Rekomendacja nr 201/2014

z dnia 25 sierpnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka błony naczyniowej oka (kod ICD-10: C69) jako świadczenia gwarantowanego

Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej treosulfan we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka (kod ICD 10: C69) jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego treosulfan w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka (kod ICD 10: C69).

Treosulfan w ocenianym wskazaniu stanowił już przedmiot prac Agencji i w grudniu 2013 r. Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady, nie rekomendował usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9, pod warunkiem ograniczenia refundacji tego preparatu do stosowania w skojarzeniu z gemcytabiną w uzasadnionych przypadkach czerniaka błony naczyniowej oka.

Po ponownej, szczegółowej analizie dostępnych danych klinicznych, rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej oraz po uzyskaniu dodatkowej opinii eksperta klinicznego, specjalisty w leczeniu omawianej jednostki chorobowej, brak jest uzasadnienia dla finansowania przedmiotowej terapii w ramach świadczeń gwarantowanych.

Schematy chemioterapii stosowane w czerniaku błony naczyniowej oka charakteryzują się ograniczona skutecznością i nie wydłużają przeżycia całkowitego. Dostępne piśmiennictwo wskazuje, że chemioterapia złożona z gemcytabiny i treosulfanu jest schematem zbadanym klinicznie wyłącznie w badaniach I i II fazy, na małych populacjach, a wyniki badań uniemożliwiają jednoznaczne wnioskowanie o realnej skuteczności treosulfanu.

Pomimo wieloletniej obecności na rynku, lek nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu.

Należy również podkreślić fakt, iż w omywanym wskazaniu dostępnych jest wiele innych leków cytostatycznych, wymienianych w rekomendacjach klinicznych, w tym dakarbazyna. Z uwagi na specyfikę choroby, większość schematów stosowana jest jako leczenie eksperymentalne i off-label.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka błony naczyniowej oka (kod ICD-10: C69), na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i umieszczenia treosulfanu w ww. zakresie w załączniku nr 2 do rozporządzenia nr 2 Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych zakresu leczenia szpitalnego oraz w załączniku nr 6 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, stanowiących wykazy substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne z rozpoznania wg ICD-10.

Problem zdrowotny

Nowotwory gałki ocznej i układu ochronnego oka stanowią niewielki procent nowotworów obserwowanych u ludzi, jednak ze względu na znaczenie okolic, w których się rozwijają, są poważnym problemem diagnostycznym, klinicznym i terapeutycznym. Nowotwory oka stanowią ok. 1% wszystkich rejestrowanych rocznie w USA nowotworów. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe oka według danych Centrum Onkologii na przestrzeni lat 2007-2009 średnio wynosi 261 przypadków, zaś liczba zgonów w tych samych latach średnio wynosi 42,7 przypadków. Oko wraz z jego aparatem ochronnym może wg klasyfikacji histologicznej Lorenza i Zimmermana stanowić punkt wyjścia dla 300 różnych nowotworów oka i jego przydatków.

Nowotwory wewnątrzgałkowe są zmianami rozrostowymi, które niepoddane leczeniu w większości przypadków prowadzą do śmierci pacjenta. U dzieci, najczęściej występującym nowotworem jest siatkówczak. U dorosłych pacjentów najczęściej występują guzy przerzutowe oraz czerniak błony naczyniowej. Czerniak błony naczyniowej oka jest najczęściej spotykany u osób dorosłych w podeszłym wieku i czasem może nie dawać żadnych objawów. Rokowania uzależnione są od wieku chorego, ogólnego stanu zdrowia i wielkości guza. W momencie rozpoznania zaledwie u 2% chorych stwierdza się obecność przerzutów, ostatecznie jednak połowa chorych umiera z powodu rozsiania nowotworu. 5 letnia śmiertelność z powodu czerniaka błony naczyniowej sięga nawet 53%. Według danych z piśmiennictwa mediana czasu przeżycia waha się od 2 do 9 miesięcy. W przebiegu czerniaka błony naczyniowej oka występują najczęściej chemiooporne przerzuty do wątroby. Pomimo odpowiedniego i stosunkowo wczesnego leczenia miejscowego, u połowy pacjentów dojdzie do nawrotu i rozwoju przerzutów średnio 2,5 roku po początkowej diagnozie. Celem leczenia jest przede wszystkim zapobieganie przerzutom i możliwość zachowania u pacjentów widzenia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Ovastat (treosulfan) jest aktualnie finansowany w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Treosulfan we wskazaniach: C69.9 stanowił już przedmiot prac Agencji i zostały wydane dokumenty: Stanowiska Rady Przejrzystości nr 264/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r oraz Rekomendacja nr 181/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. Prezes Agencji. W obu dokumentach nie rekomendowano usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; pod warunkiem ograniczenia refundacji tego preparatu do stosowania w skojarzeniu z gemcytabiną w uzasadnionych przypadkach czerniaka błony naczyniowej oka.

Treosulfan jest strukturalnym analogiem busulfanu, ma charakter rozpuszczalnego w wodzie proleku i pomimo swojego chemicznego podobieństwa do busulfanu ma jednak całkowicie odmienny mechanizm działania. Lek ma zbliżoną biodostępność po podaniu doustnym i dożylnym.

Treosulfan jest od wielu lat zarejestrowany w kilku krajach europejskich i stosowany w mono- lub polichemioterapii zaawansowanych postaci raka jajnika w dawce 5–8 g/m^2 jednorazowo, co 3–4 tygodnie.

Treosulfan, najczęściej pod nazwą Ovastat lub Treosulfan, dostępny jest w następujących krajach: Niemcy, Dania, Wielka Brytania, Holandia, Irlandia, Rosja, Ukraina, Białoruś, przy czym w żadnym kraju nie jest zarejestrowany w nowotworze oka. Najwcześniejsza rejestracja miała miejsce w 1973 r. (Dania). W USA lek zarejestrowany jest od 1994 r. jako lek sierocy.

W Polsce nigdy nie był składany wniosek o rejestrację ww. produktu.

Alternatywna technologia medyczna

W leczeniu czerniaków błony naczyniowej oka stosuje się przede wszystkim zabiegi operacyjne, radioterapię, terapię laserową, jak również chemioterapię, terapię celowaną i immunoterapię.

Jako komparator dla treosulfanu ekspert wskazuje dakarbazynę, co jest zgodne z odnalezionym piśmiennictwem. Zgodnie z dostępnymi publikacjami, w zaawansowanym czerniaku błony naczyniowej stosowane są również wielolekowe chemioterapie (w tym w badaniach klinicznych) w skład których wchodzą m.in. takie substancje czynne jak: fotemustyna, karboplatyna, paclitaksel, sorafenib, bleomycyna, winkrystyna, lomustyna, dacarbazyna, INF-a2b,IL-2, bewacyzumab, temozolomid oraz immunoterapia ipilimumabem. Z uwagi na specyfikę choroby, większość schematów stosowana jest jako leczenie eksperymentalne i off-label.

W Polsce w omawianym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne: carboplatinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, thiotepum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum, vindesinum.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library odnaleziono 1 przegląd systematyczny Buder 2013, którego celem była ocena dostępnego leczenia systemowego przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka oraz ocena wyników leczenia (mierzona całkowitym odsetkiem odpowiedzi (ORR)). W wyniku niezależenie przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Pubmed, Embase i Cochrane Library odnaleziono 9 badań klinicznych (Atzpodien 2008, O'Neill 2006, Schmittel 2005a, Schmittel 2006, Corrie 2005, Schmittel 2005b, Terheyden 2004, Keilholz 2004, Pfohler 2003), które zostały włączone do ww. przeglądu systematycznego. Żadne z wymienionych badań nie było badaniem III fazy.

Należy podkreślić fakt, ze brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie treosulfanu w nowotworach oka, co utrudnia wnioskowanie odnośnie skuteczności ocenianej terapii. Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego Buder 2013 wskazują, że w leczeniu przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, chemioterapia złożona z gemcytabiny (Gem) i treosulfanu (T) jest schematem najlepiej zbadanym klinicznie (ocenioną w badaniach I i II fazy). Spośród wszystkich dostępnych publikacji, najwyższe wyniki przy zastosowaniu schematu GemT osiągnięto w badaniu pilotażowym Pfohler 2003 (ORR =28,6%; OS 15,3 m-ca i PFS 7,1 m-ca), które nie zostały powtórzone w żadnym z kolejnych badań I i II fazy. W jedynym opublikowanym randomizowanym badaniu klinicznym II fazy porównywano skuteczność treosulfanu w monoterapii i w skojarzeniu z gemcytabiną w przerzutowym czerniaku błony naczyniowej oka. Wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji (3 miesiące vs. 2 miesiące, p = 0.008) i tendencję w kierunku większego odsetka stabilizacji choroby oraz częściowych remisji (PR+SD: 33% vs. 13%, p = 0.073), stosując leczenie skojarzone GemT. Odpowiedź w grupie leczonej GemT wyniosła 4%.

Wszystkie pozostałe badania, znacznie niższej jakości, wskazują na konieczność bardzo ostrożnego wnioskowania odnośnie możliwych korzyści terapeutycznych związanych ze stosowaniem schematów z treosulfanem w czerniakach błony naczyniowej oka.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Irlandia), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: leukocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, zahamowanie czynności szpiku, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

Dane z dostępnych publikacji wskazują na zgodność wnioskowania odnośnie działań niepożądanych opisanych w CHPL. W odnalezionych badaniach klinicznych najczęściej podkreślane jest występowanie neutropenii i trombocytopenii, ale nie obserwowano zagrażającej życiu mielosupresji.

Odnaleziono również 2 informacje wskazujące na karcynogenne działanie treosulfanu (International Agency for Research on Cancer (IARC) oraz rządowa Kalifornijska Agencja Ochrony Środowiska). W monografii IARC wskazano iż u pacjentek leczonych treosulfanem na raka jajnika zaobserwowano istotną korelację pomiędzy skumułowaną dawką treosulfanu i ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych, umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego porównania treosulfanu z jakąkolwiek standardową inną opcją medyczną w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej.

Na podstawie dostępnych danych dotyczących kosztu substancji czynnej treosulfanu oszacowano koszt miesięcznej terapii substancją czynną 1 pacjenta, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej z gemcytabiną (dawkowanie przyjęto na podstawie badania Schmittel 2006). W zależności od ceny 1 g leku, który może wahać się od 198 zł do 472 zł (w zależności od kraju sprowadzenia leku oraz kursów walut) koszt miesięcznej terapii treosulfanem 1 pacjenta może wynosić 3,72 tys. - 8,86 tys. PLN, natomiast terapią skojarzoną (treosulfan+gemcytabina): 4,2 tys. PLN - 9,34 tys. PLN. Monoterapia dakarbazyną (miesięczne leczenie 1 pacjenta) wynosi 291,34 PLN – 495,28 PLN (w zależności od dawkowania).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ wydatki na finansowanie leczenia lekiem Ovastat (treosulfan) w rozpoznaniu czerniak błony naczyniowej oka (ICD-10: C69) w 2013 r. wyniosły 25 211,01 zl (2 zgody na chemioterapię niestandardową dotyczącą 2 pacjentów) a w 2014 r. wyniosły 14 081,40 zł (1 zgoda na chemioterapię niestandardową). Brak informacji o ilości sprowadzonych opakowań oraz czasie leczenia.

Miesięczny koszt terapii treosulfanem wynosi od 3,7 tys. PLN do 8,86 tys. PLN (w zależności od kraju sprowadzenia leku i kursu walut).

Zgodnie z opinią konsultanta krajowego pacjentów kwalifikujących się do terapii treosulfanem jest kilkunastu (całkowitą liczbę chorych można szacować na <30 rocznie). Przy przyjęciu średniego czasu trwania terapii 3 miesiące oraz średniego miesięcznego kosztu terapii 7101,35 PLN, leczenie jednego pacjenta wynosi 21,3 tys. PLN, natomiast 30 pacjentów – 640 tys. PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące terapii czerniaka błony naczyniowej oka, tj. Australia i Nowa Zelandia - Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand. Ocular and Periocular Melanoma: Supplementary Document, 2008; Belgia - Centre du Cancer, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain. Practice guidelines, 2013; American Cancer Society. Eye Cancer. (Melanoma and Lymphoma), 2013; National Cancer Institute, 2014. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie wymienia treosulfanu. Rekomendacje wskazują, że metody leczenia czerniaka błony naczyniowej są standardowe i obejmują chirurgię (resekcję nowotworu), radioterapę, brachyetarpię, usunięcie guza laserem. Leczeniem z wyboru pacjentów u których doszło do przerzutów (w 90% dotyczy to wyłącznie wątroby) jest chemioterapia oparta na lekach alkilujących takich jak dakarbazyna i fotemustyna. Leczenie to nie wydłuża przeżycia całkowitego. Wymagane są badania kliniczne w celu potwierdzenia skuteczności m.in. ipilimumabu w przedmiotowym wskazaniu. Czerniaki błony naczyniowej nie odpowiadają dobrze na leczenie chemioterapeutyczne – w przypadku konieczności jego stosowania wskazane jest odwołanie do wytycznych leczenia czerniaków skóry. Wytyczne wskazują, że wykorzystuje się m.in. takie substancje jak: dakarbazyna, temozolomid, paklitaksel, karmustyna, cisplatyna, karboplatyna, vinblastyna. Rekomendacja National Cancer Institute z 2014 roku podkreśla, iż w przypadku zaawansowanych czerniaków gałki ocznej brak jest efektywnego leczenia systemowego i pacjenci powinni być włączani do badań klinicznych.

Odnaleziono 4 pozycje wskazujące na możliwość stosowania treosulfanu w czerniaku błony naczyniowej oka. Odnalezione dokumenty zostały wydane przez: European Dermatology Forum, the European Association of Dermato-Oncology and the European Organization of Research and Treatment of Cancer, Gerbe 2012 (Rekomendacja Ekspercka); German Cancer Society and the German Dermatologic Society 2008 (Niemcy); Thames Valley Chemiothrapy Regiments Skin, 2013 oraz North West London Cancer Network 2012 (Wielka Brytania).

W wymienionych dokumentach stosowanie schematu gemcytabina + treosulfan wymieniane jest wśród metod leczenia czerniaka błony naczyniowej oka.

Nie odnaleziono natomiast żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania treosulfanu w omawianym wskazaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 17.07.2014 r. (znak: MZ-PLS-460-18906-3/AP/14), w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Treosulfan we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka (kod ICD 10: C69) jako świadczenia gwarantowanego, na podstawie art. 31c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 251/2014 z dnia 25 sierpnia 2014 r. w sprawie niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Treosulfan we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka (kod ICD 10: C69)" jako świadczenia gwarantowanego

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 251/2014 z dnia 25 sierpnia 2014 r. w sprawie niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Treosulfan we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka (kod ICD 10: C69)" jako świadczenia gwarantowanego
2. Raport nr: AOTM-BP-430-1/2014. TREOSULFAN we wskazaniu: leczenie czerniaka błony naczyniowej oka (kod ICD-10: C69). Ocena świadczenia opieki zdrowotnej.