Rekomendacja nr 138/2013

z dnia 14 października 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie fotemustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C.43 z rozszerzeniami, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie fotemustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C.43 z rozszerzeniami, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: fotemustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.43 z rozszerzeniami.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że fotemustyna we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia (leczenie czerniaka) wykazuje niewielki wpływ na kontrolę ogólną choroby i nie wydłuża przeżycia całkowitego chorych bardziej niż dakarbazyna. Dostępne obecnie nowe możliwości terapeutyczne dają większe szanse skutecznego leczenia.

Polskie rekomendacje kliniczne oraz zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie chirurgii onkologicznej wśród leków stosowanych w chemioterapii w rozsianym, nieoperacyjnym czerniaku wymieniają jedynie ipilimumab oraz dakarbazynę.

Natomiast wytyczne kliniczne agencji HTA oraz międzynarodowych organizacji działających w ochronie zdrowia we wnioskowanym stanie chorobowym najczęściej rekomendują stosowanie ipilimumabu lub wemurafenibu (u chorych z mutacją BRAF), a w przypadku braku możliwości zastosowania tych leków, jako podstawową opcję leczenia wskazują dakarbazynę.

Przedmiot wniosku

Minister Zdrowia w przedłożonym zleceniu w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej, podał wskazanie do stosowania podanie fotemustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C.43

z rozszerzeniami i zwrócił się o określenie maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

AOTM uzyskała zgodę Ministra Zdrowia na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych 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. W zakresie oceny farmakoekonomicznej wykorzystano dostępne dane epidemiologiczne oraz dane będące w posiadaniu NFZ.

Problem zdrowotny

Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów — komórek wytwarzających melaninę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczówce i naczyniach oka. Zdecydowana większość czerniaków rozwija się w skórze (90% wszystkich przypadków czerniaka), ale można je spotkać także na powierzchni śluzówek i w innych miejscach, na przykład w gałce ocznej.

Jako opcja leczenia wymieniane jest chirurgiczne usunięcie czerniaka oraz radioterapia, szczególnie pooperacyjna lub w przypadku, gdy leczenie chirurgiczne nie może zostać podjęte. W kolejnych stadiach choroby, w przypadku zaawanasowanych zmian rekomendowana jest chemioterapia lokoregionalna (perfuzja luz infuzja), oraz interferon alfa-2b lub pegylowany interferon alfa-2b jako leczenie uzupełniające.

Jako leczenie systemowe w przypadku czerniaka w stadium z przerzutami stosowana jest chemioterapia systemowa. Wytyczne kliniczne najczęściej rekomendują stosowanie ipilimumabu lub wemurafenibu (u chorych z mutacją BRAF), a w przypadku braku możliwości zastosowanie tych leków jako podstawową opcję leczenia wskazują DTIC w monoterapii lub w schematach.

W przypadku rozsianego czerniaka złośliwego zaleca się resekcję ognisk przerzutowych, zwłaszcza gdy są operacyjne, ograniczone do jednego narządu i wystąpiły w okresie dłuższym niż rok od leczenia radykalnego.

U dorosłych zachorowalność na czerniaka stanowi około 2% wszystkich zachorowań na nowotwory, a jej częstość wzrasta z każdym rokiem średnio o 7–8%. Mediana wieku zachorowania u obu płci wynosi około 50 lat. W Polsce standaryzowany współczynnik zachorowalności na ten nowotwór wynosi około 6/100 tys., co odpowiada około 2400 zachorowaniom rocznie (mężczyźni — ok. 1100, kobiety — ok. 1300). Dane epidemiologiczne wykazują na wysoką dynamikę wzrostu liczby zachorowań w ostatnich latach (niemal 3-krotny wzrost w latach 1982–2002).

Opis wnioskowanego świadczenia

Na terenie Rzeczpospolitej Polskiej zarejestrowany jest jeden produkt leczniczy zwierający substancję czynną fotemustynę (FM) – Mustophoran (nr pozwolenia PL: 4801) proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzyknięć 208 mg 1 fiol. a 10 ml EAN: 5909990480111. Produkt ten zarejestrowany jest w procedurze narodowej (brak rejestracji centralnej w Europie).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Mustophoran fotemustyna wskazana jest w rozsianym czerniaku złośliwym z przerzutami lub bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego oraz w pierwotnych, złośliwych guzach mózgu.

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy stosowania fotemustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.43 z rozszerzeniami (czerniak złośliwy).

Fotemustyna należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; leki przeciwnowotworowe, alkilujące, pochodne nitrozomocznika.

Fotemustyna jest cytostatycznym, antymitotycznym, przeciwnowotworowym lekiem z grupą nitrozomocznikową, o właściwościach alkilujących i powodującym karbamoilowanie. Posiada szeroki zakres działania przeciwnowotworowego. W strukturze chemicznej fotemustyny wyróżnia się

bioizoster alaniny (kwas amino-1-etylofosforowy), który umożliwia przenikanie przez barierę krew-mózg.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych, opisanych metod leczenia oraz opinii eksperta klinicznego i aktualnych danych NFZ można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są dakarbazyna, wemurafenib i ipilimumab.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono ostatecznie dwa badania pierwotne Daponte 2013 i Avril 2004 oraz przegląd niesystematyczny badań pierwotnych dla fotemustyny (FM) Quereux 2011, wskazany przez eksperta klinicznego.

Wnioski przedstawione przez autora przeglądu Quereux 2011 wskazywały, że ze względu na lipofilność i zdolności do przekraczania bariery krew-mózg przez FM odnalezione badania potwierdziły skuteczność tego leku w leczeniu czerniaka szczególnie z przerzutami do mózgu. Jednocześnie wpływ ocenianego leku na przeżycie pacjentów, całkowitą remisję oraz czas odpowiedzi na leczenie był niewielki. W zakresie bezpieczeństwa FM wykazała akceptowalny profil bezpieczeństwa, z toksycznością pochodzenia hematologicznego, tj. trombocytopenią i leukopenią.

Odnalezione pierwotne badania randomizowane dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa fotemustyny stosowanej u chorych na czerniaka rozsianego z przerzutami lub bez przerzutów do mózgu. W badaniu Avril 2004 FM stosowana w monoterapii porównywana była z dakarbazyną (DTIC) również podawaną w monoterapii, z kolei w badaniu Daponte 2013 stosowano schematy wielkolekowe fotemustyna +dakarbazyna ± interferon vs dakarbazyna ± interferon (FM+DTIC±IFN vs DTIC±IFN).

W badaniu Avril 2004 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść FM vs DTIC pod względem najlepszej całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR- *overall response rate*) w fazie podtrzymującej w populacji ITT oraz najlepszej całkowitej odpowiedzi na leczenie w populacji bez przerzutów do mózgu w *baseline*. Współczynnik całkowitej odpowiedzi na leczenie w fazie podtrzymującej wyniósł 15,2% w grupie FM oraz 6,8% w grupie DTIC, p=0,043, a w populacji bez przerzutów do mózgu w *baseline* równy był 17,8% i 7,6% odpowiednio, p=0,04.

Dla pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami, nie mniej jednak u pacjentów leczonych FM obserwowano dłuższe przeżycie całkowite niż u chorych leczonych dakarbazyną (7,3 msc vs 5,6 msc), wyższy współczynnik całkowitej odpowiedzi na leczenie, odsetek całkowitej oraz częściowej odpowiedzi, stabilizację choroby. W badaniu Daponte 2013 chorzy leczeni schematami z FM uzyskali niższą medianę przeżycia całkowitego oraz wartość ORR ogółem. Wyniki te nie były istotne statystycznie. Nie obserwowano też istotnych statystycznie różnic między grupami w zmianie jakości życia chorych, ocenianej po fazie indukcji względem początku badania.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

W zakresie oceny bezpieczeństwa wykazano, że wśród chorych leczonych fotemustyną w monoterapii istotnie statystycznie częściej względem monoterapii dakarbazyną występowały takie zdarzenia niepożądane jak: leukopenia 3. stopnia (RD=0,21 (95% CI: 0,13, 0,30)), neutropenia w 3. (RD=0,23 (95% CI: 0,15, 0,32)) i 4. stopniu (RD=0,22 (95% CI: 0,14, 0,31)) oraz trombocytopenia w 3. (RD=0,22 (95% CI: 0,15, 0,30)) i 4. stopniu (RD=0,14 (95% CI: 0,06, 0,23)). Chorzy z grupy DTIC istotnie statystycznie częściej przerywali udział w badaniu z powodu progresji choroby, niż chorzy z grupy FM (RD=-0,13 (-0,19, -0,06)).

W badaniu porównującym terapię złożoną w grupie FM+DTIC±IFN istotnie statystycznie częściej niż w grupie DTIC±IFN występowała trombocytopenia w 4. stopniu (RD=0,05 (0,01, 0,09)).

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania fotemustyny na stronach URPL, EMA i FDA. W Charakterystyce Produktu Leczniczego określono, że fotemustynę można stosować jedynie wtedy, gdy liczba płytek krwi wynosi przynajmniej 100 000/mm^3 oraz (lub) liczba granulocytów wynosi przynajmniej 2 000/mm^3. Przed każdym podaniem należy przeprowadzać badania morfologiczne krwi i w razie konieczności odpowiednio modyfikować dawkę w zależności od uzyskanych wyników hematologicznych. Skojarzenia dużych dawek dakarbazyny z fotemustyną zwiększa ryzyko toksycznego działania na płuca (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych). Nie należy stosować tych produktów jednocześnie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Produkt leczniczy Mustophoran (fotemustyna) aktualnie finansowany jest w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie z zapisami art. 70 ustawy o refundacji nie dłużej niż do 31 grudnia 2013 r.).

Zgodnie z danymi NFZ fotemustyna w 2012 r. stosowana była u 13 pacjentów z rozpoznaniem czerniaka złośliwego, a w 2013 r. (dane do kwietnia) produkt ten podawany był 7 chorym w tym wskazaniu. Zgodnie z wyliczeniami NFZ cena zakupu fotemustyny wynosi ok [redacted] za mg.

Całkowite wydatki na leczenie chorych z czerniakiem złośliwym za pomocą chemioterapii w Polsce w 2012 r. wyniosły ok. 2,3 mln PLN, z czego refundacja FM stanowiła ok 113 tys. PLN. Do kwietnia 2013 r. wydatki te wynosiły odpowiednio ok 1,7 mln PLN oraz ok 52 tys. PLN. Największe wydatki na leczenie pacjentów w omawianym wskazaniu przeznaczane są na stosowanie ipilimumabu, ok. 2,0 mln PLN w 2012 r. oraz ok 1,5 mln do kwietnia 2013 r.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku wynosi od 500 do 800. Około 1 000 chorych na rozsiane czerniaki umiera rocznie w Polsce, w związku z czym większość tych pacjentów potencjalnie kwalifikowałaby się do leczenia chemioterapią np. z zastosowaniem fotemustyny, a inną formą terapii (w tym BSC - ang. *best supportive care*) objęta zostałaby pozostała grupa chorych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 14 dokumentów odnoszących się do rekomendowanych terapii stosowanych w leczeniu rozsianego czerniaka złośliwego z przerzutami lub bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Sześć z odnalezionych rekomendacji wymieniało fotemustynę, jako lek stosowany w badaniach klinicznych (ESMO 2012, EDF, EADO, EORTC 2012; SAKK 2011, AHRQ 2010; NZGG 2009; GCS, DDG 2008), a 2 spośród nich, ESMO 2012 oraz AHRQ 2010, zalecały stosowanie fotemustyny w wybranych przypadkach (gdy terapie celowane nie są dostępne). Rekomendacja organizacji SAKK 2011 nie zaleca biochemioterapii, tj. IL-2 i/lub INF alfa z chemioterapeutykami, w tym z fotemustyną.

Wszystkie z odnalezionych wytycznych wskazują, że podstawową opcją leczenia w początkowym stadium choroby jest chirurgiczne usunięcie czerniaka i jego przerzutów. Jako leczenie wymieniana jest też radioterapia, szczególnie pooperacyjna lub w przypadku, gdy leczenie chirurgiczne nie może zostać podjęte. W kolejnych stadiach choroby, w przypadku zaawanasowanych zmian rekomendowana jest chemioterapia lokoregionalna (perfuzja luz infuzja) oraz interferon alfa-2b lub pegylowany interferon alfa-2b jako leczenie uzupełniające.

Jako leczenie systemowe w przypadku czerniaka w stadium z przerzutami stosowana jest chemioterapia systemowa. Wytyczne kliniczne najczęściej rekomendują stosowanie ipilimumabu lub wemurafenibu (u chorych z mutacją BRAF), a w przypadku braku możliwości zastosowania tych leków, jako podstawową opcję leczenia wskazują DTIC – dakarbazynę (CMKP 2011, BAD 2010) w monoterapii lub w schematach. Wśród innych leków stosowanych w rozsianym nieoperacyjnym

czerniaku wymieniane są najczęściej: temozolomid, imatynib (w przypadku mutacji c-KIT), taksany, fotemustyna, pochodne platyny, inne cytokiny (IFN, IL-2), treosulfan, gemcytabina (w przypadku zaawansowanego czerniaka tęczówki i jego przerzutów).

Polskie rekomendacje kliniczne (Polska Unia Onkologii 2011, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego 2011, oraz zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie chirurgii onkologicznej z 2013/2011 r.) wśród leków stosowanych w chemioterapii w rozsianym, nieoperacyjnym czerniaku wymieniają jedynie ipilimumab oraz dakarbazynę.

W rekomendacjach wymieniane są schematy wielolekowe, stosowane z lub bez IL-2 lub interferonem alfa, takie jak: DVC: dakarbazyna, windezyna, cisplatyna, DBC: dakarbazyna, karmustyna, cisplatyna, BHD: karmustyna, hydroksymocznik, dakarbazyna, BOLD: bleomycyna, winkrystyna, lomustyna, dakarbazyna, CarboTax: karboplatyna, paklitaksel, GemTreo: gemcitabina, treosulfan.

Odnaleziono także 1 rekomendację refundacyjną – Haute Autorité De Santé (HAS 2006), która pozytywnie odnosi się do finansowania fotemustyny we wnioskowanym wskazaniu we Francji.

W wyniku przeglądu zasobów Internetu odnaleziono informację o refundacji fotemustyny w 3 krajach Unii Europejskiej (Czechy, Węgry i Słowacja) oraz w Australii. Spośród odnalezionych danych fotemustyna najtańsza była na Węgrzech, gdzie opakowanie leku kosztuje ok 250 EUR, a najdroższa w Australii, gdzie maksymalna cena za opakowanie wynosi ok 2 300 $ (z czego pacjent dopłaca około 36 $).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.08.2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Fotemustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C.43 z rozszerzeniami" - rozumiana, jako wchodząca w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, na podstawie art. 31 e ust. 1 art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z pożn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 216/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: fotemustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.43 z rozszerzeniami.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 216/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: fotemustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.43 z rozszerzeniami.
2. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Nr: AOTM-OT-431-32/2013. Mustophoran (fotemustyna) proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzyknięć 208 mg we wskazaniu: czerniak złośliwy.