



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Biuro Prezesa

**Treosulfan w rozpoznaniu
zakwalifikowanym do kodu
ICD-10: C 56 (nowotwór
złośliwy jajnika)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-BP-431-8/2014

Warszawa, marzec 2014 r.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	3
2. Problem decyzyjny	4
2.1. Problem zdrowotny.....	4
2.1.1. Nowotwór złośliwy jajnika (ICD10: C56).....	4
2.1.2. Opis świadczeń alternatywnych	8
2.1.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	9
2.2. Oceniana interwencja.....	9
2.2.1. Interwencja oceniana	9
2.2.2. Zagadnienia rejestracyjne	10
2.2.3. Ceny leku w innych krajach.....	14
2.2.4. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej.....	16
3. Opinie ekspertów.....	16
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	17
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	18
5. Analiza kliniczna	18
5.1. Metodologia analizy klinicznej.....	18
5.2. Wyniki analizy klinicznej.....	19
5.3. Bezpieczeństwo	25
6. Analiza ekonomiczna	26
6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	26
6.2. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych	26
7. Analiza wpływu na budżet	32
7.1. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	33
8. Podsumowanie	34
9. Piśmiennictwo.....	39
10. Załączniki.....	40

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	10.01.2014 MZ-PLD-460-19199-72/DJ/14
--	---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie terosulfanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD10: C56

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

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

Wnioskowana technologia medyczna:

treosulfan

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

treosulfan – nowotwór złośliwy jajnika (ICD10: C56)

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Treosulfan jest dostępny w Europie i USA, najczęściej jako lek o nazwie handlowej Ovastat lub Treosulfan firmy Medac.

Lek nie jest zarejestrowany w Polsce, nie jest również zarejestrowany w ramach procedury Centralnej przez EMA.

2. Problem decyzyjny

W korespondencji z dnia 10 stycznia 2014 roku pismem nr MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie treosulfanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwór złośliwy jajnika (ICD10: C56). Termin wydania rekomendacji prezesa upływa 31 marca 2014 roku.

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.)

W dn. 06.02.2014 r., pismem znak: AOTM-BP-431-8(2)/GOS/2014 wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań treosulfanu oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu. Do dnia zakończenia prac (21.03.2014 r.) nie otrzymano odpowiedzi.

Zwrócono się także do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej z prośbą o opinię w sprawie zasadności finansowania świadczenia obejmującego podanie terosulfanu we wnioskowanym wskazaniu. Konsultant krajowy w korespondencji wskazał nazwiska ekspertów, do których wrócono się o opinie w przedmiocie sprawy. Do dnia zakończenia prac (21.03.2014 r.) nie otrzymano odpowiedzi. Dodatkowo w dniu 17.03.2014 r. zwrócono się do droga mailową do prof. T.Pieńkowskiego z prośbą o oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia treosulfanem. W dniu 18.03.2014r. otrzymano odpowiedź zawierającą szacunkową liczbę pacjentów.

W toku prac, zwrócono się również drogą elektroniczną do przedstawicieli podmiotu odpowiedzialnego w Polsce, firmy Medac, o przekazanie posiadanych informacji dotyczącej statusu refundacyjnego leku treosulfan, dostępnych cen oraz udostępnienie publikacji dotyczących ocenianej technologii medycznej. Zgodnie z informacją przekazaną przez firmę Medac, w Polsce nigdy nie był składany wniosek o rejestrację ww. produktu. Firma Medac nie posiada i nie ma wiedzy o istnieniu analiz HTA dla ww. produktu.

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Nowotwór złośliwy jajnika (ICD10: C56)

Problem zdrowotny opracowano na podstawie publikacji: Red. J.Kornafel, R.Mądry. Nowotwory kobiecego układu płciowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. PUO 2011 r.

ICD 10: C56 – Nowotwór złośliwy jajnika

Ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika ma pochodzenie nabłonkowe (rak).

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- zespoły dziedzicznego raka jajnika i piersi oraz dziedzicznego raka jajnika;
- nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika);
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha) - wczesny niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, nieskuteczne stymulacje owulacji.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika zmniejszają: stosowanie antykoncepcji hormonalnej, okluzja jajowodów, wycięcie macicy i karmienie piersią.

Epidemiologia

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce znajdują się na 5. miejscu (około 3300 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2500) kobiet. Od około 15 lat występuje nieznaczny spadek zachorowalności (standaryzowany współczynnik zachorowalności — około 10,5/100 000) i spowolnienie wzrostu umieralności (standaryzowany współczynnik umieralności — około 7/100 000).

Najlepiej rokują chore w stopniu IA i IB, u których przy niskim stopniu złośliwości (G1 i G2) można oczekiwać 90 - 98 % przeżyć 5-letnich. W pozostałych wczesnych stopniach zaawansowania (I i II) odsetek ten wynosi 80 %. W III stopniu zaawansowania przy małej chorobie resztkowej po leczeniu chirurgicznym

(pozostawione ogniska nowotworu <1 cm) 5 lat przeżywa 30 - 50 % chorych. W przypadku „przetrwalej” masywnej choroby oraz w stopniu IV, przeżycia 5 letnie nie przekraczają 10 %¹.

Diagnostyka

Obecnie nie mają zastosowania przesiewowe badania w kierunku raka jajnika, co dotyczy również chorych pozostających pod kontrolą ze względu na rozpoznaną mutację w genach BRCA. Nadal wykrycie raka jajnika we wczesnych postaciach dotyczy niewielkiego odsetka kobiet (20–30%). W pozostałej grupie (około 70%) nowotwór rozpoznaje się w wyższych stopniach zaawansowania (III i IV).

Tabela 1 Stopnie zaawansowania nowotworów jajnika według FIGO (1988 r.)

Stopień	Charakterystyka
I	Nowotwór ograniczony do jajników
IA	Zajęcie jednego jajnika, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IB	Zajęcie obu jajników, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IC	Zajęcie torebki, pęknięcie torebki, wodobrzusze lub obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych
II	Nowotwór jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy
IIA	Zajęcie macicy lub jajowodów
IIB	Zajęcie innych narządów miednicy (pęcherz moczowy, odbytnica lub pochwa)
IIC	Dodatkowo obecność komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach otrzewnowych
III	Obecność nowotworu w jamie brzusznej lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych
IIIA	Mikroskopowe ogniska nowotworu w jamie brzusznej poza miednicą
IIIB	Ogniska o średnicy 2 cm
IIIC	Ogniska o średnicy > 2 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych
IV	Przerzuty odległe
IVA	Do wątroby
IVB	Do narządów odległych

Rozpoznanie

W raku jajnika nie ma objawów patognomicznych, ale u większości chorych ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne. We wczesnych stopniach zaawansowania stwierdza się obecność guza w przydatkach. U chorych z zaawansowanym nowotworem — oprócz obecności guza w przydatku/ach — występuje płyn w jamie otrzewnej brzusznej i/lub opłucnej, a także stwierdza się podwyższone stężenie antygenu CA125 (u ok. 70% chorych). U części chorych jajniki

¹ <http://tinyurl.com/npeg9zj> dostęp: 11.03.2014 r.

mogą być prawidłowej wielkości lub jedynie nieznacznie powiększone, mimo rozsiewu raka w jamie brzusznej.

Diagnostyka przedoperacyjna obejmuje następujące badania:

- podmiotowe i przedmiotowe;
- ginekologiczne per vaginam i per rectum wraz z badaniem przy użyciu wzierników pochwowych;
- USG przezpochwowe i jamy brzusznej;
- podstawowe badania krwi i moczu;
- stężenia antygenów surowiczych (CA125, CA15.3, CA19.9 oraz CEA);
- RTG lub KT klatki piersiowej;
- KT miednicy i jamy brzusznej.

W określonych sytuacjach (głównie w przypadku diagnostyki różnicowej z guzami przerzutowymi) zastosowanie mają gastroscopia, kolonoskopia oraz mammografia. Diagnozę raka jajnika stawia się na podstawie patomorfologicznej oceny materiału uzyskanego w trakcie pierwotnego zabiegu operacyjnego. W wyjątkowych sytuacjach jest możliwe ustalenie rozpoznania na podstawie materiału uzyskanego drogą biopsji płynu z jamy otrzewnej lub opłucnej, węzłów chłonnych lub przerzutu w wątrobie.

Przeprowadza się ocenę patomorfologiczną w celu lepszego dobrania terapii. Raki jajnika dzielą się na surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, Brennera, mieszane i niezróżnicowane. W każdym przypadku należy dążyć do określenia zróżnicowania histologicznego (G1, G2 lub G3).

Leczenie

Podstawą leczenia pierwotnego jest postępowanie skojarzone, które obejmuje terapię chirurgiczną oraz CTH.

Leczenie chirurgiczne

Cele leczenia chirurgicznego obejmują: potwierdzenie rozpoznania raka jajnika, określenie stopnia zaawansowania oraz maksymalną cytoredukcję nowotworu.

W niskich stopniach zaawansowania (I–IIA) leczenie chirurgiczne obejmuje:

- obustronne usunięcie przydatków;
- całkowite wycięcie macicy;
- wycięcie sieci większej;
- pobranie płynu i popłuczyn do badania cytologicznego;
- pobranie rozmazów oraz losowe pobranie wycinków z otrzewnej;
- wykonanie limfadenektomii miednicznej i aortalnej.

W przypadku nowotworu o wyższym stopniu zaawansowania (IIB–IV) celem zabiegu jest optymalna cytoredukcja (zgodnie z obecną definicją: pozostawienie zmian < 1 cm). Należy dążyć do usunięcia wszystkich widocznych zmian nowotworowych. W przypadku braku całkowitej cytoredukcji należy rozważyć po 3 cyklach CTH operację odroczoną (interval debulking surgery/interval cytoreductive surgery), a następnie kontynuować CTH (ogółem 6 cykli).

Chemioterapia pierwszej linii

Leczenie pierwszej linii składa się z 6 cykli CTH z zastosowaniem pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i taksoidu (paklitaksel) podawanych co 21 dni. Obie pochodne platyny w skojarzeniu z paklitaksellem cechują się identyczną skutecznością. Za stosowaniem karboplatyny przemawia lepsza tolerancja oraz wygoda podawania. Standardowym schematem CTH jest paklitaksel w dawce 175 mg/m² i karboplatyna w dawce według AUC 5–7. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel jest wskazaniem do stosowania schematów dwulekowych z docetaksellem. Leczenie dootrzewnowe w skojarzeniu z systemowym jest wskazane jedynie u chorych z pozostawionymi po cytoredukcji zmianami < 1 cm. Inną opcją jest CTH z paklitaksellem podawanym co 7 dni w dawce 80 mg/m² (tab. 10).

Tabela 2 Opcje chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania (PUO)

FIGO			Rodzaj chemioterapii
I	A/B	G1	Obserwacja
	A/B	G2	Paklitaksel 175 mg/m ² i.v. (wlew 3-godzinny) dzień 1. + karboplatyna AUC 5–7 i.v. (wlew 1-godzinny) dzień 1., co 21 dni
	A/B	G3	
	C		

FIGO		Rodzaj chemioterapii
II-IV		Paklitaksel 175 mg/m ² i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni lub Paklitaksel 135 mg/m ² i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75–100 mg/m ² i.p. w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m ² i.p. w dniu 8.** lub Paklitaksel 80 mg/m ² i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., 8. i 15. + karboplatyna AUC 6 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni lub Docetaksel 60–75 mg/m ² i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna i.v. AUC 5–6 (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni

W przypadku gdy nie ma możliwości pierwotnego wycięcia, możliwe jest stosowanie wstępnej CTH (paklitaksel i karboplatyna w standardowych dawkach). Do leczenia można kwalifikować chore z histologicznym lub cytologicznym potwierdzeniem raka jajnika, obecnością guza w przydatkach oraz stosunkiem CA125 do CEA 25:1.

Obserwacja po leczeniu

Po zakończeniu CTH pierwszej linii należy przeprowadzić ocenę wyników leczenia. Chore, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną, powinny podlegać kontroli. Badania kontrolne powinno się wykonywać co 3 miesiące do 3 lat, a następnie co 6 miesięcy do 5 lat i później co 12 miesięcy. Badanie kontrolne powinno obejmować wywiad oraz badanie kliniczne (badania obrazowe wykonuje się jedynie w przypadku podejrzenia wznowy). Dyskusyjne jest oznaczanie markera CA125 w trakcie obserwacji (rozpoczynanie CTH drugiej linii jedynie w sytuacji wzrostu CA125 nie wydłuża czasu przeżycia, pogarsza natomiast jego jakość).

Leczenie nawrotów

W przypadku reemisji zasadniczą metodą leczenia jest paliatywna CTH, ale w określonych przypadkach należy rozważyć terapię chirurgiczną

Chemioterapia II linii

Kryterium doboru II linii CTH jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. Efekt leczenia pierwszego rzutu i czas, jaki upłynął od zakończenia I linii leczenia, wyznacza kategorie chorych:

- platynoniewrażliwość — progresja nowotworu podczas I linii leczenia;
- platynooporność — nawrót do 6 miesięcy od zakończenia I linii leczenia;
- częściowa platynowrażliwość — nawrót w okresie 6–12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia;
- platynowrażliwość — nawrót po 12 miesiącach od zakończenia pierwszej linii leczenia.

U chorych z pierwotną niewrażliwością oraz platynoopornością nie wykazano większej skuteczności CTH wielolekowej wobec monoterapii i zaleca się udział tej grupy pacjentek w badaniach klinicznych oceniających nowe metody leczenia lub jednorazową CTH. W leczeniu nawrotów platynowrażliwych optymalna jest reindukcja z wykorzystaniem wielolekowych schematów zawierających pochodną platyny (wybór schematu powinien odnosić się do spodziewanej toksyczności leczenia). Odpowiedź na CTH drugiej linii należy monitorować przy wykorzystaniu markera CA125 i badań obrazowych (wykonywanych z częstością co 2 cykle). Brak odpowiedzi na dwie linie leczenia jest wskazaniem do odstąpienia od CTH. Istotny wpływ na czas przeżycia mają jedynie doszczętne resekcje.

Tabela 3 Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii

Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny	Chemioterapia
Pierwotna niewrażliwość (refractory) Platynooporne (resistance)	Udział w badaniach klinicznych Liposomalna doksorubicyna Topotekan Gemcytabina Paklitaksel w rytmie co 7 dni
Częściowo wrażliwe na platynę Wrażliwe na platynę	Paklitaksel + karboplatyna Gemcytabina + karboplatyna Liposomalna doksorubicyna + karboplatyna Karboplatyna w monoterapii

Leczenie nawrotów raka jajnika – szczegółowy schemat postępowania [1]

U chorych platynowrażliwych w dobrym stanie ogólnym, wydolnych hematologicznie, należy rozważyć chemioterapię dwulekową. W grupie pacjentek platynoopornych nie wykazano przewagi chemioterapii wielolekowej nad monoterapią. Dobór konkretnych leków zależy od czasu do nawrotu choroby, stanu ogólnego pacjentki, działań niepożądanych występujących w czasie wcześniejszego leczenia i przetrwałych powikłań, chorób współistniejących, spodziewanego efektu leczenia i jego toksyczności oraz od oczekiwań chorej i kosztów. Zawsze należy rozważyć możliwość włączenia pacjentki do badania klinicznego. W tabeli poniżej przedstawiono zasady doboru leków cytostaticznych zarejestrowanych w Polsce w zależności od czasu do nawrotu.

Tabela 4 Dobór cytostatyków w zależności od czasu do nawrotu [1]

Tabela 8. Dobór cytostatyków w zależności od czasu do nawrotu (leki zarejestrowane w Polsce)		
< 6 miesięcy	6–12 miesięcy	> 12 miesięcy
Liposomalna pegylowana doksorubicyna 50 mg/m ² <i>i.v.</i> co 4 tyg.	Liposomalna pegylowana doksorubicyna 30 mg/m ² + karboplatyna wg AUC = 5 <i>i.v.</i> co 4 tyg.	Paklitaksel 175 mg/m ² /3 h + karboplatyna wg AUC = 5–6 <i>i.v.</i> co 3 tyg.
Paklitaksel 80 mg/m ² /1 h <i>i.v.</i> co 7 dni	Gemcytabina 1000–1250 mg/m ² dzień 1. i 8. + karboplatyna wg AUC = 5–6 lub cisplatyna 75 mg/m ² dzień 1. <i>i.v.</i> co 3 tyg.	Paklitaksel 135 mg/m ² /24 h dzień 1. + cisplatyna 75 mg/m ² dzień 2. <i>i.v.</i> co 3 tyg.
Topotekan 1,5 mg/m ² /d. dzień 1.–5. <i>i.v.</i> lub 2,3 mg/m ² /d. dzień 1.–5. <i>p.o.</i> co 3 tyg.	Karboplatyna wg AUC = 5–7,5 lub cisplatyna 75 mg/m ² dzień 1. <i>i.v.</i> co 3 tyg.	Gemcytabina 1000–1250 mg/m ² dzień 1. i 8. + karboplatyna wg AUC = 5–6 lub cisplatyna 75 mg/m ² dzień 1. <i>i.v.</i> co 3 tyg.
Gemcytabina 1250 mg/m ² /d. dzień 1. i 8. <i>i.v.</i> co 3 tyg. lub 800 mg/m ² dzień 1., 8. i 15. <i>i.v.</i> co 4 tyg.	Przy nadwrażliwości na analogi platyny — jak u chorych platynoopornych	Karboplatyna wg AUC = 5–7,5 lub cisplatyna 75 mg/m ² <i>i.v.</i> co 3 tyg.
Etopozyd 50 mg/m ² /d. dzień 10.–14. co 3–4 tyg. <i>p.o.</i>		Przy nadwrażliwości na analogi platyny — jak u chorych platynoopornych

W przypadku przeciwwskazań do stosowania paklitakselu (nadwrażliwość, nasilona neuropatia) można go zastąpić docetakselem (75 mg/m²/1 h *i.v.* co 3 tyg.).

Leczenie każdego pierwotnego raka jajnika według obowiązujących standardów jest takie samo i polega na przeprowadzeniu optymalnej operacji cytoredukcyjnej i następnie podawaniu pięciu lub sześciu cykli chemioterapii opartej o platynę i paklitaksel [2, 3].

U większości chorych leczonych w ten sposób, niezależnie od zaawansowania choroby, uzyskuje się remisję. W stopniu FIGO I nawroty obserwuje się rzadko (10%), częściej w FIGO II (30%) i bardzo często w stopniu III i IV (85%) [3, 4]. Biorąc pod uwagę wszystkie chore, niezależnie od stopnia zaawansowania, 62% kobiet po pierwotnej terapii manifestuje nawrót choroby [3, 5].

Pacjentka, u której nastąpiła progresja podczas dwóch kolejno stosowanych schematów chemioterapii bez wyraźnych oznak poprawy klinicznej, ma znikome szanse na uzyskanie poprawy w trakcie jakiegokolwiek dalszego leczenia cytostatykami. Takim chorym najlepiej zaproponować udział w badaniu klinicznym lub leczenie objawowe [1].

2.1.2. Opis świadczeń alternatywnych

We wskazaniu C56 w ramach aktualnie obowiązującego OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (załącznik C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii) refundowane są następujące technologie lekowe:

Tabela 5. Leki refundowane w ramach chemioterapii, w przedmiotowym wskazaniu.

Wskazanie	Substancje refundowane w przedmiotowym wskazaniu
C56- NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JAJNIKA	BLEOMYCINI SULPHAS, CARBOPLATINUM, CHLORAMBUCILUM, CISPLATINUM, CYKLOPHOSPHAMIDUM, DACARBAZINUM, DOCETAXELUM, DOXORUBICINUM, DOXORUBICINUM LIPOSOMANUM PEGYLATUM, EPIRUBICINUM, ETOPOSIDUM, FLUOROURACILUM, GEMCYTABINUM, IFOSFAMIDUM, IRINOTECANUM, MELPHALANUM, METHOTREXATUM, PACLITAXELUM, TAMOXIFENUM, THIOTEPUM, TOPOTECANUM doustnie, TOPOTECANUM wstrzyknięcie, VINBLASTINUM, VINCRISTINUM, VINORELBINUM

Finansowany jest również program lekowy Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab.

2.1.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczba zachorowań w podziale na kody: rozpoznanie C56

Rok	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
C56	3355	3291	3214	3280	3474	3587	3527

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/krn/> dostęp 04.03.2014)

Leczenie każdego pierwotnego raka jajnika według obowiązujących standardów jest takie samo i polega na przeprowadzeniu optymalnej operacji cytoredukcyjnej i następnie podawaniu pięciu lub sześciu cykli chemioterapii opartej o platynę i paklitaksel [2, 3].

U większości chorych leczonych wg obowiązujących standardów, niezależnie od zaawansowania choroby, uzyskuje się remisję. Biorąc pod uwagę wszystkie chore, niezależnie od stopnia zaawansowania, 62% kobiet po pierwotnej terapii manifestuje nawrót choroby [3, 5]. Przyjmując roczne zachorowania na poziomie 3 500 pacjentek u 2170 dojdzie do nawrotu choroby.

Wg opinii eksperta klinicznego, prof. Pieńkowskiego (otrzymaną mailem w dn. 18.03.2014 r.) „rocznie liczba chorych na raka jajnika potencjalnie mających wskazania do leczenia treosulfanem wynosi około 250-300”

2.2. Oceniana interwencja

2.2.1. Interwencja oceniana

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 [6]. Synteza leku została dokonana w 1961 r. Około 30% treosulfanu ulega wydaleniu przez nerki w postaci niezmienionej, z czego 90% w ciągu pierwszych 6 godzin od infuzji [6, 7].

Treosulfan jest od wielu lat zarejestrowany w kilku krajach europejskich i stosowany w mono- lub polichemioterapii zaawansowanych postaci raka jajnika [6, 7]. W badaniach wykazano, że lek ten wykazuje aktywność przeciwko wielu innym nowotworom występującym u chorych dorosłych (rak piersi, rak płuca, rak nerki) [6, 8-10]. Udowodniono skuteczność treosulfanu również w wielu chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego oraz nowotworowych guzach litych występujących u dzieci [6, 11, 12].

Treosulfan może być stosowany w grupie starszych chorych, ale konieczne jest monitorowanie morfologii krwi oraz parametrów nerkowych ze względu na ryzyko neutropenii, a także nerkową eliminację leku [6]. Przeciwwskazania do stosowania treosulfanu obejmują nadwrażliwość na lek oraz ciężką, długotrwałą mielosupresję. W związku z kumulacyjną toksycznością hematologiczną zaleca się częstszą kontrolę morfologii krwi już od trzeciego cyklu leczenia, zwłaszcza w grupie chorych leczonych uprzednio lekami mielosupresyjnymi lub obecnie w skojarzeniu treosulfanu z innymi lekami cytostatycznymi [6]. Lek jest szczególnie bezpieczny w grupie pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami wątroby, gdyż nie podlega metabolizmowi wątrobowemu [6, 13].

Może być rozważaną opcją terapeutyczną jako pierwsza linia leczenia u starszych chorych z gorszym stanem sprawności, z zaawansowanym rakiem jajnika w sytuacji, gdy istnieją przeciwwskazania do podania pochodnych platyny [6].

2.2.2. Zagadnienia rejestracyjne

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez podmiot odpowiedzialny, produkt leczniczy Treosulfan jest zarejestrowany w następujących krajach: Niemcy, Dania, Wielka Brytania, Holandia, Irlandia, Rosja, Ukraina, Białoruś. Najwcześniejsza rejestracja miała miejsce w 1973 r. (Dania). Ostatnia – Białoruś 2010 r. W USA lek został zastrawiony w 1994 r. oraz uzyskał status leku sierociego. Brak informacji o aktualnym statusie leku w USA².

Treosulfan jest dostępny w postaci kapsułek 250 mg oraz proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji (1000 mg, 5000 mg).

Treosulfan jest od wielu lat zarejestrowany w kilku krajach europejskich i stosowany w mono- lub polichemioterapii zaawansowanych postaci raka jajnika [6]. W Polsce nigdy nie był składany wniosek o rejestrację ww. produktu.

Charakterystyka Produktu z Irlandii i Wielkiej Brytanii wskazuje szerokie zastosowanie „leczenie raka jajnika”, włączając oporne leczenie na standardową terapię [6]

Zgodnie z informacją dostępną na stronie www.medicines.org.uk, treosulfan jest zarejestrowany „do leczenia wszystkich rodzajów nowotworów jajnika, zarówno jako terapia uzupełniająca do operacji jak również w leczeniu paliatywnym. Niekontrolowane badania wskazują na aktywność leku w szerokim zakresie nowotworów. Ze względu na brak oporności krzyżowej pomiędzy treosulfanem i innymi środkami cytotoksycznymi, treosulfan może być użyteczny we wszystkich nowotworach opornych na terapię konwencjonalną. Treosulfan jest używany w schematach skojarzonych, w połączeniu z winkrystyną, metotreksatem, 5-FU i prokarbazyną” [14, 15].

W terapii konwencjonalnej chore otrzymują jednorazowo 3-8 g/m² co 1-4 tygodnie lub całkowitą dawkę 21-28 g p.o. przez pierwsze 8 tygodni leczenia. [14, 15].

² Źródło: www.fda.gov.pl (dostęp:05.03.14r.)

Wskazania zarejestrowane

Lek jest zarejestrowany w leczeniu raka jajnika (różne postaci choroby- zgodnie z niżej przedstawioną tabelą)

Tabela 7. Worldwide Marketing Approval Status Treosulfan

Date of First Authorisation	Approved Name	Approved Strength	Approved Route of Administration	Indication(s)	Approved Dose(s)	Country
Jan 6, 1981	Ovostat 250 mg Hartkapseln	250 mg	Capsule, hard	Palliative treatment of epithelial ovarian cancer of FIGO grades II-IV	400 - 600 mg Treosulfan/m ² body surface area	Germany
Jan 22, 1991	Ovostat 1000 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusions-lösung	1000 mg	Powder for solution for infusion	Palliative treatment of epithelial ovarian cancer of FIGO grades II-IV	8 g Treosulfan/m ² body surface area	Germany
Jan 22, 1991	Ovostat 5000 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusions- lösung	5000 mg	Powder for solution for infusion	Palliative treatment of epithelial ovarian cancer of FIGO grades II-IV	8 g Treosulfan/m ² body surface area	Germany
Jun 1, 1973 Jul 24, 1998 (Renewal)	Treosulfan "medac", kapsler 250 mg	250 mg	Capsules, hard	Certain malignant disorders, especially ovarian cancer	The doctor will fix the exact dose	Denmark
Dec 13, 1990	Treosulfan "medac", infusionssubstans 1 g Treosulfan	1 g	Powder for solution or infusion	Some malignant disorders, especially ovarian cancer	Is given as an intravenous injection in a dose which is fixed by a doctor	Denmark
Dec 13, 1990	Treosulfan "medac", 5 g Pulver til infusionsvaeske, Oplosning	5 g	Powder for solution for injection or infusion	Some malignant disorders, especially ovarian cancer	Is given as an intravenous injection in a dose which is fixed by a doctor	Denmark
Jan 20, 1992 Jan 16, 1998 (Renewal)	Treosulfan Capsules 250 mg	250 mg	Capsule hard	For the treatment of all types of ovarian cancer	The doctor will fix the exact dose	United Kingdom

Treosulfan w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C56

Jan 20, 1992 Apr 15, 2007 (Renewal)	Treosulfan Injection	Vials containing 1 g or 5 g Treosulfan	Powder for solution for injection or infusion	For the treatment of all types of ovarian cancer	Doses up to 1.5 g/m ² (into abdomen) or 3 g/m ² (into vein) will be given as an injection. Larger doses will be administered as a drip given into a vein (intravenous infusion) at a rate of 3 g/m ² every 5 - 10 minutes	United Kingdom
Mar 24, 1992	Treosulfan Powder for solution for injection or infusion 5 g	5 g	Powder for solution for injection or infusion	For the treatment of all types of ovarian cancer	Doses of up to 1.5 g/m (into abdomen) or 3 g/m (into vein) will be given as an injection. Larger doses will be administered as a drip given into a vein (intravenous infusion) at a rate of 3 g/m ² every 5-10 minutes	Ireland
May 14, 1993	Treosulfan 1000 medac	1000 mg	Powder for solution for Infusion	Palliative treatment of epithelial ovarian carcinoma FIGO stage II-IV	Is given as an intravenous injection at a dose that is fixed by a doctor	Netherlands
May 14, 1993	Treosulfan 5000 medac	5000 mg	Powder for solution for infusion	Palliative treatment of epithelial ovarian carcinoma FIGO stage II-IV	Is given as an intravenous injection at a dose that is fixed by a doctor	Netherlands

Treosulfan w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C56

Sept 25, 2008	Treosulfan medac	1000 mg	i.v.	Treosulfan 1000 mg (5000 mg) is indicated either alone (monotherapy) or in combination with other antineoplastic substances for palliative treatment of epithelial ovarian cancer of FIGO grades II-IV. A monotherapy with Treosulfan is indicated if a contraindication against Cisplatin exists. In all other cases, Treosulfan should be combined with Cisplatin	1 x 5 vials	Russia
Dec 12, 2008	Treosulfan medac 1 g Treosulfan medac 5 g	1000 mg 5000 mg	i.v.	Treosulfan 1000 mg (5000 mg) is indicated either alone (mono-therapy) or in combination with other antineo-plastic substances for palliative treatment of epithelial ovarian cancer of FIGO grades II-IV. A monotherapy with Treosulfan is indicated if a contraindication against Cisplatin exists. In all other cases, Treosulfan should be combined with Cisplatin	1 x 1 (5) vial(s)	Ukraine
Feb 25, 2010	Treosulfan medac 1 g	1000 mg	i.v	Treosulfan 1000 mg (5000 mg) is indicated either alone (mono-therapy) or in combination with other antineo-plastic substances for palliative treatment of epithelial ovarian cancer of FIGO grades II-IV. A monotherapy with Treosulfan is indicated if a contraindication against Cisplatin exists. In all other cases, Treosulfan should be combined with Cisplatin	1 x 5 vials	Belarus

Źródło: materiały przekazane przez podmiot odpowiedzialny (05.12.2013r.)

2.2.3. Ceny leku w innych krajach

Z uwagi na brak rejestracji leku w Polsce i sprowadzanie go w ramach importu docelowego, treosulfan nie ma ustalonej ceny.

Z uwagi na brak danych z NFZ, AOTM nie posiada również informacji po jakiej cenie lek był sprowadzany do Polski.

Wycena leku była zawarta w nieobowiązującym już załączniku 1t do Zarządzenia Nr 61/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii: *procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Treosulfanum) - 100 mg* została wyceniona na 0,7266 pkt, co daje 37,7832 zł (pkt=52 zł) za 100 mg (377,832 zł za 1 g leku). Aktualnie obowiązujące zarządzenie Prezesa nie uwzględnia ww. substancji³.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez podmiot odpowiedzialny (31.01.2014 r.) ceny netto leku w Niemczech kształtują się następująco:

- Ovastat/Treosulfan medac – kapsułki, 250 mg, op. po 50 sztuk – 765 EUR;
- Ovastat/Treosulfan medac – kapsułki, 250 mg, op. po 100 sztuk – 1470 EUR;
- Ovastat/Treosulfan medac – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 mg, op. po 1 fiole – 94,34 EUR;
- Ovastat/Treosulfan medac – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 5000 mg, op. po 1 fiole – 518,95 EUR.

W wyniku przeszukiwania dokonanego w AOTM odnaleziono informację dotyczącą cen ocenianej substancji czynnej w Wielkiej Brytanii oraz Danii (data wyszukiwania: 19.03.2014r.).

Wielka Brytania, British National Formulary (BNF), marzec 2014

Capsules, treosulfan 250 mg, net price 100-cap pack = £565.54.

Injection, powder for reconstitution, treosulfan, net price 1 g = £39.44; 5 g = £152.41 (both in infusion bottle with transfer needle)

The screenshot shows the NICE website interface. At the top, it says 'NICE National Institute for Health and Care Excellence'. Below that is a search bar with the URL 'http://www.evidence.nhs.uk/formulary/bnf/current/8-malignant-disease-and-immunosu'. There are navigation tabs for 'Chapters', 'Monographs', 'Interactions', and 'Preparations'. A search bar contains 'Treosulfan'. Below the search results, it shows 'Treosulfan (Medac) (PoM)'. Underneath, it lists 'Capsules, treosulfan 250 mg, net price 100-cap pack = £565.54, Label: 25' and 'Injection, powder for reconstitution, treosulfan, net price 1 g = £39.44; 5 g = £152.41 (both in infusion bottle with transfer needle)'. At the bottom, there are links for 'About Evidence Services', 'Clinical Knowledge Summaries', 'A-Z of Topics', and 'Subscribe to our evidence awareness bulletins and access Evidence Updates'.

³ <http://tinyurl.com/nbegmu8> dostęp: 19.03.2014 r.

⁴ <https://www.evidence.nhs.uk/medicine/treosulfan> dostęp: 19.03.2014 r.

Dania, Duńska Agencja Leków⁵

Tabela 8. Ceny leku w Danii (wliczając VAT i podatki)

opakowanie			cena za dawkę	cena za Opakowanie (DKK)	kurs DKK	cena PLN
Treosulfan "Medac"	250 mg	50 stk. kapsler, hårde	23,54	1177	0,5635	663,2395
93096						
Treosulfan "Medac"	250 mg	100 stk. kapsler, hårde	21,85	2185,3	0,5635	1231,417
93104						
Treosulfan "Medac"	1 g	1 htgl. pulv.t.inf.væske,opl	632,55	632,55	0,5635	356,4419
93112						
Treosulfan "Medac"	5 g	1 htgl. pulv.t.inf.væske,opl	2566,45	2566,45	0,5635	1446,195
93070						

Zestawienie cen

Tabela 9. Zestawienie cen (w PLN)

postać	Niemcy: cena PLN	UK: cena PLN	Dania: cena PLN	Wycena NFZ (61/2012/DGL)
Ovastat/Treosulfan medac – kapsułki, 250 mg, op. po 50 sztuk	3823,47		663,2395	
Ovastat/Treosulfan medac – kapsułki, 250 mg, op. po 100 sztuk	7347,06	2839,0108	1231,417	
Ovastat/Treosulfan medac – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 mg, op. po 1 fiolce	471,51132	197,9888	356,4419	377,832
Ovastat/Treosulfan medac – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 5000 mg, op. po 1 fiolce	2593,7121	765,0982	1446,195	

kurs EUR=4,2; DKK=0,5635. £=5,02. ceny Cetto w Niemczech uzupełniono o dodanie VAT(19%). W UK VAT na produkty lecznicze wynosi 0%⁶.

Z przedstawionych informacji wynika, że jest bardzo duża rozbieżność między cenami w poszczególnych krajach. Cena netto 1 g treosulfanu wskazana w wycenie NFZ jest znacznie wyższa niż cena leku w Wielkiej Brytanii. W UK cena jest znacznie niższa (2-3x) niż w Niemczech i Danii (198 zł vs 471 i 356 zł);

⁵ <http://www.medicinpriser.dk/default.aspx>

⁶ http://www.efpia.eu/uploads/Figures_Key_Data_2013.pdf

2.2.4. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej

Tabela 10. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące przedmiotowych technologii

treosulfan	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 264/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>	<p>Rekomendacja nr 181/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie treosulfanu w rozpoznaniach określonych kodem ICD-10: C69 i C69.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p>
<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, dla których wydano zgody na finansowanie 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.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, dla których wydano zgody na finansowanie 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.</p>

3. Opinie ekspertów

Nie otrzymano jakichkolwiek opinii od żadnego z ekspertów, do których zwrócono się z prośbą o uzasadnienie finansowania przedmiotowej technologii lekowej ze środków publicznych.

Na prośbę AOTM o pomoc w określeniu populacji chorych na raka jajnika, opornych na terapię platyną oraz topotecanem (jak również pozostałym standardowo dostępnym leczeniem w Polsce), która kwalifikowałaby się do terapii treosulfanem, skierowaną drogą mailową w dn. 18.03.2014 r. do prof. T. Pieńkowskiego, uzyskano odpowiedź. Profesor wskazał, że „rocznie liczba chorych na raka jajnika potencjalnie mających wskazania do leczenia treosulfanem wynosi około 250-300.”

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Nie odnaleziono pełnotekstowych rekomendacji klinicznych dotyczących ocenianej technologii medycznej. Odnaleziono informacje zawarte w receptariuszach szpitalnych i wytycznych stosowania treosulfanu przez brytyjskie TRUSTY NHS.

Tabela 11. Wytyczne stosowania treosulfanu, NHS

Avon, Somerset and Wiltshire, NHS 2012 r.	<div style="text-align: right; margin-bottom: 5px;"> Avon, Somerset and Wiltshire Cancer Services </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="5" style="text-align: left; padding: 2px;">Regimen : Treosulfan (oral)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="width: 20%; padding: 2px;">Indication</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;">Palliative therapy for advanced ovarian or primary peritoneal cancer.</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Regimen details</td> <td style="padding: 2px;">Day</td> <td style="padding: 2px;">Drug</td> <td style="padding: 2px;">Dose</td> <td style="padding: 2px;">Route</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 2px;">1 to 7</td> <td style="padding: 2px;">Treosulfan</td> <td style="padding: 2px;">500mg TDS*</td> <td style="padding: 2px;">PO</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="4" style="padding: 2px;"> *dose may be reduced to 5 days and/or BD in elderly or poor performance status patients. If there is no evidence of haematological toxicity after Cycle 1, consider increasing to 500mg QDS for one week for the second and subsequent courses. </td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Administration</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;"> Treosulfan should be swallowed whole with a glass of water. Stomatitis may occur if patients chew the capsules. If vomiting occurs after the dose is administered, a replacement dose should not be administered. Patients should drink plenty of fluids during the treatment course to reduce the risk of developing haemorrhagic cystitis. Treosulfan is available as 250mg capsules. </td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Frequency</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;">Every 28 days Usual maximum of 6 cycles</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Extravasation</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;">N/A</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Premedication</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;">None</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Emetogenicity</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;">This regimen has low emetogenic potential – refer to local protocol</td> </tr> </tbody> </table>	Regimen : Treosulfan (oral)					Indication	Palliative therapy for advanced ovarian or primary peritoneal cancer.				Regimen details	Day	Drug	Dose	Route		1 to 7	Treosulfan	500mg TDS*	PO		*dose may be reduced to 5 days and/or BD in elderly or poor performance status patients. If there is no evidence of haematological toxicity after Cycle 1, consider increasing to 500mg QDS for one week for the second and subsequent courses.				Administration	Treosulfan should be swallowed whole with a glass of water. Stomatitis may occur if patients chew the capsules. If vomiting occurs after the dose is administered, a replacement dose should not be administered. Patients should drink plenty of fluids during the treatment course to reduce the risk of developing haemorrhagic cystitis. Treosulfan is available as 250mg capsules.				Frequency	Every 28 days Usual maximum of 6 cycles				Extravasation	N/A				Premedication	None				Emetogenicity	This regimen has low emetogenic potential – refer to local protocol			
Regimen : Treosulfan (oral)																																																			
Indication	Palliative therapy for advanced ovarian or primary peritoneal cancer.																																																		
Regimen details	Day	Drug	Dose	Route																																															
	1 to 7	Treosulfan	500mg TDS*	PO																																															
	*dose may be reduced to 5 days and/or BD in elderly or poor performance status patients. If there is no evidence of haematological toxicity after Cycle 1, consider increasing to 500mg QDS for one week for the second and subsequent courses.																																																		
Administration	Treosulfan should be swallowed whole with a glass of water. Stomatitis may occur if patients chew the capsules. If vomiting occurs after the dose is administered, a replacement dose should not be administered. Patients should drink plenty of fluids during the treatment course to reduce the risk of developing haemorrhagic cystitis. Treosulfan is available as 250mg capsules.																																																		
Frequency	Every 28 days Usual maximum of 6 cycles																																																		
Extravasation	N/A																																																		
Premedication	None																																																		
Emetogenicity	This regimen has low emetogenic potential – refer to local protocol																																																		
Lancaster and South Cumbria Cancer Network, NHS 2012 Receptariusz szpitalny	<p>Drug regimen Treosulfan & gemcitabine</p> <p>Indications for use Ovarian cancer, primary peritoneal cancer or fallopian tube cancer 2nd or 3rd line therapy in those patients who have previously received paclitaxel +/- carboplatin and have relapsed within 6 months . Metastatic breast cancer</p> <p>Regimen DRUG</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 60%;">Treosulphan 6g/m²</td> <td style="width: 40%; text-align: right;">1 hour</td> </tr> <tr> <td>Gemcitabine 1000mg/m²</td> <td style="text-align: right;">250ml N/Saline 30 mins</td> </tr> </table> <p>Regimen to be repeated every 21 days for 6 cycles</p>	Treosulphan 6g/m ²	1 hour	Gemcitabine 1000mg/m ²	250ml N/Saline 30 mins																																														
Treosulphan 6g/m ²	1 hour																																																		
Gemcitabine 1000mg/m ²	250ml N/Saline 30 mins																																																		
Greater Manchester and Cheshire Cancer Network by the Network Oncology Pharmacy Group, 2008 . Pharmacy Guidelines for the safe use of oral anti-cancer medicines	<p>Treosulfan:</p> <p>Regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ovarian cancer: 250mg bd for 5 days on Monday to Friday of each week. Continued until disease progression. Dose may be reduced heavily pre-treated patients 																																																		
Ipswich Hospital NHS Trust (Marzec 2013) Receptariusz szpitalny	Lek jest wymieniony wśród stosowanych cytosatyków																																																		
Sandwell and West Birmingham Hospitals NHS Trust (Marzec	Lek jest wymieniony wśród stosowanych cytosatyków																																																		

2013) Receptariusz szpitalny	
Pan Birmingham Cancer Network NHS Trust (Marzec 2013) Receptariusz szpitalny	Lek jest wymieniony wśród stosowanych cytosatyków

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 treosulfanu w raku jajnika.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: treosulfan.

Odnaleziono wyłącznie następujące informacje:

- **Kanada :**

W Kanadzie treosulfan w raku jajnika finansowany jest na indywidualne zapotrzebowanie dla pacjenta w ramach Health Canada's Special Access Programme i wymaga akceptacji BCCA Compassionate Access Program⁷.

Dania, Wielka Brytania – informacja o refundacji wraz z obowiązującymi cenami (patrz rozdział 2.2.3).

Data ostatniego wyszukiwania: 05.03.2014 r.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitik AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 5 marca 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne stanowiły podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostały

⁷ Źródło: <http://tinyurl.com/nfsm6vv> dostęp: 05.03.2014r.

do analizy badania obserwacyjne, badania typu case series (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję.

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym, rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategia wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

Tabela 12 Kryteria włączenia oraz wykluczenia

Opis	Komentarz
Raj jajnika (ICD10: C56)	
Populacja: pacjenci z nowotworem jajnika (wszystkie linie leczenia, wszystkie stadia zaawansowania)	-
Interwencja: treosulfan	-
Komparator: nie zawężano	-
Rodzaj badania: – opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), – rekomendacje finansowe, – badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne włączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z <i>follow up</i> umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną odnalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.
Filtry: język angielski oraz polski	-
Punkty końcowe: włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: śmiertelność; odpowiedź na leczenie, jakość życia, inne, działania niepożądane.	Nie zawężano

5.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeglądu literatury odnaleziono 5 pełnotekstowych publikacje (RCT) oceniających skuteczność ocenianej technologii medycznej w porównaniu do komparatorów (I i II linia leczenia). 1 badanie dotyczyło treosulfanu dodanego do różnych dawek cisplatin. Badania były ocenione na 1-3 punkty w skali Jadad, żadne z badań nie było zaślepienie. Dodatkowo opisano 3 badania jednoramienne, w których treosulfan stosowany był w kolejnych liniach leczenia (II->IV).

I linia leczenia – badania RCT

Tabela 13 Badanie Merkle 2000[16]

Porównywano chemioterapię wysokodawkową cisplatiną +treosulfan vs niskodawkowa cisplatiną + treosulfan u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika (I linia leczenia)	
Badanie	RCT, 1 punkt w skali Jadad
Kryteria włączenia	Zaawansowany rak jajnika (FIGO II-IV) Po chirurgii cytoredukcyjnej Wiek 18-75 lat Pacjenci wcześniej nieleczeni
Kryteria wykluczenia	Stadium I (wg. FIGO) Wcześniejsze leczenie (radio lub chemioterapia) >75 r.ż Współistniejące choroby nowotworowe

Interwencja	(HD) cisplatyna 100 mg/m ² plus treosulfan 5 g/m ² - 4 cykle (co 4 tygodnie)		
komparator	(LD) cisplatyna 50 mg/m ² plus treosulfan 5 g/m ² - 4 cykle (co 4 tygodnie)		
Liczba pacjentów	125 (60 pacjentów- niskie dawki cisplatyny, 65- wysoka dawka cisplaltny)		
Okres obserwacji	średnio 39.7 miesiąca średnio 79.3 miesiąca dla pacjentów żyjących		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe: odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji Drugorzędowe: toksyczność		
Ocena wyników	badanie fizykalne, badania biochemiczne, stężenia Ca- 125, tomografia lub laparotomia		
Wyniki		HD	LD
	Odpowiedź całkowita (wyniki 120 pacjentów analizowano)	70,9%	68,9%
		p=0.71 (brak różnic IS)	
	Mediana przeżycia całkowitego	26,9 miesiąca	25,6 miesiąca
		Brak różnic IS	
	Mediana przeżycia wolnego od progresji (analizowana u pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie)	19,6 miesiąca	24,7 miesiąca
		Brak różnic IS	
toksyczność	Mniejsze działania niepożądane obserwowano w grupie LD: niedokrwistość (p = 0,008), nefrotoksyczności (p = 0,014), łysienie (p = 0,017).		
	Mniejsze działania niepożądane obserwowano w grupie LD: niedokrwistość (p = 0,008), neurotoksyczności (p = 0,014), łysienie (p = 0,017).		
Wnioski autorów	Autorzy wskazują ma brak różnic pomiędzy terapiami, za wyjątkiem mniejszej toksyczności przy wykorzystaniu niższych dawek cisplatyny		

Tabela 14 Badanie Breitbach 2002

porównanie cisplatyny / treosulfan (PT) ze standardowym leczeniem: cisplatyna / cyklofosfamid (PC) u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika (I linia leczenia).	
Badanie	RCT III fazy prowadzone przez GTOC Study Group, 2 punkty w skali Jadad
Kryteria włączenia	Zaawansowany rak jajnika (FIGO IIb-IV) Po chirurgii radykalnej Pacjenci wcześniej nieleczeni
Kryteria wykluczenia	Wcześniejsze leczenie (radio lub chemioterapia) >70 r.ż Prawidłowe funkcje nerek i parametry hematologiczne
Interwencja	(PT) Cis platyna – 70 mg/m ² w krótkiej infuzji +Treosulfan –dożylnie 5 g/m ² , co 4 tygodnie, do progresji choroby W przypadku obniżonych parametrów hematologicznych kolejne cykle przesuwano o 2 tygodnie. Jeśli nie wystąpiła nieakceptowalna toksyczność, podawano 6 cykli
komparator	(PC) Cisplatyna – 70 mg/m ² w krótkiej infuzji + cyklofosfamid –dożylnie 1000mg/m ² , co 4 tygodnie, do progresji choroby W przypadku obniżonych parametrów hematologicznych kolejne cykle przesuwano o 2 tygodnie. Jeśli nie wystąpiła nieakceptowalna toksyczność, podawano 6 cykli
Liczba pacjentów	519 –włączono do badania. 366 (PT-187, PC-179) zakwalifikowano do oceny wyników leczenia (min. 3 cykle leczenia)
Okres obserwacji	Mediana > 5 lat
punkty końcowe	Pierwszorzędowy: mediana do progresji Drugorzędowe: toksyczność, przeżycie całkowite

Ocena wyników	Kryteria WHO, laparotomia, badania biochemiczne		
Wyniki		PT	PC
	Toksyczność Oceniono u: PT-155 pacjentów, PC-135 pacjentów	Anemia, wymioty, biegunka, trombocytopenia – brak różnic IS. Łysienie – na korzyść PT (p=0,000), leukocytopenia- na korzyść PC (p=0,011) Jakość życia- na korzyść PT (oceniona u 160 pacjentów, brak danych szczegółowych)	
	remisja	47%	44%
		P=0,914 (brak różnic IS)	
	Mediana czasu do progresji (miesiące)	20,6	15,1
		Brak różnic IS	
	Odpowiedź (jako czas do progresji) OS	Wyniki trudne do zinterpretowania. Brak różnic IS	
Wnioski autorów	PT może być zalecana jako mniej toksyczny substytut standardowej terapii z wykorzystaniem PC		

Tabela 15 Badanie Reed 2006 [17]

Porównanie treosulfanu i carboplatyny w monoterapii u pacjentek z rakiem jajnika. I-sza linia leczenia.			
Badanie	RCT prowadzone przez Scottish Gynaecological Cancer Trials Group (SGCTG), 2 punkty w skali Jadad		
Kryteria włączenia	histologicznie potwierdzony nabłonkowy rak jajnika, kwalifikacja do leczenia chemioterapią wiek >18 r.ż. (mediana: 73 lata) stan zaawansowania: I-IV (stopień III: 72%/74%, stopień IV: 19%/19%) stan uniemożliwiający podanie wysokich dawek cysplatyny		
Kryteria wykluczenia	Możliwość przyjmowania cysplatyny (w monoterapii lub kombinacji) w dawce >75 mg/m ² ,		
Interwencja	Treosulfan –dozylnie 7 g/m ² , co 4 tygodnie, maksimum 6 cykli. Możliwa eskalacja dawki do 7,5-8 g/m ²		
komparator	Karboplatyna: dawka inicjująca: protokół AUC-6 co 4 tygodnie, maksimum 6 cykli. Możliwa eskalacja dawki o 10% po pierwszym cyklu		
Liczba pacjentów	204 (102 w każdym ramieniu)		
Okres obserwacji	37 m-cy (mediana) Ocena leczenia: co 3 miesiące (przez pierwsze 2 lata), później ci 6 miesięcy		
punkty końcowe	Głównym punktem końcowym w badaniu był czas do progresji choroby (zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji choroby lub śmierci). Drugorzędowe: jakość życia		
Ocena wyników	RTG klatki piersiowej, badanie USG lub tomografia lub rezonans magnetyczny Parametry biochemiczne, CA-125		
Wyniki		Treosulfan	karboplatyna
	Ukończone 6 cykli	35%	68%
	Wycofanie się z leczenia (progresja, toksyczność)	48/102	21/102
	Eskalacja dawki	45%	52%
	Liczba pacjentów u których możliwa była ocena odpowiedzi	78/102	71/102
	Uzyskana odpowiedź na leczenie	29% (CR-10%, PR-18%)	49%(CR-24%, PR-25%)
		P=0,008	
	Mediana do progresji	5 m-cy (95%CI 4-6)	10 m-cy (95%CI 6-12)
		RPR (relative progression rate) TRE/CAR-1,77 (95%CI 1,30-2,42, p<0,001)	
	Mediana przeżycia	12 m-cy (95%CI 6-15)	15 m-cy(95%CI 10-21)
	RDR (relative death rate) TRE/CAR-1,77 (95%CI 1,04-1,94, p<0,026)		

	Działania niepożądane	Toksyczność – łagodna. Neutropenia i anemia były silniejsze w grupie carboplatyny(p<0,05). Pozostałe działania niepożądane: leukopenia, trombocytopenia, wymioty, nudności, niestrawność, biegunka- bez IS	
	Jakość życia	Z uwagi na zbyt małą grupę zakwalifikowanych do oceny tego punktu nie przeprowadzono analizy	
Wnioski autorów	Badanie przerwano przedwcześnie – analizy w trakcie badania wykazały poprawę przeżycia i wyższe wskaźniki odpowiedzi w ramieniu z karboplatyną. Autorzy wskazują, że karboplatyna jest bezpieczną i skuteczną opcją dla pacjentów nie kwalifikujących się do wysokodawkowej terapii cisplatyną. W ocenie autorów, treosulfan wykazał ograniczoną aktywność, ale może być stosowany w kombinacji z innymi lekami w ograniczonych warunkach.		

II linia leczenia – badania RCT

Tabela 16 Badanie Du Bois 2002 [18]

Chemioterapia treosulfanem w porównaniu do leczenia hormonalnego w raku jajnika opornym na platynę i paklitaksel. II linia leczenia			
Badanie	RCT prowadzone przez German Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Ovarian Cancer, 2 punkty w skali Jadad		
Kryteria włączenia	Pacjenci z nabłonkowym rakiem jajnika i progresją po terapii I rzutu zawierającej platynę (paklitaksel) lub po nawrocie choroby w ciągu pierwszych 6 miesięcy Status (performance status) < 3 , Oczekiwana długość życia > 12 tygodni, Odpowiednie parametry hematologiczne		
Kryteria wykluczenia	więcej niż 1 linia chemioterapii z platyną chemioterapia bez platyny guzy graniczne, guzy Brennera, inne choroby nowotworowe		
Interwencja	Treosulfan –dożylnie 7 g/m ² , co 4 tygodnie, do progresji choroby, zbyt dużej toksyczności lub śmierci. Możliwa redukcja dawki do 5 g/m ²		
komparator	Leuprorelina 3,75 mg podskórnie lub domięśniowo, co 4 tygodnie do progresji choroby, zbyt dużej toksyczności lub śmierci		
Liczba pacjentów	78 (39 w każdym ramieniu)		
Okres obserwacji	Mediana 22,5 miesiąca		
punkty końcowe	Pierwszorzędowe: przeżycie całkowite Drugorzędowe: przeżycie bez progresji, odpowiedź pacjentów, toksyczność		
Ocena wyników	Kryteria WHO, badanie fizykalne, badanie ginekologiczne, USG waginalne Badania biochemiczne		
Wyniki		Treosulfan	leuprorelina
	Czas leczenia	Średnia-18 tygodni; mediana-16 tygodni	Średnia-13 tygodni; mediana-10 tygodni
	Mediana PFS	17	10
	P=0,035		
	PFS po 6 miesiącach	23%	14%
	PFS po 12 miesiącach	9%	5%
OS na koniec obserwacji (l. pacjentów)	7	8	
Wnioski autorów	Badanie zostało zakończone przedwcześnie, gdyż po analizie okresowej wskazano jedynie bardzo ograniczoną aktywność leczenia w obu ramionach. W ocenie autorów wyniki są rozczarowujące i nie wskazują na skuteczność ocenianych terapii. Treosulfan wykazał akceptowalny profil toksyczności i niewielką przewagę nad leuproreliną.		

Należy jednak podkreślić fakt, że leczenie hormonalne raka jajnika jest postępowaniem eksperymentalnym i znajduje zastosowanie w przypadku nawrotów po pierwotnym leczeniu oraz w razie oporności na chemioterapię opartą na pochodnych platyny i taksanach [19]. Zastosowanie w takiej sytuacji chemioterapii drugiego rzutu rzadko daje zadowalające wyniki. Użycie do leczenia paliatywnego leków hormonalnych, które charakteryzuje brak bądź znikome nasilenie objawów ubocznych, pozwala osiągnąć podobny efekt terapeutyczny przy zdecydowanej poprawie jakości życia [19, 20].

Tabela 17 Badanie Meier 2009[21]

Porównanie topotekanu i treosulfanu, u chorych na nabłonkowego raka jajnika, z nawrotem w ciągu 12 miesięcy od 1 linii leczenia platyną / paklitakselem. II linia leczenia			
Badanie	RCT, III faza prowadzone przez Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). 3 punkty w skali Jadad		
Kryteria włączenia	pacjenci powyżej 18 lat (mediana w grupie topotekanu:58, treosulfanu:59) z histologicznie potwierdzonym rakiem jajnika, Prawidłowa czynność szpiku kostnego, nerek, wątroby Stan zdrowia wg ECOG<3 nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od pierwotnej chemioterapii platyną / paklitaxel Pacjenci zakwalifikowani zostali podzieleni na podstawie czynnika jakim był czas nawrotu w ciągu 6 miesięcy (platyno odporne – grupa 1) i w ciągu 6 do 12 miesięcy (niewrażliwe na platynę, grupa 2) po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu.		
Kryteria wykluczenia	Nowotwory współistniejące Więcej niż 1 linia leczenia chemioterapią uprzednio		
Interwencja	topotekan 1.5 mg/m ² /d w 30 min. infuzjach przez 5 kolejnych dni, raz na 21 dni. Dawka mogła być zmniejszona (dawka min. 1.0 mg/m ² /d)		
komparator	treosulfan 7 g / m ² w ciągu 30 minut, co 21 dni. Dawka mogła być zmniejszona (dawka min. 7 g / m ²)		
Czas leczenia	Oba schematy były powtarzane aż do wystąpienia progresji lub niedopuszczalnej toksyczności lub do decyzji pacjenta o zakończeniu terapii		
Liczba pacjentów	274 pacjentów (136- Topotecan, 138- treosulfan)		
Okres obserwacji	Do 60 miesięcy		
punkty końcowe	Głównym punktem końcowym było przeżycie całkowite . Wtórne punkty końcowe obejmowały: przeżycie wolne od progresji, Odpowiedź na leczenie, toksyczność i jakości życia		
Ocena wyników	USG, badania fizykalne, biochemiczne		
Wyniki		Topotecan	treosulfan
	Liczba pacjentów u których możliwa była ocena odpowiedzi	120	119
	6 cykli leczenia	74	48
	> 6 cykli leczenia	42 pacjentów	
	Uzyskana odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowo)	33 (27.5%) / 120	19 (16.0%)/ 119
		P=0,0307	
	Uzyskana odpowiedź w Grupie1 (platyno odporne)	19,3%	7%
	Uzyskana odpowiedź w Grupie2 (platyno niewrażliwe)	34,9%	24,2%
	Stabilizacja choroby	30,8%	21%
	Mediana przeżycia	55 tyg (95%CI 50-65,6)	41 tyg (95%CI 34-58,4)
		P=0,0023	
	PFS	23,1tyg (95%CI 19,9-27,7)	12,7 tyg (95%CI 9,9-17,7)
		P=0,0020	
	Mediana przeżycia gr. 1	48,7tyg (95%CI 31,9-54,4)	31,6tyg (95%CI 27,4-35,4)
		P=0,1111	
	Mediana przeżycia gr. 2	69,1tyg (95%CI 55,3-88,7)	59,3tyg (95%CI 41-74,6)
		P=0,0068	
PFS gr. 1	18,1tyg (95%CI 12,7-21)	9,4 tyg (95%CI 8,9-11)	
	P=0,0476		
PFS gr. 2	28,9tyg (95%CI 26,1-33,6)	21,4tyg (95%CI 15,0-25,3)	

		P=0,0163	
	Jakość życia	Brak różnicy	
	Działania niepożądane	Toksyczność hematologiczna w stopniu 3 i 4 (anemia, trombocytopenia, leukopenia i neutropenia) wystąpiły znacznie częściej w grupie, gdzie zastosowano topotekan. Leukopenia w stopniu 3 i 4 wystąpiła u 64,3%, a neutropenia u 63,9 % pacjentek w grupie topotekanu, natomiast odpowiednio 18,3% i 14,4% w grupie pacjentek przyjmujących treosulfan (p<0,0001). Mimo tych różnic nie zaobserwowane zostały żadne znaczące różnice częstości występowania gorączki neutropenicznej czy innych infekcji w grupie przyjmującej topotekan (3,1% versus 0.8%).	
Wnioski autorów	W badaniu wykazano wyższą skuteczności topotekanu w porównaniu z treosulfanem u pacjentek z nawrotem choroby po zastosowanym wcześniejszego leczenia analogami platyny i paklitakselem. Jednocześnie wnioski z badania wskazują, że profil bezpieczeństwa treosulfanu jest lepszy niż topotecanu. Podkreślić należy fakt, że włączone pacjentki charakteryzowały się prawidłową czynnością szpiku, nerek i wątroby.		

Badania jednoramienne

Gropp 1998 [22]

Do badania włączono 88 pacjentek z nawrotowym lub progresywnym rakiem jajnika, średnia wieku wynosiła 58 lat (36-78). Stadium choroby I-IV (FIGO). Po operacji cytoredukcyjnej 18% pacjentów nie miało resztkowego guza, podczas gdy u 46% dodatkowej masy guza wzrosła do 2 cm oraz w 36% - > 2 cm. Wszystkie pacjentki były leczone chemioterapią opartą na platynie. 59% otrzymało 1 linię leczenia, 24%- 2 linie, 10%- 3 linie. 7% pacjentów- 4 linie lub więcej. Odpowiedź mierzono parametrem CA-125, badaniem ginekologicznym, USG, CT.

Treosulfan był podawany w dawce 5-7g/m² co 4 tygodnie, do 15 cykli (85 % pacjentów otrzymało 2-6 cykli). Wyniki oceniono u 80 pacjentek. Mediana przeżycia u pacjentek w remisji wyniosła 41 miesięcy (21,56-60,5), ze stabilną chorobą 18,1 miesiąca (8,61-27,52) oraz 5,2 miesiąca (4,28-6,12). Mediana dla wszystkich pacjentek wyniosła 9,4 miesiąca.

U pacjentek z progresją w ciągu 12 miesięcy od poprzedniej terapii (n=48), u 2 pacjentek doszło do całkowitej remisji, u 7 do częściowej remisji (ogólnie remisję osiągnięto u 19% pacjentek). Do stabilizacji choroby doszło u 31% pacjentek. 50% nie odpowiedziało na terapię. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 13,4 miesiąca (9,69-17,1). Mediana przeżycia u pacjentek w remisji wyniosła 43,7 miesiąca (20,65-66,75) i 18,7 miesiąca (7,85-29,61) u pacjentek ze stabilną chorobą. Przeżycie całkowite – 10,3 miesiąca. W badaniu treosulfan nie powodował poważnych działań niepożądanych, w tym zahamowania czynności szpiku kostnego oraz wymagającej hospitalizacji gorączki neutropenicznej.

Hilman 2010 [23]

Do retrospektywnego badania włączono 49 pacjentek z opornym na platyny (nawrót w ciągu 6 miesięcy) rakiem jajnika, średnia wieku wynosiła 55 lat (31-72).

Treosulfan był podawany w skojarzeniu z gemcytabiną w dwóch schematach: 1. T:5g/m²; G:1000 mg/m², co 3 tygodnie. 2: T:5g/m² przez 5 dni; G:1000 mg/m² w 1. Dzień, co 2 tygodnie. Mediana podanych cykli wyniosła 7. Odpowiedź mierzono parametrem CA-125 oraz CT.

Całkowitą odpowiedź na leczenie osiągnięto u 1 pacjentki (II linia), odpowiedź częściową: 25 pacjentek (II-IV linia leczenia), stabilizację choroby u 15 pacjentek. Ogólnie na leczenie odpowiedziało 53% pacjentek. Mediana obserwacji wyniosła 45.1 miesięcy (12.2-118.3). 45 z 49 pacjentek zmarło do końca czasu obserwacji. Mediana przeżycia od rozpoczęcia chemioterapii TG wyniosła 13,7 miesiąca (95% CI 10.8-20.3). Przeżycie wolne od nawrotu choroby po rozpoczęciu TG wyniosła 6,3 miesiąca (95% CI 5.1-7.7);

Maden 1997 [24]

Brak dostępu do pełnej treści publikacji. Leczenie podtrzymujące.

U 39 pacjentek badano skuteczność treosulfanu jako leczenia podtrzymującego po zakończeniu chemioterapii. W pierwszym rzucie podawano karboplatinę z cyklofosfamidem, Treosulfan podawano doustnie w dawce 1250 mg/dobę przez 5 kolejnych dni jako leczenie podtrzymujące po chemioterapii pierwszego rzutu zakończonej całkowitą remisją. Cykl powtarzano co 5 tygodni do progresji lub nietolerowalnej toksyczności (ale najmniej do 3 cykli). Mediana przeżycia wynosiła 24 miesiące, a mediana czasu do progresji — 8 miesięcy. Do najważniejszych efektów toksycznych należały łagodna i odwracalna leukopenia i trombocytopenia.

5.3. Bezpieczeństwo

Zgodnie z Charakterystyką Produktu leczniczego (Irlandia), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: zahamowanie czynności szpiku kostnego, łysienie i reakcje ze strony układu pokarmowego.

Tabela 18 Działania niepożądane zgodne z CHPL

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo częste >1/10	Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Leucocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, zahamowanie czynności szpiku Zaburzenia żołądka i jelit: Dolegliwości żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Łysienie, przebarwienia skóry
Częste > 1/100; <1/10	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Infekcje (grzybicze, wirusowe, bakteryjne)
Rzadkie <1/100	Zaburzenia żołądka i jelit: zapalenie jamy ustnej
Bardzo rzadkie >1/10 000, < 1/1000	Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje alergiczne
Ultra rzadkie <1/10,000,	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: posocznica Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Pancytopenia, limfocytowa ostra niebiałaczka, w tym samodzielny zespół mielodysplastyczny Zaburzenia endokrynologiczne: Choroba Addisona, hipoglikemia Zaburzenia układu nerwowego: parestezje Zaburzenia serca: kardiomiopatia Zaburzenia układu oddechowego: Zapalenia pęcherzyków płucnych, zapalenia płuc, zwłóknienie płuc Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Pokrzywka, rumień, twardziny, wyzwalanie łuszczycy Zaburzenia nerek i dróg moczowych: krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego Zaburzenia ogólne: Dolegliwości grypopodobne

Dane z dostępnych publikacji wskazują na zgodność wnioskowania odnośnie działań niepożądanych opisanych w CHPL. W odnalezionych badaniach klinicznych najczęściej podkreślają występowanie neutropenii i trombocytopenii. Nie obserwowano zagrażającej życiu mielosupresji [6, 22]. Również niehematologiczna toksyczność leku jest umiarkowana [4]. Treosulfan w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną dawał większą toksyczność, w tym hematologiczną [6, 25, 26]. Obserwowano toksyczność hematologiczną w stopniu G3 lub G4 według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia: leukopenię u 26% leczonych, trombocytopenię u 20% oraz anemię u 3% leczonych [6, 25]. Zgodnie z opiniami z piśmiennictwa, treosulfan może być stosowany w grupie starszych chorych, ale konieczne jest monitorowanie morfologii krwi oraz parametrów nerkowych ze względu na ryzyko neutropenii, a także nerkową eliminację leku [6]. Lek jest szczególnie bezpieczny w grupie pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami wątroby, gdyż nie podlega metabolizmowi wątrobowemu [6, 13].

Stwierdzono także, że spośród wszystkich leków alkilujących leczenie treosulfanem wiąże się z najmniejszym ryzykiem wtórnej białaczki [6, 27].

Informacja ze strony International Agency for Research on Cancer (dostęp: 11.12.2013 r.)⁸:

Zgodnie z monografią dla Treosulfanu umieszczoną na ww. stronie (2012 r.),⁹ istnieją wystarczające dowody pozwalające wnioskować o rakotwórczym działaniu treosulfanu u ludzi. Treosulfan przyczynia się do powstawania ostrej białaczki szpikowej. Powyższe wnioskowanie oparte jest na dwóch badaniach epidemiologicznych odnoszących się do ryzyka wystąpienia białaczki u chorych leczonych treosulfanem. W grupie 553 pacjentek z Danii z rakiem jajnika, leczonych wyłącznie treosulfanem po 9 latach (1700 osobolat) u 13 rozwinęła się ostra białaczka szpikowa (w większości w ciągu 5 lat po rozpoczęciu chemioterapii). Zaobserwowano istotną korelację pomiędzy skumulowaną dawką treosulfanu i ryzykiem wystąpienia białaczki [28, 29]. W międzynarodowym badaniu kliniczno-kontrolnym u kobiet leczonych z powodu raka jajnika [27, 28] stwierdzono, że względne ryzyko wystąpienia białaczki wyniosło 3,6 w grupie leczonej najniższą dawką treosulfanu i 33,0 w grupie leczonej najwyższą dawką.

Podobna informacja została odnaleziona na stronie Kalifornijskiej Agencji Ochrony Środowiska (<http://www.oehha.ca.gov>, dostęp: 11.12.2013 r), gdzie treosulfan został umieszczony wśród substancji karcynogennych¹⁰.

6. Analiza ekonomiczna

6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania treosulfanu w nowotworach jajnika.

6.2. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Porównywane interwencje

Badania bezpośrednio porównujące skuteczność treosulfanu i innych cytostatyków (karboplatyna i topotekan) stosowanych w leczeniu raka jajnika wskazują, że pomimo posiadanej przez treosulfan skuteczności przeciwnowotworowej (wykazanej w badaniach jednoramiennych), terapia na nim oparta jest mniej efektywna klinicznie. Dostępne dane kliniczne wskazują na niższą skuteczność terapii treosulfanem w porównaniu do terapii alternatywnych (karboplatyna w I linii, topotekan w II linii), co uniemożliwia przeprowadzenie pełnej analizy ekonomicznej.

Wprawdzie wykazano skuteczność treosulfanu w II linii leczenia w porównaniu do leuproreliny (Du Bois 2002) w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji ($p=0,035$), niemniej jednak terapia hormonalna w ocenianym wskazaniu jest nadal postępowaniem eksperymentalnym, nie wymienionym w standardach postępowania klinicznego, nie jest również systemowo finansowana w Polsce. Dodatkowo badanie zostało zakończone przedwcześnie z uwagi na brak oczekiwanej aktywności terapii.

Zgodnie z opiniami z piśmiennictwa, treosulfan może być jednak rozważany jako opcja terapeutyczna w grupie chorych, gdy nie ma możliwości podania związków platyn. Badanie Meier 2009, które wykazało przewagę kliniczną topotekanu nad treosulfanem charakteryzuje się dużymi ograniczeniami. Przede wszystkim, podkreślić należy fakt, że włączane pacjentki charakteryzowały się stanem ogólnym wg ECOG<3 oraz miały prawidłową czynność szpiku kostnego, nerek, wątroby. Dodatkowo, profil bezpieczeństwa topotekanu jest gorszy, stąd nie wszystkie pacjentki będą zakwalifikowane do jego podawania.

Z uwagi na arbitralne założenie, że treosulfan stosowany może być wyłącznie u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na standardowo dostępne leczenie, lub nie kwalifikują się do leczenia topotekanem (m.in. z uwagi na profil bezpieczeństwa), poniżej przedstawiono wyłącznie zestawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych na podstawie dwóch badań jednoramiennych (Gropp 1998, Hilman 2010) w którym treosulfan

⁸ <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100A/mono100A-15.pdf> (dostęp: 11.12.2013 r.)

⁹ W raporcie IARC wśród leków mogących wpływać karcynogennie wymieniane są również m.in. azatiopryna, cyklofosfamid, melphalan, chlorambucil, tamoksifen

¹⁰ http://oehha.ca.gov/prop65/prop65_list/files/P65single072613.pdf dostęp: 11.12.2013 r.

podawany w monoterapii (Gropp 1998) lub w skojarzeniu z gemcytabiną (Hilman 2010) (nawrót choroby po uprzednich liniach leczenia: pacjenci otrzymywali wcześniej od I do >IV linii leczenia, w tym topotekan).

Populacja docelowa

Należy podkreślić, że podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, nie kwalifikujących się do leczenia dostępnymi sposobami postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu. Dodatkowo mając na uwadze fakt, że lek jest sprowadzany w ramach importu docelowego, założono, że podawanie treosulfanu dotyczy leczenia paliatywnego wyłącznie pacjentek z nawrotem choroby, u których wyczerpano wszystkie możliwości postępowania i brak jest jakiegokolwiek innej opcji terapeutycznej. Pacjenci mogą otrzymać jedynie leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*), oparte przede wszystkim na leczeniu przeciwbólowym, przeciwdepresyjnym, stosowaniu leków nasennych, przeciwłękowych, przeciwzapalnych, przeciwozbrzękowych. Założono, że stosowanie BSC nie stanowi kosztów różniących z uwagi na arbitralne założenie, że leki te również otrzymują chorzy leczeni treosulfanem.

Metodyka i opis założeń

Zestawienie kosztów konsekwencji przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i świadczeniobiorcy, ze względu na brak dopłaty pacjenta do świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii.

Efekty zdrowotne przedstawiono dla 2 badań nieporównawczych, zakładając, że lek stosowany jest po wyczerpaniu wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych (w tym topotekanu). Podano koszt leczenia 6 cykli terapii, jako najczęściej wskazywanego w badaniach klinicznych dla treosulfanu.

Dodatkowo, w niniejszym rozdziale przedstawiono szacunkowe koszty leczenia raka jajnika z wykorzystaniem standardowo stosowanych w tym wskazaniu substancji czynnych: karboplatyny, paklitakselu, topotekany, gemcytabiny oraz doksorubicyny liposomalnej pegylowanej. Powyższe działanie ma jedynie charakter informacyjny, do przedstawienia kosztów, wszystkie substancje potraktowano jako stosowane w monoterapii. Koszty dla terapii alternatywnych wskazań analogicznie jak dla okresu przyjętego dla treosulfanu (6 miesięcy/cykli terapii).

Efekty zdrowotne

Mając na względzie przyjęte założenia, w poniższym zestawieniu przedstawiono wyniki 2 badań nieporównawczych, w których pacjentki leczone były uprzednio kilkoma liniami chemioterapii.

W jednoramiennym badaniu Gropp 1998 do leczenia treosulfanem zakwalifikowano pacjentki, które weszły w progresję choroby po uprzednich cyklach leczenia chemioterapii (wszyscy pacjenci otrzymali leki alkilujące i analogi platyn). Uprzednio: 1 cykl -59%, 2 cykle-25%, 3 cykle-10%, >4 cykli -7%. 85% pacjentów otrzymało 2-6 cykli terapii.

W badaniu Hilman 2010 terosulfan podawano w skojarzeniu z gemcytabiną w dwóch schematach dawkowania. Pacjenci otrzymali uprzednio: 1 cykl -30,6%, 2 cykle-38,8%, 3 cykle-26,5, 4 cykle -4,2%. Wcześniejsze leczenie dotyczyło podawania karboplatyny (20,4%), karboplatyny i taksanów (80%). 20% pacjentek otrzymywało wcześniej topotecan, a 4%- doksorubicynę pegylowaną liposomalną. Mediana otrzymanych cykli leczenia wyniosła 7.

Poniżej przedstawiono dane dla:

- przeżycia całkowitego (jako medianę OS),
- przeżycia wolnego od progresji choroby (w postaci mediany PFS)
- odpowiedzi na zastosowane leczenie

Tabela 19 Wyniki zdrowotne uzyskane we włączonych do niniejszej analizy badaniach.

Badanie	Gropp 1998 treosulfan N=80 (ocena leczenia)	Hilman 2010 Treosulfan+gemcytabina N=49
Punkt końcowy		
Stabilizacja choroby (brak progresji) (SD)	34%	30,6%
Odpowiedź całkowita (CR)	3%	2%
Odpowiedź częściowa (PR)	16%	51%
Progresja choroby (PD)	47%	16,3%
mediana OS wszystkich pacjentów [mies.] (95%CI)	9,4	13,7 (10,8-20,3)
mediana OS pacjentów którzy uzyskali remisję [mies.] (95%CI)	41 (21,56-60,5)	-
mediana OS pacjentów którzy uzyskali SD [mies.] (95%CI)	18,1 (8,61-27,52)	-
mediana OS pacjentów którzy weszli w PD [mies.] (95%CI)	5,2 (4,25-6,12)	-
mediana PFS wszystkich pacjentów [mies.] (95%CI)	12,1 (4,28-19,98)	6,3(5,1-7,7)

Kategorie kosztów

W niniejszym opracowaniu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne tj.

- koszty podania leków oraz
- koszty leków.

Z uwagi na ograniczenia czasowe oraz brak danych w niniejszej analizie pominięto koszty leczenia działań niepożądanych, leczenia wspomagającego (BSC) oraz koszty monitorowania leczenia, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy.

Koszty leków

Koszty substancji treosulfan zaczerpnięto z następujących źródeł:

- informacji przekazanych drogą mailową przez podmiot odpowiedzialny
- Zarządzenia Nr 61/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (nieobowiązujące już)
- danych odnalezionych w procesie wyszukiwania (patrz rozdział 2.2.3).

Zgodnie z załącznikiem 1t do Zarządzenia Nr 61/2012/DGL Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Treosulfanum) - 100 mg została wyceniona na 0,7266 pkt, co daje 37,7832 zł (pkt=52 zł) za 100 mg (377,832 zł za 1 g leku). Aktualnie obowiązujące zarządzenie Prezesa nie uwzględnia ww. substancji¹¹.

Z uwagi na brak informacji z jakiego kraju lek był sprowadzany u dotychczas leczonych pacjentów, dodatkowo wskazano scenariusz z uwzględnieniem cen dostępnych w innych krajach (UK, Niemcy, Dania).

Tabela 20 Ceny leku w innych krajach (patrz rozdział 2.2.3)

Postać	Niemcy cena PLN	UK: cena PLN	Dania: cena PLN	Wycena NFZ (61/2012/DGL)
Ovastat/Treosulfan medac – kapsułki, 250 mg, op. po 50 sztuk	3823,47		663,2395	
Ovastat/Treosulfan medac – kapsułki, 250 mg, op. po 100 sztuk	7347,06	2839,0108	1231,417	
Ovastat/Treosulfan medac – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 mg, op. po 1 fiolece	471,51132	197,9888	356,4419	377,832
Ovastat/Treosulfan medac – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 5000 mg, op. po 1 fiolece	2593,7121	765,0982	1446,195	

Dane kosztowe innych substancji czynnych wyliczono w oparciu o OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. Oszacowania kosztów dokonano na podstawie wartości limitu finansowania substancji pochodzących z ostatniego Obwieszczenia MZ, w przeliczeniu na miligram substancji czynnej. Do obliczeń wzięto średnią arytmetyczną z uzyskanych kosztów za miligram substancji czynnej. Powyższe postępowanie wydaje się zasadne ze względu na brak danych dotyczących udziału w rynku poszczególnych produktów leczniczych w ocenianym wskazaniu (wszystkie substancje refundowane są w bardzo wielu wskazaniach onkologicznych).

W analizie przyjęto założenie, że dawkowanie treosulfanu będzie zgodne z dawkowaniem przyjętym w badaniach klinicznych i Charakterystyce produktu Leczniczego. Dawkowanie poszczególnych substancji

¹¹ Zarządzenie Nr 18/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii <http://tinyurl.com/nbegmu8>

czynnych na podstawie piśmiennictwa i charakterystyk produktów leczniczych. Powierzchnia ciała została przyjęta na poziomie 1,71 m² (dla kobiet) na podstawie publikacji Sacco JJ, MacBeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: A multicentre retrospective study PLoS ONE. 2010; 5(1);

Tabela 21 Koszty leczenia: treosulfan i.v.

ZAŁOŻENIA	Treosulfan i.v	źródło
Dawka leku	7 g/m ²	Reed 2006, Meier 2009, DuBois 2002, Gropp1998 (79% miało niższe dawkowanie)
Liczba podań na cykl	1	Reed 2006, Meier 2009, DuBois 2002, Gropp1998
Długość cyklu (dni)	28	Reed 2006, Gropp1998, DuBois 2002 (uwaga: w badaniu Meier 2009 cykl wyniósł 21 dni)
Liczba cykli	6	Reed 2006, Meier 2009, DuBois 2002, Gropp1998 (85% pacjentów miało 2-6 cykli)
Zużycie leku w ciągu terapii (g/m ²)	42/m ²	iloczyn
Powierzchnia ciała osoby dorosłej (m ²)	1,71	Przyjęto standardową powierzchnia ciała ¹²
Średnie zużycie leku w terapii 1 pacjenta (g)	71,82	iloczyn
Koszt za 1 g leku (PLN) – min	198	Najniższa cena za 1g : Wie ka Brytania
Koszt za 1 g leku (PLN) – prawdopodobna	377,832	załącznik nr 1t do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ , załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 61/2012/DGL Prezesa NFZ z 12 październ ka 2012 r. (nieobowiązujące)
Koszt za 1 g leku (PLN) - max	471,5	Najwyższa cena za 1 g: Niemcy
Pełny koszt leku (6 cykli terapii) min		14 220 zł
Pełny koszt leku (6 cykli terapii) prawdopodobna		27136 zł
Pełny koszt leku (6 cykli terapii) max		33863 zł

Tabela 22 Koszty leczenia: treosulfan i.v +gemcytabia

ZAŁOŻENIA	Treosulfan i.v + gemcytabina i.v.	Źródło
Dawka leku schemat	Treosulfan: 6 g/m ² Gemcytabina:1000mg/m ²	Lancaster and South Cumbria Cancer Network, NHS 2012
Liczba podań na cykl	1	Lancaster and South Cumbria Cancer Network, NHS 2012
Długość cyklu (dni)	21	Lancaster and South Cumbria Cancer Network, NHS 2012
Liczba cykli	6	Lancaster and South Cumbria Cancer Network, NHS 2012
Zużycie leku treosulfan w ciągu terapii (g/m ²)	36/m ²	iloczyn
Zużycie leku gemcytabina w ciągu terapii (mg/m ²)	6000/m ²	iloczyn
Powierzchnia ciała osoby dorosłej (m ²)	1,71	Przyjęto standardową powierzchnia ciała ¹³
Średnie zużycie leku treosulfan w terapii 1 pacjenta (g)	61,56	iloczyn
Średnie zużycie gemcytabiny w terapii 1 pacjenta (g)	10260	iloczyn
Koszt za 1 mg gemcytabiny	0,091 zł	Średnia arytmetyczna, wykaz leków refundowanych
Koszt za 1 g leku treosulfan (PLN) – min	198	Najniższa cena za 1g : Wielka Brytania
Koszt za 1 g leku treosulfan (PLN) – prawdopodobna	377,832	załącznik nr 1t do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ , załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 61/2012/DGL

¹² na podstawie publikacji Sacco JJ, MacBeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: A multicentre retrospective study PLoS ONE. 2010; 5(1);

¹³ na podstawie publikacji Sacco JJ, MacBeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: A multicentre retrospective study PLoS ONE. 2010; 5(1);

		Prezesa NFZ z 12 października 2012 r. (nieobowiązujące)
Koszt za 1 g leku treosulfan (PLN) - max	471,5	Najwyższa cena za 1 g: Niemcy
gemcytabina -pełny koszt leku (6 cykli terapii)		933,66 zł
Treosulfan -pełny koszt leku (6 cykli terapii) min		12 189 zł
Treosulfan -pełny koszt leku (6 cykli terapii) prawdopodobna		23 259 zł
Treosulfan -pełny koszt leku (6 cykli terapii) max		29 026 zł
Treosulfan +gemcytabina	min	12 123 zł
Treosulfan +gemcytabina	prawdopodobny	24 193 zł
Treosulfan +gemcytabina	max	29 959 zł

Tabela 23 koszty leczenia– treosulfan p.o.

ZAŁOŻENIA	Treosulfan p.o.	źródło
Dawka leku	21-28 g p.o. przez pierwsze 8 tygodni leczenia	http://www.medicines.org.uk
Liczba podań na cykl	W zależności od przyjętego schematu	http://www.medicines.org.uk
Długość cyklu (dni)	56	Reed 2006, DuBois 2002, w badaniu Meier 2009 cykl wyniósł 21 dni
Liczba cykli	6 miesięcy terapii	Założenie arbitralne, nie odnaleziono źródła wskazującego na długość terapii. Przyjęto 6 miesięcy, analogicznie do czasu leczenia lekiem podawanym i.v.
Zużycie leku w ciągu terapii (g)	84	Iloczyn (przyjęta dawka max. 28 g.)
Koszt za 1 g leku (PLN) – min	49,25	Najniższa cena za 1g : Dania
Koszt za 1 g leku (PLN) – max	305	Najwyższa cena za 1g : Niemcy
Pełny koszt leku (6 miesięcy terapii)		4137 zł
Pełny koszt leku (6 miesięcy terapii)		25620 zł

Tabela 24 koszty leczenia przy wykorzystaniu alternatywnych terapii (monoterapie) – przedstawiono wyłącznie informacyjnie

Substancja czynna	Dawkowanie	Średnia cena 1 mg	Koszt terapii (6 cykli)
Topotekan* (6 cykli terapii)	1,5 mg/m ² pc, codziennie, przez pięć kolejnych dni, co trzy tygodnie[30]	112 zł	8618,4 zł
karboplatyna (6 cykli terapii)	400 mg/m ² pc . Leczenia nie należy powtarzać wcześniej, niż po upływie 4 tygodni od poprzedniego. Alternatywnym sposobem określania dawki może być zastosowanie wzoru Calverta [31]	0,284 zł	1163 zł
Gemcytabina (6 cykli terapii)	1250 mg/m ² /d. Schemat: dzień 1 i 8 iv co 3 tygodnie [1]	0,091 zł	2326 zł
paklitaksel (6 cykli terapii)	175 mg/m ² co 3 tygodnie. [32]	1,27 zł	2280 zł
doksorubicyna liposomalna pegylowana	50 mg/m ² iv co 4 tygodnie [1].	96,39 zł	49448 zł

*topotekan charakteryzuje się gorszym profilem bezpieczeństwa niż treosulfan i u części pacjentów może być wymagane podawanie G-CSF, z ang. granulocyte colony-stimulating factor). Również w innych badaniach po stosowaniu topotekanu obserwowano często ciężkie zdarzenia niepożądane w zakresie układu krwiotwórczego (71% chorych) wymagające zmniejszenia dawki leku w kolejnych podaniach i ratunkowej terapii przy pomocy czynników wzrostu granulocytów[3].

Koszty podania leków

Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej jest realizowany przez świadczeniodawców poprzez umowy w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne¹⁴.

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. leki podawane w tym programie mogą być rozliczane w ramach umów z NFZ w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu, przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu lub hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu, szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 25 Dane źródłowe dotyczące kosztów podania – na podstawie załącznika nr 1 do zarządzenia nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r

Lp	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej
1	5.08.06.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	x
2	5.08.06.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	x
3	5.08.06.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	x

W analizie przyjęto: cenę 1 pkt w lecznictwie szpitalnym za 52 zł.

Koszty terapii treosulfanem

Treosulfan może być podawany zarówno w postaci dożylniej jak i doustnej. Poniżej przedstawiono wariant z uwzględnieniem podania leku w trybie hospitalizacji jednodniowej oraz wizyty ambulatoryjnej. Z uwagi na rozbieżność cen oraz brak informacji z jakiego kraju lek jest sprowadzany, przedstawiono różne warianty cenowe,

Tabela 26. Koszty terapii treosulfanem (6 cykli/6miesiący)

Kategorie	Schemat	Monoterapia	
	Treosulfan i.v. + Gemcytabina i.v	Treosulfan i.v.	Treosulfan p.o.
Liczba dni hospitalizacji	6	6	-
Liczba wizyt ambulatoryjnych	-	-	6
Koszty podania leków (zł)	2808	2808	624
Koszt leku (zł)	24193 (12123-29 959)	27 136(14 220-33 863)	4137-25620
Suma (zł)	27 001 (14 931-32 767)	29 944 (17 028-36 671)	4761-26244

Koszty terapii standardowo stosowanych w raku jajnika

Tabela 27 Dane źródłowe dotyczące kosztów podania – na podstawie: Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r. Załącznik nr 1e do zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ

Lp	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia
1	5.08.05.0000002	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	11	x
2	5.08.05.0000010	hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym	9	x
3	5.08.05.0000007	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	x

¹⁴ Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne

Tabela 28. Koszty innych terapii stosowanych w raku jajnika (6 cykli -monoterapia)

Kategorie	Monoterapia				
	topotekan	karboplatyna	Gemcytabina	paklitaksel	doksorubicyna liposomalna pegylowana
Liczba dni hospitalizacji	30	6	12	6	6
Koszty podania leków (zł)	17160	2808	5616	2808	2808
Koszt leku (zł)	8618,4 zł	1163 zł	2326 zł	2280 zł	49448 zł
Suma (zł)	25778	3971	7942	5088	52256

Założono podawanie topotekanu w trybie hospitalizacji (11pkt), a pozostałych leków w trybie hospitalizacji jednodniowej (9pkt)

Wnioski

Leczenia treosulfanem 1 pacjentki w horyzoncie 6 miesięcy może wynieść w przypadku podawania leku w postaci doustnej od 4,7 tys zł do 26,2 tys zł. Podawanie leku w postaci dożylniej (monoterapia) generuje koszty w wysokości od 17 tys zł do 36,6 tys zł. Podawanie leku w skojarzeniu z gemcytabiną związane jest z kosztem 14,9-27 tys zł.

W odniesieniu do pacjentów leczonych treosulfanem po niepowodzeniu standardowo dostępnych terapii, odpowiedzi można oczekiwać u 19 % chorych leczonych w monoterapii oraz 53% chorych leczonych treosulfanem w skojarzeniu z gemcytabiną. Brak odpowiedzi na leczenie dotyczyć może od 47% (monoterapia) do 16,3 % (leczenie skojarzone) chorych.

W badaniu Gropp 1998, mediana przeżycia pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wyniosła 41 miesięcy, a pacjentów którzy nie odpowiedzieli na leczenie 5,2 miesiąca.

Ograniczenia analizy:

- Brak informacji o kosztach leku terosulfan dotychczas zrefundowanego przez NFZ (brak odpowiedzi NFZ w przedmiocie sprawy).
- brak informacji od ekspertów klinicznych w jakiej grupie lek może być stosowany, stąd przyjęto arbitralne założenie, że będą to pacjentki z nawrotem choroby nie odpowiadające na standardowe leczenie lub nie kwalifikujące się do niego (założono brak opcji terapeutycznej poza BSC, która nie generuje dodatkowych kosztów).
- Założono brak modyfikacji dawki w czasie podawanego leczenia (pacjenci otrzymują 6 cykli terapii).
- Nie uwzględniono kosztów monitorowania, leczenia wspomagającego oraz kosztów leczenia działań niepożądanych.

Założono, że pacjenci alternatywą może być jedynie leczenie wspomagające (BSC), oparte przede wszystkim na leczeniu przeciwbólowym, przeciwdepresyjnym, stosowaniu leków nasennych, przeciwłękowych, przeciwzapalnych, przeciwbrzękowych. Założono, że nie stanowią one kosztów różniących i otrzymują je również chorzy leczeni treosulfanem.

7. Analiza wpływu na budżet

Leczenie każdego pierwotnego raka jajnika według obowiązujących standardów jest takie samo i polega na przeprowadzeniu optymalnej operacji cytoredukcyjnej i następnie podawaniu pięciu lub sześciu cykli chemioterapii opartej o platynę i paklitaksel [2, 3].

U większości chorych leczonych w ten sposób, niezależnie od zaawansowania choroby, uzyskuje się remisję. W stopniu FIGO I nawroty obserwuje się rzadko (10%), częściej w FIGO II (30%) i bardzo często w stopniu III i IV (85%) [3, 4]. Biorąc pod uwagę wszystkie chore, niezależnie od stopnia zaawansowania, 62% kobiet po pierwotnej terapii manifestuje nawrót choroby [3, 5].

Z uwagi na fakt, że w leczeniu raka jajnika dostępny jest szeroki wachlarz opcji terapeutycznych, a procedura chemioterapii niestandardowej, dodatkowo związanej z koniecznością sprowadzania leku w ramach importu docelowego jest procedurą skomplikowaną, założono, że prawdopodobnie lek może być stosowany u 300 pacjentek (opinia eksperta wskazuje 250-300). Założono stosowanie leku w monoterapii.

Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

Roczny maksymalny koszt leczenia 1 pacjenta (6 cykli) oszacowano na kwotę 36,6 tys zł. Należy zaznaczyć, że cena ta jest oparta na podanej przez podmiot odpowiedzialny cenie netto leku dostępnego w Niemczech. Jest ona jednak wyższa niż cena wskazana w nieobowiązującym już załączniku 1t do zarządzenia Prezesa NFZ Nr 61/2012/DGL (procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Treosulfanum) - 100 mg została wyceniona na 0,7266 pkt, co daje 37,7832 zł (pkt=52 zł) za 100 mg (377,832 zł za 1 g leku). Przy takiej wycenie koszt 6 cykli terapii wynosi 29,9 tys zł i taką cenę przyjęto w analizie podstawowej.

Dodatkowo wskazano koszt terapii (6 cykli) dla najniższej ceny leku sprowadzanego w postaci dożylniej w ramach importu docelowego (Wielka Brytania) -17 tys.

Z uwagi na bardzo duże rozbieżności w odnalezionych cenach postaci doustnej koszt terapii 6 miesięcznej może wynieść w przypadku sprowadzenia leku z Danii- 4,7 tys zł, z UK- 10 tys zł, a w przypadku sprowadzenia z Niemiec-26,2 tys zł.

Oszacowanie wielkości kosztów

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanej technologii lekowej (w postaci dożylniej i doustnej) ze środków publicznych w Polsce. Szczegółowe wartości przedstawiają poniższe tabele. Uwzględniono koszt leku oraz koszt jego podania.

Tabela 29. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego – lek stosowany i.v.

Interwencja	Wskazanie	Wariant (zależny od ceny)	populacja	Jednostkowy koszt terapii (6 cykli) i.v./PLN	Roczny koszt terapii / PLN
treosulfan	Rak jajnika	minimalny	300	17 028	5 108 400
		podstawowy	300	29 944	8 983 200
		maksymalny	300	36 671	11 001 300

Tabela 30. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego –lek stosowany p.o.

Interwencja	Wskazanie	Wariant (zależny od ceny)	populacja	Jednostkowy koszt terapii (6 cykli) p.o./PLN	Roczny koszt terapii / PLN
treosulfan	Rak jajnika	minimalny	300	4 761	1 428 300
		maksymalny	300	26 244	7 873 200

Ograniczenia:

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych w różnych wariantach (z uwagi na brak danych o wydatkach NFZ poniesionych na przedmiotową terapię) oraz koszt podania leku. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

Z uwagi na brak wiarygodnych danych oraz danych z NFZ, oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i stanowi odzwierciedlenie opinii jedyne go eksperta klinicznego.

Mając na uwadze odnalezione bardzo rozbieżne ceny dotyczące preparatu treosulfan, 6 miesięczne leczenie 300 pacjentek może wiązać się z dodatkowym kosztem dla NFZ w wysokości od 1,5 mln zł (postać doustna, lek sprowadzany z Danii) do 11 mln zł (postać dożylna, lek sprowadzany z Niemiec).

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

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących finansowania przedmiotowych technologii medycznych ze środków publicznych w innych krajach (poza informacjami opisanymi w rozdziale 4).

Data wyszukiwania: 11.03.2014.

8. Podsumowanie

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie treosulfanu w rozpoznaniu ICD10: C56 (nowotwór złośliwy jajnika).

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.)

Produkt leczniczy treosulfan nie jest zarejestrowany w Polsce i sprowadzany jest w ramach importu docelowego.

Problem zdrowotny

Ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika ma pochodzenie nabłonkowe (rak). Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą: zespoły dziedzicznego raka jajnika i piersi oraz dziedzicznego raka jajnika; nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika); rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha) - wczesny niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu); bezdzietność, nieskuteczne stymulacje owulacji.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika zmniejszają: stosowanie antykoncepcji hormonalnej, okluzja jajowodów, wycięcie macicy i karmienie piersią.

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce znajdują się na 5. miejscu (około 3300 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2500) kobiet. Od około 15 lat występuje nieznaczny spadek zachorowalności (standaryzowany współczynnik zachorowalności — około 10,5/100 000) i spowolnienie wzrostu umieralności (standaryzowany współczynnik umieralności — około 7/100 000).

Obecnie nie mają zastosowania przesiewowe badania w kierunku raka jajnika, co dotyczy również chorych pozostających pod kontrolą ze względu na rozpoznaną mutację w genach BRCA. Nadal wykrycie raka jajnika we wczesnych postaciach dotyczy niewielkiego odsetka kobiet (20–30%). W pozostałej grupie (około 70%) nowotwór rozpoznaje się w wyższych stopniach zaawansowania (III i IV).

Leczenie każdego pierwotnego raka jajnika według obowiązujących standardów jest takie samo i polega na przeprowadzeniu optymalnej operacji cytoredukcyjnej i następnie podawaniu pięciu lub sześciu cykli chemioterapii opartej o platynę i paklitaksel. U większości chorych leczonych wg obowiązujących standardów, niezależnie od zaawansowania choroby, uzyskuje się remisję. Biorąc pod uwagę wszystkie chore, niezależnie od stopnia zaawansowania, 62% kobiet po pierwotnej terapii manifestuje nawrót choroby. Przyjmując roczne zachorowania na poziomie 3 500 pacjentek u 2170 dojdzie do nawrotu choroby.

Najlepiej rokują chore w stopniu IA i IB, u których przy niskim stopniu złośliwości (G1 i G2) można oczekiwać 90 - 98 % przeżyć 5-letnich. W pozostałych wczesnych stopniach zaawansowania (I i II) odsetek ten wynosi 80 %. W III stopniu zaawansowania przy małej chorobie resztkowej po leczeniu chirurgicznym (pozostawione ogniska nowotworu <1 cm) 5 lat przeżywa 30 - 50 % chorych. W przypadku „przetrwalej” masywnej choroby oraz w stopniu IV, przeżycia 5 letnie nie przekraczają 10 %.

Opis wnioskowanej technologii

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. Około 30% treosulfanu ulega wydaleniowi przez nerki w postaci niezmienionej, z czego 90% w ciągu pierwszych 6 godzin od infuzji.

Treosulfan jest od wielu lat zarejestrowany w kilku krajach europejskich i stosowany w mono- lub polichemioterapii zaawansowanych postaci raka jajnika. W badaniach wykazano, że lek ten wykazuje aktywność przeciwko wielu innym nowotworom występującym u chorych dorosłych (rak piersi, rak płuca, rak nerki. Udowodniono skuteczność treosulfanu również w wielu chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego oraz nowotworowych guzach litych występujących u dzieci.

Lek jest szczególnie bezpieczny w grupie pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami wątroby, gdyż nie podlega metabolizmowi wątrobowemu.

Może być rozważaną opcją terapeutyczną jako pierwsza linia leczenia u starszych chorych z gorszym stanem sprawności, z zaawansowanym rakiem jajnika w sytuacji, gdy istnieją przeciwwskazania do podania pochodnych platyny.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez podmiot odpowiedzialny, produkt leczniczy Treosulfan jest zarejestrowany w następujących krajach: Niemcy, Dania, Wielka Brytania, Holandia, Irlandia, Rosja, Ukraina, Białoruś. Najwcześniejsza rejestracja miała miejsce w 1973 r. (Dania). Ostatnia – Białoruś 2010 r.

Treosulfan jest dostępny w postaci kapsułek 250 mg oraz proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji (1000 mg, 5000 mg).

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

Charakterystyka Produktu z Irlandii i Wielkiej Brytanii wskazuje szerokie zastosowanie „leczenie raka jajnika”, włączając oporne leczenie na standardową terapię. Ze względu na brak oporności krzyżowej pomiędzy treosulfanem i innymi środkami cytotoksycznymi, treosulfan może być użyteczny we wszystkich nowotworach opornych na terapię konwencjonalną. Treosulfan jest używany w schematach skojarzonych, w połączeniu z winkrystyną, metotreksatem, 5-FU i prokarbazyną. W terapii konwencjonalnej chore otrzymują jednorazowo 3-8 g/m² co 1-4 tygodnie lub całkowitą dawkę 21-28 g p.o. przez pierwsze 8 tygodni leczenia.

Mając na uwadze fakt, że lek stosowany jest w chemioterapii niestandardowej oraz jest sprowadzany w ramach importu docelowego, założono, że podawanie treosulfanu dotyczy leczenia paliatywnego wyłącznie u pacjentek z nawrotem choroby, u których wyczerpano wszystkie możliwości postępowania i brak jest jakiegokolwiek innej opcji terapeutycznej. Pacjentki mogą otrzymać jedynie leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC), oparte przede wszystkim na leczeniu przeciwbólowym, przeciwdepresyjnym, stosowaniu leków nasennych, przeciwłękowych, przeciwzapalnych, przeciwozbrzękowych.

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie standardem leczenia raka jajnika jest chirurgiczna cytoredukcja z następowym leczeniem chemicznym w oparciu przede wszystkim o platynę i paklitaksel.

U chorych z pierwotną niewrażliwością oraz platynoopornością nie wykazano większej skuteczności CTH wielolekowej wobec monoterapii i zaleca się udział tej grupy pacjentek w badaniach klinicznych oceniających nowe metody leczenia lub jednolekową CTH. W leczeniu nawrotów platynowrażliwych optymalna jest reindukcja z wykorzystaniem wielolekowych schematów zawierających pochodną platyny (wybór schematu powinien odnosić się do spodziewanej toksyczności leczenia). Odpowiedź na CTH drugiej linii należy monitorować przy wykorzystaniu markera CA125 i badań obrazowych (wykonywanych z częstością co 2 cykle). Brak odpowiedzi na dwie linie leczenia jest wskazaniem do odstąpienia od CTH. Istotny wpływ na czas przeżycia mają jedynie doszczętne resekcje.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w ramach chemioterapii w przedmiotowych wskazaniach refundowane są następujące substancje czynne: bleomycini sulphas, carboplatinum, chlorambucilum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, docetaxelum, doxorubicinum, doxorubicinum liposomanum pegylatum, epirubicinum, etoposidum, fluorouracilum, gemcytabinum, ifosfamidum, irinotecanum, melphalanum, methotrexatum, paclitaxelum, tamoxifenum, thiotepum, topotecanum doustnie, topotecanum wstrzyknięcie, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum.

Finansowany jest również program lekowy Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Treosulfan jest jednym z cytostatyków zarejestrowanych w leczeniu zaawansowanego raka jajnika w tym w przypadku oporności na związki platyny, czyli gdy nawrót choroby wystąpi do 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu.

W badaniach jednoramiennych odsetek odpowiedzi na leczenie wahał się od 19 % (Gropp 1998) do 53% (Hilman 2010).

Mediana czasu przeżycie wolnego od nawrotu choroby po rozpoczęciu chemioterapii z wykorzystaniem treosulfanu wyniosła 6,3 miesiąca czasu (Hilman 2010), a mediana przeżycia od rozpoczęcia chemioterapii TG wyniosła 13,7 miesiąca. W badaniu Gropp 1998 mediana czasu przeżycia wynosiła 41 miesięcy w grupie chorych, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie treosulfanem. W przypadku osiągnięcia stabilizacji mediana czasu przeżycia wynosiła 18 miesięcy i 5 miesięcy wśród chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie tym lekiem. Czas od zakończenia pierwszego rzutu do progresji (3 miesiące vs. 6 miesięcy) nie miał wpływu na przeżycia całkowite u chorych leczonych treosulfanem.

Skuteczność tego leku oceniana była również w randomizowanych badaniach porównawczych. W pierwszym rzucie leczenia (Reed 2006), treosulfan wykazał ograniczoną aktywność w porównaniu z karboplatiną, która okazała się skuteczniejsza w grupie starszych chorych w gorszym stanie ogólnym. Treosulfan dał dwukrotnie mniejszy PFS (mediana: 5 vs 10 miesięcy) oraz niższy wynik OS (mediana: 12 vs 15 miesięcy). W badaniu tylko 35% pacjentek ukończyło 6 cykli terapii treosulfanem w porównaniu do 68% w grupie karboplatyny (brak IS)

Zgodnie z opiniami z piśmiennictwa, treosulfan może być rozważaną jako opcja terapeutyczna w grupie chorych, gdy nie ma możliwości podania związków platyn.

W II linii leczenia (Meier 2009) w porównaniu do topotekanu, treosulfan okazał się słabszą opcją terapeutyczną. Zakwalifikowane pacjentki miały prawidłową czynność szpiku kostnego, nerek, wątroby. W podgrupie pacjentów, u których doszło do nawrotu po 6-12 miesięcy od zakończenia leczenia I linii, topotekan ujawnił lepszą przeżywalność całkowitą z medianą 69,1 tygodni w porównaniu z grupą przyjmującą treosulfan, gdzie okres ten wyniósł 59,3 tygodni ($p=0,0068$). Czas do progresji wyniósł dla topotekanu 28,9 tygodni, a dla treosulfanu 21,4 tygodni ($p=0,0163$). Analiza podzbioru dla pacjentek platynoopornych wykazała, że mediana całkowitej przeżywalności w badanej kohorcie wyniosła 48,7 tygodni i 31,6 tygodni dla topotekanu i treosulfanu (brak IS). Czas bez progresji choroby wyniósł 18,1 tygodnia dla topotekanu i 9,4 tygodni dla treosulfanu ($p=0,0476$). Należy jednak podkreślić fakt, że PFS nie przekroczył dwóch miesięcy w żadnej z grup. Częstość odpowiedzi obiektywnych wyniosła: 27,5% w grupie przyjmującej topotekan w porównaniu z 16,0% z grupy przyjmującej treosulfan ($p=0,0307$). Toksyczność hematologiczna w stopniu 3 i 4 (anemia, trombocytopenia, leukopenia i neutropenia) wystąpiły znacznie częściej w grupie, gdzie zastosowano topotekan. Leukopenia w stopniu 3 i 4 wystąpiła u 64,3%, a neutropenia u 63,9% pacjentek w grupie topotekanu, natomiast odpowiednio 18,3% i 14,4% w grupie pacjentek przyjmujących treosulfan ($p<0,0001$). Alopecja została zaobserwowana u 50% pacjentek w grupie przyjmującej topotekan, natomiast w grupie przyjmującej treosulfan 12,2% ($p<0,0001$).

Również w badaniu porównującym treosulfan z eksperymentalną terapią leuproreliną (Du Bois 2002) nie odnotowano oczekiwanej aktywności terapii, badanie zostało zakończone przed czasem (pomimo, iż uzyskano istotną statystycznie różnicę w przeżyciu wolnym od progresji ($p=0,035$) na korzyść treosulfanu).

W badaniu Breitbach 2012, w którym oceniano skuteczność cisplatyny w połączeniu z treosulfanem w porównaniu z cyklofosfamidem u chorych na raka jajnika w stadiach zaawansowania od II do IV, mediana czasu do progresji wynosiła 20,6 miesiąca w grupie chorych leczonych treosulfanem i 15,1 miesiąca w grupie chorych przyjmujących cyklofosfamid (brak różnic IS). Remisję uzyskano u 47% pacjentów w grupie z treosulfanem (vs. 44% w grupie z cyklofosfamidem). W opinii autorów badania, schemat z treosulfanem może być zalecany jako mniej toksyczny substytut standardowej terapii.

Aktualnym standardem leczenia pierwszej linii jest karboplatyna z paklitakselem. Brak jest badań klinicznych oceniających skuteczność dodania treosulfanu do karboplatyny z paklitakselem a tym samym oceny czy powyższy schemat wydłuży medianę czasu do progresji choroby.

Porównując skuteczność treosulfanu w monoterapii i w skojarzeniu z cisplatyną w zaawansowanym raku jajnika, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pod względem mediany przeżyć, również eskalacja dawek cisplatyny nie wpływała w sposób istotny statystycznie na poprawę przeżycia (Merkle 2012).

W badaniu oceniającym skuteczność treosulfanu jako leczenia podtrzymującego po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu, mediana przeżycia wynosiła 24 miesiące, a mediana czasu do progresji — 8 miesięcy (Meden 1997).

Bezpieczeństwo

Zgodnie z Charakterystyką Produktu leczniczego (Irlandia), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: zahamowanie czynności szpiku kostnego, łysienie i reakcje ze strony układu pokarmowego.

Dane z dostępnych publikacji wskazują na zgodność wnioskowania odnośnie działań niepożądanych opisanych w CHPL. W odnalezionych badaniach klinicznych najczęściej podkreślają występowanie neutropenii i trombocytopenii. Nie obserwowano zagrażającej życiu mielosupresji. Również niehematologiczna toksyczność leku jest umiarkowana. Treosulfan w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną dawał większą toksyczność, w tym hematologiczną. Obserwowano toksyczność hematologiczną w stopniu G3 lub G4 według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia: leukopenię u 26% leczonych, trombocytopenię u 20% oraz anemię u 3% leczonych. Treosulfan może być stosowany w grupie starszych chorych, ale konieczne jest monitorowanie morfologii krwi oraz parametrów nerkowych ze względu na ryzyko neutropenii, a także nerkową eliminację leku.. Lek jest szczególnie bezpieczny w grupie pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami wątroby, gdyż nie podlega metabolizmowi wątrobowemu. Stwierdzono także, że spośród wszystkich leków alkilujących leczenie treosulfanem wiąże się z najmniejszym ryzykiem wtórnej białaczki.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Nie odnaleziono pełnotekstowych rekomendacji klinicznych dotyczących ocenianej technologii medycznej.

Odnaleziono informacje zawarte w receptariuszach szpitalnych i wytycznych stosowania treosulfanu przez 6 brytyjskich Trustów NHS.

Odnaleziono również informację, że w Kanadzie treosulfan w raku jajnika finansowany jest na indywidualne zapotrzebowanie dla pacjenta w ramach Health Canada's Special Access Programme i wymaga akceptacji BCCA Compassionate Access Program.

Analiza ekonomiczna

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania treosulfanu w nowotworach jajnika.

Badania bezpośrednio porównujące skuteczność treosulfanu i innych cytostatyków (karboplatyna i topotekan) stosowanych w leczeniu raka jajnika wskazują, że pomimo posiadanej przez treosulfan skuteczności przeciwnowotworowej (wykazanej w badaniach jednoramiennych), terapia na nim oparta jest mniej efektywna klinicznie. Dostępne dane kliniczne wskazują na niższą skuteczność terapii treosulfanem w porównaniu do terapii alternatywnych (karboplatyna w I linii, topotekan w II linii), co uniemożliwia przeprowadzenie pełnej analizy ekonomicznej.

Wprawdzie wykazano skuteczność treosulfanu w II linii leczenia w porównaniu do leuproreliny (Du Bois 2002) w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji ($p=0,035$), niemniej jednak terapia hormonalna w ocenianym wskazaniu jest nadal postępowaniem eksperymentalnym, nie wymienionym w standardach postępowania klinicznego, nie jest również systemowo finansowana w Polsce. Dodatkowo badanie zostało zakończone przedwcześnie z uwagi na brak oczekiwanej aktywności terapii.

Zgodnie z opiniami z piśmiennictwa, treosulfan może być jednak rozważany jako opcja terapeutyczna w grupie chorych, gdy nie ma możliwości podania związków platyn. Badanie Meier 2009, które wykazało przewagę kliniczną topotekanu nad treosulfanem charakteryzuje się dużymi ograniczeniami. Przede wszystkim, podkreślić należy fakt, że włączane pacjentki charakteryzowały się stanem ogólnym wg ECOG \leq 3 oraz miały prawidłową czynność szpiku kostnego, nerek, wątroby. Topotekan charakteryzuje się gorszym profilem bezpieczeństwa niż treosulfan i u części pacjentów jest wymagane podawanie G-CSF, z ang. granulocyte colony-stimulating factor). Również w innych badaniach po stosowaniu topotekanu obserwowano często ciężkie zdarzenia niepożądane w zakresie układu krwiotwórczego (71% chorych) wymagające zmniejszenia dawki leku w kolejnych podaniach i ratunkowej terapii przy pomocy czynników wzrostu granulocytów.

Należy podkreślić, że podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, nie kwalifikujących się do leczenia opcjonalnymi sposobami postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu. Dodatkowo mając na uwadze fakt, że lek jest sprowadzany w ramach importu docelowego, założono, że podawanie treosulfanu dotyczy leczenia paliatywnego wyłącznie pacjentek z nawrotem choroby, u których wyczerpano wszystkie możliwości postępowania i brak jest jakiegokolwiek innej opcji terapeutycznej. Pacjenci mogą otrzymać jedynie leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC), oparte przede wszystkim na leczeniu przeciwbólowym, przeciwdepresyjnym, stosowaniu leków nasennych, przeciwłękowych, przeciwzapalnych, przeciwobrzękowych. Założono, że nie stanowią one kosztów różniących z uwagi na arbitralne założenie, że leki te również otrzymują chorzy leczeni treosulfanem.

W analizie przedstawiono wyłącznie zestawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych na podstawie dwóch badań jednoramiennych (Gropp 1998, Hilman 2010) w którym treosulfan podawany w monoterapii (Gropp 1998) lub w skojarzeniu z gemcytabiną Hilman 2010) (nawrót choroby po uprzednich liniach leczenia: pacjenci otrzymywali wcześniej od I do >IV linii leczenia, w tym topotekan).

Efekty zdrowotne przedstawiono dla przeżycia całkowitego (jako medianę OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (w postaci mediany PFS), odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Przedstawiono koszt leczenia 6 cykli terapii, jako najczęściej wskazywanego w badaniach klinicznych dla treosulfanu.

Dodatkowo, wskazano szacunkowe koszty leczenia raka jajnika z wykorzystaniem standardowo stosowanych w tym wskazaniu substancji czynnych: karboplatyny, paklitakselu, topotekany, gemcytabiny oraz doksorubicyny liposomalnej pegylowanej. Do przedstawienia kosztów, wszystkie substancje potraktowano jako stosowane w monoterapii. Koszty dla terapii alternatywnych wskazań analogicznie jak dla okresu przyjętego dla treosulfanu (6 miesięcy/cykli terapii).

W niniejszym opracowaniu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne tj. koszty podania leków oraz koszty leków. W analizie pominięto koszty leczenia działań niepożądanych, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia wspomagającego oraz koszty BSC (leczenia wspomagającego).

Z odnalezionych informacji wynika, że jest bardzo duża rozbieżność między cenami w poszczególnych krajach. Cena netto 1 g treosulfanu wskazana w zarządzeniu Prezesa NFZ jest znacznie wyższa niż cena leku w Wielkiej Brytanii. W UK cena jest znacznie niższa (2-3x) niż w Niemczech i Danii (198 zł vs 471 i 356 zł);

Leczenia treosulfanem 1 pacjentki w horyzoncie 6 miesięcy terapii może wynieść w przypadku podawania leku w postaci doustnej od 4,7 tys zł do 26,2 tys zł. Podawanie leku w postaci dożyłnej (monoterapia) generuje koszty w wysokości od 17 tys zł do 36,6 tys zł. Podawanie leku w skojarzeniu z gemcytabiną związane jest z kosztem 14,9-27 tys zł.

Dla porównania koszt monoterapii (w uwzględnieniu kosztów podania leku) przy wykorzystaniu systemowo finansowanych substancji czynnych w raku jajnika wynosi w 6 miesięcznym horyzoncie czasowym wynosi: karboplatyna- 3,9 tys zł, paklitaksel- 5,28 tys zł, gemcytabina – 7,9 tys zł, topotekan – 25,8 tys zł, doksorubicyna liposomalna pegylowana -52,3 tys zł .

W odniesieniu do efektów zdrowotnych, u pacjentów leczonych treosulfanem po niepowodzeniu standardowo dostępnych terapii, odpowiedzi można oczekiwać u 19 % chorych leczonych w monoterapii do 53% chorych leczonych treosulfanem w skojarzeniu z gemcytabiną. Brak odpowiedzi na leczenie dotyczyć może od 47% (monoterapia) do 16,3 % (leczenie skojarzone) chorych. W badaniu Gropp 1998, mediana przeżycia pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wyniosła 41 miesięcy, a pacjentów którzy nie odpowiedzieli na leczenie - 5,2 miesiąca.

W ocenie Agencji zasadnym jest aby cena leku nie była wyższa niż najniższe z odnalezionych cen: cena leku dostępnego w Wielkiej Brytanii (postać dożylna): 1 g = £39.44; 5 g = £152.41 lub w Danii (postać doustna): 250 mg/50 tbl -1177 DKK 250 mg/100 tbl 2185 DKK.

Oszacowanie kosztów NFZ

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanej technologii lekowej (w postaci dożyłnej) ze środków publicznych w Polsce.

Z uwagi na brak wiarygodnych danych oraz danych z NFZ, oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i stanowi odzwierciedlenie opinii jedynego eksperta klinicznego, na podstawie której założono, że rocznie do leczenia treosulfanem może kwalifikować się 300 pacjentek dla których nie ma innych dostępnych opcji terapeutycznych.

Przeprowadzone oszacowanie, zawierają jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych (w różnych wariantach cenowych) oraz koszt podania leku (z uwagi na brak danych o wydatkach NFZ poniesionych na przedmiotową terapię). Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków oraz leczenia wspomagającego.

Mając na uwadze odnalezione bardzo rozbieżne ceny dotyczące preparatu treosulfan (w różnych krajach) oraz brak informacji po jakiej cenie lek był dotychczas sprowadzany do Polski, oszacowanie wskazuje, że 6 miesięczne leczenie 300 pacjentek może wiązać się z dodatkowym kosztem dla NFZ w wysokości:

- Stosowanie doustnej postaci leku: 1,5 mln zł -7,9 mln zł (najniższe koszty dotyczą sprowadzanie tej postaci leku z Danii)
- Stosowanie dożyłnej postaci leku: 5,2 mln – 11 mln zł (najniższe koszty dotyczą sprowadzanie tej postaci leku z Wielkiej Brytanii).

Uwagi dodatkowe:

Brak uwag.

9. Piśmiennictwo

1. Dańska-Bidzińska A, Miedzińska-Maciejewska M, Derlatka P, et al. Wybrane zagadnienie współczesnej onkologii Zeszyt 3 - Rak jajnika. <http://onkoedu.pl/zeszyty/article/8024.html>. Dostęp: 03.03.2014 r.
2. McGuire W, Hoskins W, Brady M, [et al.]. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996;334, 1-6.
3. Nowak-Markwitz E. Rola pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (PLD) w leczeniu raka jajnika. *Ginekol Pol.* 2009, 80, 615-619.
4. Memarzadeh S, Berek J. Advances in the management of epithelial ovarian cancer. *J Reprod Med.* 2001, 46, 621-630.
5. Ozols R. Systemic therapy for ovarian cancer: current status and new treatments. *Seminars in Oncology.* 2006, 33, 2 suppl 6, 3-11.
6. Krzemieniecki K, Zygulska AL. Treosulfan w leczeniu zaawansowanego raka jajnika i przerzutowego czerniaka skóry oraz galki ocznej. *Onkologia w Praktyce Klinicznej 2011, tom 7, nr 3, 127-131.*
7. Hilger R.A., Harstrick A., Eberhardt W. i wsp. Clinical pharmacokinetics of intravenous treosulfan in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1998; 42: 99-104.
8. Kopf-Maier P., Sass G. Antitumor activity of treosulfan in human lung carcinomas. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1996; 37: 211-221. .
9. Kopf-Maier P., Sass G. Antitumor activity of treosulfan against human breast carcinomas. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1992; 31: 103-110.
10. Kopf-Maier P. The alkylator treosulfan shows activity towards human renal-cell carcinoma in vitro and in vivo. *In Vivo* 1998; 12: 275-288.
11. Fichtner I., Becker M., Baumgart J. Antileukaemic activity of treosulfanu in xenografted human acute lymphoblastic leukaemias. *Eur. J. Cancer* 2003; 39: 801-807.
12. Schmidmaier R., Oellerich M., Baumgart J. i wsp. Treosulfan induced apoptosis in acute myeloid leukemia cells is accompanied by translocation of protein kinase C delta and enhanced by bryostatin-1. *Exp. Hematol.* 2004; 32: 76-86.
13. Wachowiak J., Sykora K., Cornish J. et al. Treosulfan-based preparative regimens for allo-HSCT in childhood hematological malignancies: a retrospective study on behalf of the EBMT pediatric disease working party. *Bone Marrow Transplant* 2011 Feb 07; DOI:10.1038/bmt.2010.343.
14. Charakterystyka produktu leczniczego treosulfan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji: <http://tinyurl.com/p45otjz>. dostęp: 03 .03.2014 r.
15. Charakterystyka produktu leczniczego treosulfan, kapsułki: <http://tinyurl.com/pygpm2y>. dostęp: 03 .03.2014 r.
16. Merkle E., Ackermann S., Beck E.P, et al. High-dose versus low-dose cisplatin chemotherapy plus treosulfan in epithelial ovarian carcinoma FIGO II-IV: Results of a prospective randomized trial. *Onkologie* 2000; 23: 232-238.
17. Reed NS, Poole CJ, Coleman R, et al. A randomised comparison of treosulfan and carboplatin in patients with ovarian cancer: a study by the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group (SGCTG) *Eur J Cancer.* 2006;42:179-185.
18. du Bois A, Meier W, Lück HJ, et al. Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum- and paclitaxel-refractory ovarian cancer: a randomised trial of the German Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Ovarian Cancer. *Ann Oncol.* 2002 Feb;13(2):251-7.
19. Lindert O, Skrzypulec-Plinta V, Plinta R. et al, Zastosowanie hormonoterapii w ginekologii onkologicznej i terapii raka piersi. *Przegląd menopauzalny* 2/2010.
20. Trope C, Marth C, Kaern J. Tamoxifen in the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Eur J Cancer* 2000; 36: S59-61.
21. Meier W, du Bois A, Reus, et al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2009 Aug;114(2):199-205. .
22. Gropp M., Meier W., Hepp H. Treosulfan as an effective second-line therapy in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 1998; 71: 94-98.
23. Hilman S, Koh PK, Collins S, et Al. The use of treosulfan and gemcitabine in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2010 Jan;1(1):209-213. Epub 2010 Jan 1.
24. Meden H, Wittkop Y, Kuhn W. Maintenance chemotherapy with oral treosulfan following first-line treatment in patients with advanced ovarian cancer: feasibility and toxicity. *Anticancer Res.* 1997 May-Jun;17(3C):2221-3.
25. Atzpodien J., Terfloth K., Fluck M., Reitz M. Cisplatin, gemcitabine and treosulfan is effective in chemotherapy-pretreated relapsed stage IV uveal melanoma patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 62: 685-688.

26. Masding J., Sarkar T.K., White W.F. i wsp. Intravenous treosulfan versus intravenous treosulfan plus cisplatinum in advanced ovarian carcinoma. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990; 97: 342–351.
27. Kaldor JM, Day NE, Pettersson F et al. (1990). Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med*, 322: 1–6. .
28. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Pharmaceuticals. volume 100 A. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2012.
29. Pedersen-Bjergaard J, Ersbøll J, Sørensen HM et al. (1985). Risk of acute nonlymphocytic leukemia and preleukemia in patients treated with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphomas. Comparison with results obtained in patients treated for Hodgkin's disease and ovarian carcinoma with other alkylating agents. *Ann Intern Med*, 103: 195–200. .
30. Charakterystyka produktu leczniczego topotecan. <http://tinyurl.com/q83kx8r> . dostęp: 10.03.2014r.
31. Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin Kabi. <http://tinyurl.com/o6lelt9> . dostęp: 03.03.2014 r.
32. Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxel Dr. Schlichtiger. <http://tinyurl.com/omjacjz> . .
dostęp: 11.03.2014 r.

10. Załączniki

Załącznik 1. Status rejestracyjny treosulfanu w krajach europejskich

Załącznik 2. Charakterystyka Produktu Leczniczego treosulfan (Irlandia)

Załącznik 3. Strategie wyszukiwania publikacji

- Korespondencja z MZ, podmiotem odpowiedzialnym, ekspertem klinicznym
- Publikacje i rekomendacje