



Rekomendacja nr 190/2014

z dnia 4 sierpnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie topotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie topotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie topotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w programie chemioterapii niestandardowej.

W opinii Konsultanta Krajowego ds. hematologii dziecięcej, w III linii leczenia odpornej lub nawrotowej ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż., zaleca się zastosowanie topotekanu.

Odnalezione badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (dowody naukowe słabej jakości), sugerują skuteczność topotekanu w kolejnych liniach leczenia chorych z oporną na wcześniejsze leczenie lub nawrotową ostrą postacią białaczki szpikowej, przede wszystkim w populacji dzieci i młodych dorosłych.

Lek ten poszerza spektrum dostępnych interwencji w ostrej białaczce szpikowej w przypadku wyczerpania innych zalecanych opcji terapeutycznych.

Docelowo należy rozważyć umieszczenie leku w katalogu chemioterapii standardowej w kolejnych liniach leczenia ostrej białaczki szpikowej.

Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną topotekanu, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.



Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie topotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz.U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa (AML; ang. *acute myeloblastic leukemia*) jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopozy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych.

Podstawą rozpoznania są cytologiczne i cytochemiczne badania krwi i szpiku oraz badania cytogenetyczne, molekularne i immunologiczne.

AML u dzieci stanowi ok. 15% ostrych białaczek, natomiast u dorosłych ok. 80%. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~ 65 lat. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zapadalność roczna całej populacji wynosi średnio 3-4/100 000 i rośnie. W Polsce każdego roku odnotowuje się ponad 700 nowych zachorowań. W ciągu ostatnich 10 lat odnotowano znaczący wzrost zachorowalności na AML.

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych) (hematopoietic stem cell transplantation HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe przeżycie.

Opis wnioskowanego świadczenia

Przeciwnowotworowe działanie topotekanu polega na hamowaniu topoizomerazy I – enzymu uczestniczącego w replikacji DNA poprzez zmniejszanie napięcia torsyjnego przed poruszającymi się widełkami replikacyjnymi. Topotekan hamuje działanie topoizomerazy I poprzez stabilizowanie kowalencyjnego kompleksu enzymu i rozdzielonych nici DNA, będącego etapem pośrednim w procesie katalitycznym. Następnym hamowaniem topoizomerazy I przez topotekan jest wywołanie pęknięć pojedynczych nici DNA związanego z białkiem w komórce.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opracowanymi przez polskie i zagraniczne organizacje działające w ochronie zdrowia, podstawową terapią ostrej białaczki szpikowej wymienianą w rekomendacjach jest polichemioterapia z użyciem antracyklin (daunorubicyna, idarubicyna) w połączeniu z cytarabiną.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono prace opisujące skuteczność i bezpieczeństwo topotekanu stosowanego w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Do analizy klinicznej włączono 1 przegląd systematyczny *Ziogas 2011* oraz 7 prac opisujących zastosowanie ocenianych technologii w terapii pacjentów z AML. Wśród nich odnaleziono 3 jednoramienne badania obserwacyjne *Kolb 2004*, *Steinherz 2010* i *Shukla 2014*, oceniające wpływ złożonego schematu chemioterapii na odpowiedź kliniczną u pacjentów pediatrycznych z objawami ostrej białaczki szpikowej (topotekan był w nich stosowany w wielolekowym schemacie chemioterapii łącznie z winorelbina i tiotepą). Do analizy klinicznej włączono także 3 badania obserwacyjne *Giles 2004*, *Prébet 2012*, *Estey 2001* oraz 1 badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej *Bolanos-Meade 2004*.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą *Ziogas 2011*, dotyczącym skuteczności różnych schematów chemioterapii stosowanych u starszych pacjentów (>60 r.ż.) w terapii indukcyjnej AML, uwzględniono 3 schematy zawierające topotekan stosowany łącznie z: wysokimi dawkami arabinozydu cytozyny i cyklofosfamidem [84 pacjentów, mediana wieku 71 (zakres: 65–89), CR wystąpił u 52,4%], daunorubicyną [11 pacjentów, mediana wieku 68 (zakres: 50–84)] oraz wysokimi dawkami arabinozydu cytozyny [45 pacjentów, mediana wieku 71 (zakres: 65–89), mediana OS = 9 miesięcy, CR wystąpił u 51,1%]. W porównaniu do schematu, stanowiącego grupę kontrolną (daunorubicyna z arabinozydem cytozyny) dla dwóch z powyżej wymienionych schematów leczenia (topotekan w skojarzeniu z wysokimi dawkami arabinozydu cytozyny i cyklofosfamidu oraz topotekan w skojarzeniu z wysokimi dawkami arabinozydu cytozyny) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania odpowiedzi całkowitej [odpowiednio OR= 0,62 (0,22–1,78) i OR= 0,66 (0,36–1,22)]. Natomiast dla schematu daunorubicyna w skojarzeniu z topotekaniem wykazano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania całkowitej odpowiedzi u pacjentów, leczonych schematem z zastosowaniem topotekanu [OR= 0,03 (0,002–0,64)].

W badaniu *Prébet 2012* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej topotekan + cytarabina podawanej pacjentom z AML jako drugi cykl leczenia indukcyjnego rozpoczynający się w 14 dniu standardowego cyklu chemioterapii indukcyjnej „7+3” (cytarabina + daunorubicyna). Wyniki uzyskane w wyniku prowadzonej obserwacji porównano w danymi dostępnymi dla historycznej grupy kontrolnej leczonej w drugim schemacie indukcyjnym z zastosowaniem cytarabiny w skojarzeniu z antracykliną. W badaniu wykazano wyższy odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR) w grupie pacjentów leczonych topotekaniem w skojarzeniu z cytarabiną w porównaniu z grupą leczoną za pomocą cytarabiny w skojarzeniu z antracykliną (różnica nie istotna statystycznie). W przypadku odniesienia skuteczności topotekanu do historycznej grupy kontrolnej wykazano wyższy odsetek i dłuższą medianę przeżycia całkowitego (OS) oraz niższą skumulowaną częstość nawrotu AML w grupie leczonej topotekaniem w skojarzeniu z cytarabiną. W czasie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy (mediana): 16 pacjentów przeżyło, a 15 zmarło (z powodu progresji choroby: 12 pacjentów, w czasie fazy indukcji: 2 pacjentów, w remisji: 1 pacjent z powodu przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi).

Badanie *Bolanos-Meade 2004* to jednoramiennie badanie II fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu chemioterapii cytarabina + topotekan + mitoksantron w populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową w wieku powyżej 60 lat. Spośród 32 pacjentów włączonych do badania, odpowiedź całkowitą (CR) uzyskano u 19 (59%) chorych. Nie wykazano różnicy w odniesieniu do CR w grupach pacjentów z niekorzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów bez rozróżnienia ze względu na diagnozę wynosiła 6,5 miesiąca, natomiast mediana przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS) 7,7 miesiąca. Nie wykazano różnic w medianie OS i DFS w grupach pacjentów z różnym ryzykiem cytogenetycznym (niekorzystne vs pośrednie ryzyko cytogenetyczne: OS $p=0,16$, DFS $p=0,24$) oraz etiologią choroby (AML de novo vs MDS/2°: OS $p=0,86$, DFS $p=0,37$).

Badanie *Estey 2001* to badania obserwacyjne, w którym porównywano schematy chemioterapii zawierające topotekan w skojarzeniu z cytarabiną (TA), fludarabinę w skojarzeniu z cytarabiną (FA) oraz idarubicynę w skojarzeniu z cytarabiną (IA) w leczeniu nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki szpikowej (AML) lub zespołów mielodysplastycznych o podobnym rokowaniu jak AML (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją oraz w niektórych przypadkach również oporna niedokrwistość) z wykluczeniem ostrej białaczki promielocytowej. Spośród 1279 pacjentów leczonych w okresie 1991–1999 roku, 322 (25%) otrzymało schemat IA, 600 (47%) schemat FA i 357 (28%) schemat TA. Przeprowadzone w ciągu dekady badania nie były próbami randomizowanymi, jednak każde z nich obejmowało dorosłych pacjentów w każdym wieku i z różnym ryzykiem cytogenetycznym, co umożliwiło dokonanie porównania tychże schematów chemioterapii i przedstawienie ich w omawianej publikacji. Grupa pacjentów leczona schematem IA stanowiła odwołanie dla pozostałych opcji terapeutycznych.

W badaniu *Estey 2001*, wyniki analizy dowodzą dłuższej mediany czasu wolnego od zdarzenia (EFS) w remisji wśród pacjentów leczonych schematami chemioterapii IA w porównaniu ze schematami

chemioterapii TA, a oszacowane ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w grupie pacjentów leczonych schematami TA było o 53% wyższe niż wśród pacjentów leczonych schematami chemioterapii IA. Oszacowana mediana przeżycia całkowitego podobnie jak pozostałe punkty końcowe świadczą o lepszej skuteczności terapii z zastosowaniem schematów IA i wynosi 77 miesięcy w grupie IA i 41 miesięcy w grupie TA.

Badanie *Giles 2004* jest jednoramiennym badaniem II fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu chemioterapii fludarabina + topotekan + cytarabina (FTA) w leczeniu AML (nawrót lub postać oporna na leczenie) w 17-osobowej grupie pacjentów. Pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymywali różne leczenie indukcyjne i postremisyjne po zastosowanym badanym schemacie FTA. 6 uczestników badania (35%) było pierwotnie opornych na leczenie indukcyjne i nigdy nie osiągnęli odpowiedzi całkowitej (CR). Spośród badanej grupy pacjentów (N=17), u 6 osób (35%) osiągnięto całkowitą odpowiedź na leczenie (CR). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 17 tygodni (przedział 1-154 tygodnie), a odsetek przeżycia w 12-miesięcznym okresie obserwacji wyniósł 18%.

W badaniu *Shukla 2014* (jednoramienne badanie II fazy), w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chemioterapii w schemacie TVTC (topotekan, winorelbina, tiotepa, klofarabina) u pediatrycznych pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) i ostrą białaczką szpikową]całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 69% z 17 chorych włączonych do badania chorych, zaś w subpopulacji chorych na AML (N=12) u 67%. Natomiast spośród 11 pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (ang. *complete response*, CR) lub całkowitą odpowiedzią na leczenie bez poprawy w liczbie płytek krwi (ang. *CR without platelet recovery*, CRp), 9 pacjentów (82%) przystąpiło bezpośrednio do przeszczepu komórek macierzystych (ang. *stem cell transplantation*, HSCT).

Natomiast w badaniu *Steinherz 2010* (badanie jednoramienne I fazy, mającym na celu określenie maksymalnej tolerowanej dawki (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) klofarabiny w przypadku podawania jej w skojarzeniu z topotekaniem, winorelbina, tiotepą oraz deksametazonem (TVTC) w populacji pacjentów pediatrycznych) całkowitą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 2 (33%) chorych, leczonych klofarabiną w dawce 30 mg/m²/dzień, w tym u jednego pacjenta z AML. W tej grupie również u 1 chorego, zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie (u chorej]na AML stwierdzono normokomórkowy szpik kostny, jednakże z 5% pozostałością blastów). Natomiast w grupie chorych, otrzymujących klofarabinę w dawce 40 mg/m²/dzień u 5 (83%) chorych wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, zaś u 4 z nich przeprowadzono przeszczep komórek macierzystych.

W badaniu *Kolb 2003*, nierandomizowanym jednoramiennym badaniu II fazy, przeprowadzonym w grupie 28 chorych (w tym 9 na AML), całkowitą odpowiedź uzyskało 10 (36%) włączonych pacjentów, z czego 4 było chorych na AML. Ponadto u jednego chorego nastąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, zaś u 2 częściowa odpowiedź na leczenie, bez poprawy liczby płytek krwi – w tym u jednego z AML.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniach włączonych do analizy klinicznej najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była gorączka neutropeniczna – występowała u większości pacjentów. W badaniu *Prébet 2012* obserwowano umiarkowaną toksyczność hematologiczną (neutropenia i trombocytopenia) oraz umiarkowaną toksyczność niehematologiczną bez zdarzeń niepożądanych III i IV stopnia. W badaniu *Giles 2004* oprócz gorączki neutropenicznej u większości pacjentów występował również epizod gorączkowy po rozpoczęciu leczenia. W badaniu *Bolanos-Meade 2004* u leczonych osób często występowało zapalenie błon śluzowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych niemożliwe było przeprowadzenia wiarygodnej analizy ekonomicznej dla stosowania topotekanu w AML.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianym wskazaniu (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych) odstąpiono od wykonania analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

Dla produktu leczniczego Topotecan Teva w roku 2011 wystąpiono z jednym wnioskiem na leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej wydając jedną zgodę na finansowanie na kwotę 1048,80 zł. W kolejnym roku odnotowano także jeden wniosek i jedną zgodę na kwotę 1282,44 zł. Natomiast w roku 2014 złożono jeden wniosek i wydano jedną zgodę na kwotę 850,50 zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych zamieszczonych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 10 rekomendacji odnoszących się do terapii AML, opracowanych przez: *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2014)*, *Greater Manchester and Cheshire Cancer Network (GMCCN 2011)*, *European Leukemia Net (ELN 2010)*, *Polską Unię Onkologii (PUO 2013)*, *European Society for Medical Oncology (ESMO 2013)*, *Alberta Health Services (AHS 2009)*, *American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT 2008)*, *Cancer Care Ontario (CCO 2008)*, *British Society for Haematology (BSH 2006)* oraz *Cancer Care Nova Scotia (CCNS 2005)*.

Podstawową terapią indukującą remisję wymienianą przez rekomendacje jest polichemioterapia z użyciem antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna) w połączeniu z cytarabiną, opcjonalnie z dodatkiem kładrybiny. W fazie konsolidacji remisji stosuje się zazwyczaj cytarabinę w dużych dawkach również z mitoksantronem.

Spośród odnalezionych rekomendacji jedynie w publikacjach *NCCN 2014*, *ELN 2010* oraz *PUO 2013* zamieszczono krótką informację na temat topotekanu. W rekomendacjach opracowanych przez NCCN w 2014 roku dopuszcza się topotecan, jako alternatywną opcję terapeutyczną stosowaną zamiast antracyklin u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego. W przeciwieństwie do tychże zaleceń, ELN w swoich rekomendacjach z 2010 roku wymienia topotecan, jako nieskuteczną terapię w fazie indukcji.

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych topotekanu w rozpatrywanym wskazaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.07.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-191999-120/DJ/2014), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie topotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C.92.0 - rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 240/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie topotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 240/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie topotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Raport Nr: AOTM-OT-431-22/2014 Doksorubicyna liposomalna pegylowana, winorelbina, tiotepa, topotekan we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (C92.0) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej