina oraz winorelbina, a z grupy leków wykazujących działanie ukierunkowane selektywnie na tkankę nowotworową inhibitory TK-EGFR (gefitynib). Po okresie remisji lub stabilizacji choroby u wszystkich chorych dochodzi do progresji, co często jest wskazaniem do podejmowania jedynie objawowego leczenia. W grupie pacjentów, u których po pierwotnej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny uzyskuje się odpowiedź obiektywną, czas do progresji choroby od momentu wcześniej zakończonego leczenia wynosi  $\geq 3$  miesiące, nie występują nasilone objawy toksyczności wcześniejszego leczenia i utrzymuje się dobry stan sprawności, istnieje możliwość zastosowania chemioterapii II linii.<sup>2</sup>

Polska Grupa Ekspertów 2010: Chemioterapia I linii w zaawansowanym NDRP powinna być stosowana u chorych spełniających następujące warunki: stopień zaawansowania IV lub IIIB, nie kwalifikujący się do paliatywnej radioterapii, stopień sprawności 0 lub 1 wg klasyfikacji WHO oraz u wybranych chorych stopień 2, możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie, niewielki ubytek lub prawidłowa masa ciała, nieobecność współwystępujących chorób uniemożliwiających przeprowadzenie zaplanowanego leczenia. Zaleca się stosowanie dwulekowych schematów z udziałem cisplatyny i leku III generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, pemetreksed). Dodanie trzeciego leku do 2-lekowego schematu zawierającego pochodne platyny nie poprawia wyników. Chorzy w wieku  $> 70$  lat i w stanie sprawności 0-1 wg skali WHO mogą otrzymać wielolekową chemioterapię (w tym schematy bez udziału pochodnych platyny), a wybrani chorzy w stopniu 2. – jednolekową chemioterapię. W przypadku progresji należy zakończyć chemioterapię i zastosować leczenie objawowe według wskazań.<sup>2</sup>

Polska Unia Onkologii (PUO) 2009 - leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IV: Zastosowanie paliatywnej chemioterapii jest możliwe pod warunkiem spełnienia wszystkich następujących warunków: bardzo dobry lub dobry stan sprawności (0 lub 1 w skali Zubroda-WHO lub przynajmniej 70 w skali Karnofsky'ego), prawidłowa masa ciała lub jej ubytek  $\leq 10\%$  w ciągu 3 miesięcy poprzedzających leczenie, nieobecność poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia, wydolność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi, tak aby kontynuować leczenie tylko u chorych odnoszących z niego obiektywną korzyść. Chorzy, którzy nie spełniają powyższych warunków, powinni być leczeni objawowo lub poddawani paliatywnej radioterapii. Zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel, pemetreksed. Użycie karboplatyny w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważyć jedynie u chorych z obecnością bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania cisplatyny.<sup>2</sup>

Polska - Polska Unia Onkologii (PUO) 2009 - leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu III : Chemioterapia w ramach leczenia jednoczesnego powinna zawierać cisplatynę w skojarzeniu z etopozydem lub winorelbina. W przypadku sekwencyjnego leczenia możliwe jest stosowanie skojarzenia cisplatyny z obydwojema wymienionymi wyżej lekami oraz docetakselem

lub paklitakselem, lub gemcytabiną. Gemcytabina i taksoidy nie powinny być podawane w ramach jednoczesnej chemioradioterapii poza klinicznymi badaniami.<sup>2</sup>

### Opis wnioskowanego świadczenia

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

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

Ponadto, produkty lecznicze zawierające substancję czynną docetaksel (Taxotere®, Docetaxel Winthrop®, Docetaxel Teva®, Docefrez®) zarejestrowane są również<sup>3</sup>:

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

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

Substancja czynna docetaksel jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce i dostępna z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Koszt NFZ substancji czynnej w 21- dniowym cyklu leczenia wynosi ponad 5 tys. PLN, natomiast całkowity koszt substancji na rok 2010 oszacowano na ponad 23 mln PLN.<sup>2</sup>

Celem proponowanego terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” jest wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, wydłużenie czasu przeżycia do wystąpienia nawrotu lub progresji choroby oraz poprawa jakości życia. Nie obejmuje on wskazania w I linii leczenia NDRP z zastosowaniem produktu leczniczego docetaksel.<sup>2</sup>

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

Nie rekomendując finansowania świadczenia opieki zdrowotnej docetakselu (Taxotere) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, 2011, Prezes widzi potrzebę podkreślenia, że w opisie programu nie uwzględniono możliwości zastosowania docetakselu w leczeniu pierwszorazowym. Program zakłada wyłączenie pewnych substancji z katalogu chemioterapii i włączenie ich do finansowania w ramach programu zdrowotnego. Są to dwa odrębnie kontraktowane przez NFZ zakresy świadczeń, które mają odrębne umowy z płatnikiem. Ze względu na znaczne kwoty wskazywane w analizach wpływu na budżet przeznaczane na leczenie pacjentów z NDRP może istnieć konieczność przesunięć finansowych w ramach budżetów przeznaczanych przez NFZ na kontraktowanie tych świadczeń. Może to również spowodować ograniczenie dostępności pacjentów do leczenia w ramach programów zdrowotnych. W przesłanej opinii programu brak jest odniesienia się Funduszu do tej kwestii.<sup>2</sup>

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

### **Efektywność kliniczna**

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu w monoterapii lub schematach z innymi chemioterapeutykami u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy nie otrzymywali wcześniej żadnej chemioterapii (I linia terapii) w porównaniu z BSC, a także z innymi lekami (gemcytabiną, gefitynibem, erlotynibem, paklitaksemem, pemetreksedem i winorelbina) w monoterapii lub w schematach wielolekowych. Analizę przeprowadzono w sposób uproszczony w oparciu o przegląd systematyczny opracowań wtórnych. Nie wykonano meta-analizy. Analizowano wyłącznie „istotne klinicznie” punkty końcowe: przeżycie całkowite i 1-roczone, odpowiedź na leczenie, zgony związane z leczeniem, występowanie gorączki neutropenicznej i neutropenii 3/4 stopnia. Uwzględniono wyniki badań II i III fazy.<sup>2</sup>

W uproszczonej wersji raportu HTA (rapid review) opartej o przegląd systematyczny opracowań wtórnych nie przeprowadzono metaanaliz dla poszczególnych punktów końcowych, nie oceniono jakości włączonych badań pierwotnych w skali Jadad, ani nie przedstawiono oceny dokonanej w ramach włączonych przeglądów systematycznych (np. Douillard 2007). Oceniono wyłącznie punkty końcowe - parametry skuteczności i bezpieczeństwa, które uznano za kluczowe przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii, takie jak: przeżycie całkowite (OS), 1-roczone przeżycie (1yOS), odpowiedź na leczenie (OR), zgon związany z leczeniem, neutropenia 3/4 stopnia, gorączka neutropeniczna (FN). W większości opracowań wtórnych podawano jedynie odsetki pacjentów ze zdarzeniem dla punktów końcowych dychotomicznych lub medianę dla punktów końcowych ciągłych, natomiast nie oszacowywano parametrów statystycznych (RR, OR, HR, NNT) istotności statystycznej różnicy pomiędzy interwencjami. Uwzględniono wyłącznie wyniki badań pierwotnych podane w przeglądach systematycznych, nie uzupełniając ich w oparciu o pełny tekst publikacji.<sup>2</sup>

Do metaanalizy Douillard 2007 włączono dane publikowane i niepublikowane (w celu uniknięcia błędu publikacji; od sponsora i badaczy pozyskano protokół badania oraz dane statystyczne dla RCT, którego wyniki opublikowano jedynie w postaci abstraktu). Ponadto uwzględniono RCT porównujące schemat 1-lekowy i 2-lekowy oraz schemat DOC/GEM z VNB/CISP. Przeprowadzono analizę w podgrupach (dla schematów DOC/pochodna platyny, DOC/GEM, monoterapia DOC) oraz analizę

wrażliwości (porównanie dla podobnych schematów: DOC i AV w monoterapii lub w identycznym schemacie), jednakże nie podano informacji o istotności statystycznej uzyskanych wyników. Wszystkie uwzględnione próby kliniczne były niezaślepiene.<sup>2</sup>

Należy również zwrócić uwagę na niezgodność z ChPL/Zaleceniami pod względem dawek cytostatyków w badaniach: Roszkowski 2000 (DOC 100 mg/m<sup>2</sup>), Schiller 2002 (PAX 135 mg/m<sup>2</sup>), Kudoh 2006 (DOC 60 mg/m<sup>2</sup>), Georgoulis 2004 (CISP 80 mg/m<sup>2</sup>, DOC 100 mg/m<sup>2</sup>) oraz częstości podania cytostatyków w badaniach: Leong 2007 (DOC w dniu 1,8 i 15). W badaniu Schiller 2002 program zawierający GEM podawano w cyklu 4 tyg., pozostałe cytostatyki w cyklu 3 tyg., co mogło rzutować na wydłużenie czasu do progresji, ponadto brak jest informacji na temat postępowania w przypadku wyłączenia chorych z badania z powodu progresji (możliwe cross-over w poszczególnych grupach, co mogło mieć wpływ na całkowite przeżycie).<sup>2</sup>

Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o analizę problemu decyzyjnego, w ramach której ustalono, że w warunkach polskich najczęściej stosowane są leki III generacji (docetaksel, winorelbina, gemcytabina), natomiast rekomendacje kliniczne zalecają także paklitaksel i pemetreksed. Ponadto rozważono, iż w pewnych sytuacjach docetaksel może być opcją terapeutyczną dla takich leków jak gefitynib, erlotynib. Należy zwrócić uwagę, iż dane z 2008r. prezentowane w BIA producenta wskazują również na zastosowanie innych substancji np. etopozydu.<sup>2</sup>

W metaanalizie Douillard 2007 wykazano, iż schematy zawierające DOC są istotnie skuteczniejsze niż schematy z alkaloidami Vinca (winorelbina i windezyna) pod względem całkowitego przeżycia, ponadto wiążą się z rzadszym występowaniem działań niepożądanych (OR=0,68 [0,55; 0,84]), neutropenii 3/4 stopnia (OR=0,59; CI95%:0,38-0,89]) i gorączki neutropenicznej (OR=0,57; CI95%:0,35- 0,94)).<sup>2</sup>

Wyniki RCT przedstawiają się następująco:

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

Wyniki RCT III fazy Gorgoulis 2004 wykazały, że w porównaniu do monoterapii docetakselem zastosowanie docetakselu w schemacie z cisplatyną nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem przeżycia całkowitego i 1-rocznego.<sup>2</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), najczęstszymi działaniami niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilów około 7 dni, a średnim czasem trwania ciężkiej neutropenii < 500 komórek/mm<sup>3</sup> wynoszącym 7 dni), niedokrwistość, wyłyśnienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Następujące działania niepożądane są często obserwowane po stosowaniu docetakselu: zaburzenia układu nerwowego (wystąpienie ciężkiej neurotoksyczności obwodowej powoduje konieczność zmniejszenia dawki leku; objawy czuciowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego występowały pod postacią parestezji, dysestezji lub bólu łącznie z pieczeniem; objawy neurologiczne typu zaburzeń ruchowych występowały głównie pod postacią osłabienia), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (obserwowano przemijające odczyny skórne o nasileniu niewielkim do umiarkowanego, charakteryzujące się rumieniem obejmującym miejscowe wykwity skórne, głównie na stopach, dłoniach -w tym ciężki zespół dłoniowo-podeszwy, ramionach, twarzy i klatce piersiowej; zmianom tym często towarzyszył świądu).<sup>3</sup>

Istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami docetaksel + pochodna platyny a winorelbina + cisplatyna nie odnotowano w 2 RCT III fazy i 1 RCT II fazy.<sup>2</sup>

Wyniki badania III fazy Kudoh 2006 wykazały, iż docetaksel w monoterapii istotnie częściej niż winorelbina w monoterapii wywołuje neutropenię 3/4 stopnia, natomiast w badaniu II fazy Leong 2007 zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść monoterapii docetakselem w punktach końcowych: neutropenia 3/4 stopnia oraz gorączka neutropeniczna.<sup>2</sup>

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

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

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy docetakselem i gemcytabiną w monoterapii (badanie II fazy Leong 2007) w analizowanych punktach końcowych dotyczących bezpieczeństwa.<sup>2</sup>

### **Efektywność kosztowa**

Celem analizy jest ocena kosztów i efektów zdrowotnych stosowania docetakselu (w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>) w połączeniu z cisplatyną oraz monoterapią docetakselem z wybranymi opcjami terapeutycznymi u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP), którzy nie otrzymywali wcześniej żadnej chemioterapii (I linia terapii).<sup>2</sup>

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla porównania docetakselu z gemcytabiną i winorelbina, zarówno w schemacie z cisplatyną, jak i w monoterapii.<sup>2</sup>

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, którzy nie otrzymywali wcześniej żadnej chemioterapii w związku z tą chorobą.<sup>2</sup>

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

Uwzględniono następujące efekty zdrowotne porównywanych interwencji: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, czas do wystąpienia progresji, odpowiedź na leczenie i występowanie działań niepożądanych.<sup>2</sup>

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: koszty substancji czynnych (chemioterapia, premedykacja: ondansetron i deksametazon), koszty podania i monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych w stopniu 3/4 wg WHO, koszt opieki paliatywnej. Przeprowadzono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% a wyników zdrowotnych (LY i QALY) na poziomie 3,5% rocznie.<sup>2</sup>

Wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości dla następujących parametrów: powierzchnia ciała pacjentów, koszty monitorowania, podania leków i opieki paliatywnej, koszty chemioterapii, prawdopodobieństwo wystąpienia i koszty leczenia działań niepożądanych, parametry terapii, parametry wpływające na jakość życia (działania niepożądane i odpowiedź na leczenie), parametry krzywych OS i PFS.<sup>2</sup>

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ parametrów takich jak: roczna stopa dyskontowa 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych, 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, maksymalna liczba cykli równa 6, dawkowanie leków zgodne z polskimi wytycznymi. Próg opłacalności dla LYG i QALY przyjęto jako trzykrotność PKB na jednego mieszkańca Polski (2008 r. – 33 365 PLN) w wysokości 100 095 PLN.<sup>2</sup>

W 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony przez płatnika na leczenie jednego pacjenta schematem DOC/CISP wynosi 30 049 PLN, a schematem GEM/CISP 25 918 PLN. Koszt inkrementalny wynosi 4 131 PLN. Analiza minimalizacji kosztów wykazała, iż w 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony przez płatnika publicznego (NFZ) na leczenie jednego pacjenta docetakselem wynosi około 29 474 PLN, a gemcytabiną 19 115 PLN. Koszt inkrementalny wynosi 10 359 PLN. Natomiast średni koszt ponoszony przez płatnika na leczenie jednego pacjenta docetakselem wynosi 29 287 PLN a winorelbiną 16 032 PLN w 5-letnim horyzoncie czasowym, a więc koszt inkrementalny wynosi 13 255 PLN. Analiza kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności dla 5-letniego horyzontu czasowego wykazała, że stosowanie schematu DOC/CISP zamiast VNB/CISP pozwala uzyskać dodatkowo 0,1252 roku życia oraz 0,0579 roku życia skorygowanego jakością. Średni koszt ponoszony przez płatnika na leczenie jednego pacjenta schematem DOC/CISP wynosi 38 797 PLN, a schematem VNB/CISP 28 772 PLN. Koszt inkrementalny wynosi 10 025 PLN. Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku stosowania schematu DOC/CISP zamiast schematu VNB/CISP wynosi 80 070 PLN, a dodatkowego QALY 173 248 PLN. Probabilistyczna analiza wrażliwości dla CUA/CEA wykazała, iż terapia schematem DOC/CISP jest droższa od terapii VNB/CISP, jednakże pozwala przedłużyć życie pacjentom oraz zwiększa jakość życia. Prawdopodobieństwo, że w wyniku stosowania schematu DOC/CISP zamiast VNB/CISP koszt za LYG będzie niższy od progu opłacalności wynosi 61,20%, natomiast w przypadku QALY jedynie 16,60%. Wyniki retrospektywnej analizy minimalizacji kosztów Schiller 2004 wykazały, iż we Włoszech i Hiszpanii schemat GEM/CISP związany był z niższymi kosztami niż DOC/CISP, natomiast różnic nie zaobserwowano w Niemczech, Francji i Wielkiej Brytanii, co wynika z różnicy ceny chemioterapeutyków w poszczególnych krajach. Wyniki analizy Lees 2002 wykazały, iż schemat GEM/CISP jest terapią dominującą w odniesieniu do DOC/CISP. Różnica kosztów wyniosła £242 na niekorzyść DOC/CISP. Autorzy podkreślili różnice w czasie wolnym od progresji pomiędzy interwencjami.<sup>2</sup>

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż na wyniki analizy podstawowej bardzo duży wpływ ma: przyjęta maksymalna liczba cykli chemioterapii (wzrost kosztu inkrementalnego o max. 50%) oraz dawkowanie cytostatyków (zmniejszenie lub zwiększenie kosztu inkrementalnego). Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, iż terapia schematem DOC/CISP jest droższa od terapii VNB/CISP, jednakże pozwala przedłużyć życie pacjentom oraz zwiększa jakość życia. Prawdopodobieństwo, że w wyniku stosowania schematu DOC/CISP zamiast VNB/CISP koszt za LYG będzie niższy od progu opłacalności wynosi 61,20%, natomiast w przypadku QALY jedynie 16,60%.<sup>2</sup>



## Wpływ na budżet płatnika

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

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

Populację docelową dla docetakselu stanowią pacjenci z NDRP przyjmujący I lub II linię chemioterapii. Przyjęto, iż szacunkowa liczba pacjentów z NDRP (we wszystkich stadiach zaawansowania) leczonych docetaksem wynosi 200 osób w 2010 r. i wzrasta do 207 osób w 2014 r.<sup>2</sup>

W analizie uwzględniono koszty: leków (docetakselu i substancji wchodzących w skład schematów chemioterapii stosowanych aktualnie u pacjentów z NDRP w I i II linii leczenia), podawania chemioterapii, monitorowania terapii.<sup>2</sup>

W jedynym scenariuszu aktualnym założono, że docetaksel będzie w dalszym ciągu finansowany ze środków publicznych.<sup>2</sup>

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

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż przedstawione oszacowania nie uwzględniają kosztu działań niepożądanych ani ich wpływu na zmniejszenie dawek cytostatyków i opóźnienie podania kolejnych cykli chemioterapii, ponadto oszacowanie populacji oparto na danych z 2007r.<sup>2</sup>

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

### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 8 rekomendacji klinicznych, z czego tylko jedna nie rekomenduje stosowania docetakselu w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca w I linii.

European Society for Medicines in Oncology (ESMO) – 2010: w leczeniu I linii NDRP w stadium IV, u pacjentów w dobrym stanie ogólnym schematy chemioterapii oparte o pochodne platyny przedłużają całkowite przeżycie, poprawiają jakość życia oraz kontrolę symptomów [IA]. Rekomendowane produkty lecznicze 3 generacji to: winorelbina, taksany, irynotekan, gemcytabina i pemetreksed. Schematy zawierające wyłącznie leki III generacji stanowią opcję przy przeciwwskazaniach do zastosowania pochodnych platyny (wykazano niższy odsetek odpowiedzi i podobne przeżycie [IA]).<sup>2</sup>

Hiszpania - Catalan Agency of Health Technology Assessment and Research (CAHTA) 2008: u pacjentów z nieoperacyjnym lub nieresekcyjnym NDRP w stadium IIIA and IIIB zaleca się chemioterapię w połączeniu z radioterapią jako opcję najskuteczniejszą. Natomiast w stadium IV i przy PS 0 – 1 rekomenduje się chemioterapię (jakkolwiek obserwuje się umiarkowane korzyści) – schematy oparte na cisplatynie lub karboplatynie z winorelbina, gemcytabiną,

paklitakselem lub docetakselem. U pacjentów z PS 2 nie jest wskazana chemioterapia oparta o pochodne platyny, natomiast można rozważyć monoterapię.<sup>2</sup>

Kanada - Cancer Care Ontario (CCO) 2010: w przedmiotowej populacji (zaawansowany NDRP, brak wcześniejszej chemioterapii), u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii CCO rekomenduje schematy 2-lekowe zawierające pochodną platyny i leku nowej generacji (docetaksel, paklitaksel, winorelbina, gemcytabina, pemetreksed, irynotekan, erlotynib, gefitynib). Brak jest dowodów wskazujących na większą efektywność kliniczną któregośkolwiek z ww. schematów, dostępne dane nie są wystarczająco przekonujące, by zalecać zastosowanie docetakselu i gemcytabiny zamiast pozostałych ww. leków. Wyboru należy dokonać w oparciu o toksyczność, wygodę stosowania oraz koszty. Nie zaleca się stosowania schematów 2-lekowych złożonych wyłącznie z leków nowej generacji ze względu na zwiększoną toksyczność przy niewielkim wpływie na przeżycie. W przypadku przeciwwskazań do zastosowania ww. schematów związanych np. z wiekiem lub toksycznością zaleca się podanie leku nowej generacji w monoterapii (za wyjątkiem gemcytabiny) zamiast starszych schematów 2-lekowych (pochodna platyny + windezyna lub etopozyd).<sup>2</sup>

USA - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011: w leczeniu I linii pacjentów z NDRP o histologii gruczołowej, wielkokomórkowej lub NDRP-NOS (bez określonego podtypu histologicznego) w dobrym stanie ogólnym (PS 0-1) oraz w PS2, gdy stan mutacji EGFR jest nieznany lub wynik był negatywny, NCCN zaleca m.in. chemioterapię (obejmującą np. paklitaksel, docetaksel, winorelbina, gemcytabinę, etopozyd, irynotekan, ifosfamid, mitomycynę, pemetreksed). NCCN podkreśla, iż udowodniono efektywność zarówno schematów cisplatyny, jak i karboplatyny z następującymi lekami: paklitaksel, docetaksel, winorelbina, gemcytabina, irynotekan, etopozyd, winblastyna i pemetreksed. Schematy oparte na pochodnych platyny różnią się nieznacznie pod względem toksyczności, wygodą podania i kosztem, co daje możliwość indywidualizacji terapii. Docetaksel jest również zalecany w terapii adjuwantowej.<sup>2</sup>

USA - American Society of Clinical Oncology 2010: w leczeniu I linii NDRP w IV stopniu zaawansowania z PS 0-1 ASCO rekomenduje zastosowanie schematów zawierających cisplatynę (lepsza odpowiedź na chemioterapię, nieznacznie lepsze przeżycie) lub karboplatynę oraz lek III generacji: docetaksel, gemcytabina, irynotekan, paklitaksel, pemetreksed, winorelbina. W związku z subiektywnością oceny stanu pacjenta oraz brakiem dowodów wskazujących optymalny schemat chemioterapii eksperci ASCO nie byli w stanie zarekomendować schematu dla pacjentów z PS2.<sup>2</sup>

USA - National Cancer Institute (NCI) 2011 w oparciu o wyniki metaanaliz dla populacji z NDRP w stadium IV, NCI stwierdza, iż schematy zawierające pochodną platyny oraz winorelbina, paklitaksel, docetaksel, gemcytabinę, irynotekan i pemetreksed wykazują podobną efektywność pod względem przeżycia. Ze względu na różnice w rodzaju i częstości działań niepożądanych schemat chemioterapii dobiera się indywidualnie.<sup>2</sup>

Wielka Brytania - National Institute for Clinical Excellence/ National Collaborating Centre for Acute Care (NCCAC) 2005, 2011: chemioterapia zaawansowanego NDRP powinna być kombinacją leku III generacji (docetaksel, gemcytabina, paklitaksel lub winorelbina) i pochodnej platyny (karboplatyna lub cisplatyna, zależnie od toksyczności, efektywności i wygody stosowania). Autorzy rekomendacji podkreślają brak silnych dowodów na przewagę określonego schematu nad pozostałymi.<sup>2</sup>

Francja - Prescrire 2004: w I linii leczenia nieoperacyjnego NDRP docetaksel otrzymał kategorię "nothing new", jako lek, który w schemacie z cisplatyną nie wykazał większej efektywności w odniesieniu do schematu cisplatyna + winorelbina pod względem efektywności klinicznej. Schemat ten również nie wydłuża przeżycia pacjentów w porównaniu do innych analizowanych opcji: cisplatyna + paklitaksel, cisplatyna + gemcytabina oraz paklitaksel + gemcytabina, a ponadto nie jest lepiej tolerowany, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem utraty włosów, reakcji nadwrażliwości oraz zatrzymywania płynów. Prescrire podkreśla brak konsensusu w sprawie określenia najbardziej optymalnego schematu chemioterapii do zastosowania w przedmiotowym wskazaniu.<sup>2</sup>

## Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Odnaleziono łącznie 2 rekomendacje finansowe, obie rekomendują finansowanie docetakselu w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca w I linii leczenia ze środków publicznych. Dodatkowo w związku z zastrzeżeniami dotyczącymi efektywności i kosztów docetakselu w Kanadzie, na zasadzie umowy podziału ryzyka z lokalnym płatnikiem firma Sanofi-Aventis zgodziła się pokryć koszty docetakselu poniesione przez płatnika w przypadku nie osiągnięcia założonego poziomu odpowiedzi na leczenie. Program trwał przez 6 miesięcy.<sup>2</sup>

Francja - Haute Autorité de santé (HAS) 2004: rekomenduje finansowanie docetakselu poprzez umieszczenie na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i innych jednostkach publicznych. Rekomendacja dotyczy m.in. zastosowania Taxotere (docetaksel) w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu nieoperacyjnego NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów nie otrzymujących wcześniej chemioterapii w tym wskazaniu. Istnieją alternatywne terapie. Schemat z docetaxelem pozwala na niewielką poprawę usług medycznych w stosunku do winorelbiny z cisplatyną.<sup>2</sup>

Szkocja - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2003: rekomenduje finansowanie docetakselu w linii leczenia NDRP. Docetaksel (Taxotere) w połączeniu z cisplatyną jest skuteczną opcją terapeutyczną w I linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP (stadium III/IV). Podobnie jak inne rekomendowane w tym wskazaniu leki, docetaksel przynosi korzyści wyłącznie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym. Oszacowany dla docetakselu koszt za QALY jest stosunkowo wysoki.<sup>2</sup>

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

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 9 grudnia 2009 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-141/GB/09), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum (Taxotere®)”, doprecyzowanego pismami: MZ-PL-460-8365-219/GB/10 z dnia 10 marca 2010 r., pismem MZ-PL-460-8365-347/GB/10 z dnia 9 listopada 2011 r.- w którym wskazano na konieczność rozdzielenia oceny świadczenia w I i II linii leczenia oraz pismem MZ-PL-460-8365-362/GB/10 z dnia 5 stycznia 2011 r., na podstawie art. 31e ust.1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. z późn. zm.), oraz uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 42/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” (w pierwszej linii leczenia).

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 42/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” (w pierwszej linii leczenia).
2. Raport AOTM-OT-0274, Docetaksel w leczeniu I linii pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca, 2011.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.