



Rekomendacja nr 156/2013

z dnia 28 października 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: trabektedyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.56

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej: trabektedyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.56

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „Trabektedyna w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy jajnika (kod ICD10: C.56)” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Randomizowane badanie trzeciej fazy z grupą kontrolną wykazało przewagę stosowania trabektedyny + PLDH (*Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride* – pegylowany liposomalny chlorowodorek doksorubicyny) nad PLDH w monoterapii dla punktów końcowych takich jak: czasu wolny od progresji oraz współczynnik odpowiedzi na leczenie. To badanie jednak nie wykazało istotnej zmiany przeżycia całkowitego oraz posiadało błędy metodologiczne ograniczające wiarygodność wyników. Dostępne dowody naukowe wskazują wysoką toksyczność leku w porównaniu do innych schematów stosowanych w ocenianym wskazaniu. National Institute for Health and Care Excellence nie rekomenduje podawania trabektedyny u kobiet z rakiem jajnika.

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 08.08.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Trabektedyna w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy jajnika (kod ICD-10 C.56)

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy 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.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.



Problem zdrowotny

W 2010 roku na raka jajnika zachorowało 3587 osób. 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.

W raku jajnika nie ma objawów patognomonicznych, ale u większości chorych ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne. U części chorych jajniki mogą być prawidłowej wielkości lub jedynie nieznacznie powiększone, mimo rozsiewu raka w jamie brzusznej.

Zastosowanie w leczeniu chorych na raka jajnika we wszystkich fazach tej choroby ma chemioterapia. Celem terapii jest głównie łagodzenie objawów choroby i wydłużenie czasu do nawrotu czy progresji, a bardzo rzadko wydłużenie czasu przeżycia. U chorych platyno-wrażliwych w dobrym stanie ogólnym, wydolnych hematologicznie, należy rozważyć chemioterapię dwulekową.

Opis wnioskowanego świadczenia

Trabektedyna wiąże się z dużym rowkiem DNA zginając helisę do głównego rowka. Takie wiązanie z DNA uwalnia kaskadę zdarzeń wpływających na szereg czynników transkrypcyjnych, białka wiążące DNA i ścieżki naprawy DNA powodując zaburzenia cyklu komórkowego. Wykazano antyproliferacyjne działanie trabektedyny in vitro i in vivo wobec szeregu ludzkich linii komórek raka i guzów doświadczalnych, w tym złośliwych takich jak mięsaki, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jajnika i czerniak złośliwy. W leczeniu mięsaka tkanek miękkich zalecana dawka wynosi 1,5 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny, z trzytygodniową przerwą pomiędzy cyklami. Zdecydowanie zaleca się podawanie leku przez cewnik założony do żyły centralnej. Wszystkim pacjentom należy podać kortykosteroidy w celu profilaktyki przeciwwymiotnej, ale również w związku z ochronnym działaniem tego leku na wątrobę. W razie potrzeby można podać dodatkowe leki przeciwwymiotne.

Alternatywna technologia medyczna

Według opinii ekspertów komparatorami dla trabektedyny we wskazaniu ICD-10 C59 są pochodne platyny (karboplatyna, cisplatyna) i topotekan stosowane w monoterapii albo razem z innym lekiem (PLD, paklitaksel, cyklofosfamid, gemcytabina).

Skuteczność kliniczna

Odnaleziono jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne trzeciej fazy dotyczące podawania trabektedyny OVA-301. Badanie to zostało włączone do przeglądu systematycznego BMJ-Technology Assessment Group.

Metaanaliza badań dotyczących terapii lekami będącymi pochodnymi platyny wykazała, że stosowanie zarówno PLDH w monoterapii jak i trabektedyny + PLDH wiąże się ze znacznym wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do topotekanu w monoterapii. Trabektedyna stosowana razem z PLDH wykazała się również statystycznie istotną poprawą czasu wolnego od progresji w porównaniu do PLDH, paklitakselu i topotekanu używanych w monoterapii.

Metaanaliza terapii lekami nie będącymi pochodnymi platyny wykazała, że stosowanie trabektedyny + PLDH posiada znacząco wyższy współczynnik odpowiedzi w porównaniu do PLDH oraz topotekanu

(doustnego). Przyjmowanie topotekanu (doustny) w porównaniu do topotekanu (dożylny) wiązało się ze wzrostem proporcji pacjentów osiągających całkowitą albo częściową odpowiedź. Nie wykazano innych różnic statystycznie istotnych.

Autorzy przeglądu systematycznego uznali jednak, że pomimo włączenia wyników badania OVA-301 do metaanalizy punktów końcowych, nie wzięto ich pod uwagę w dalszej ocenie ekonomicznej ze względu na kilka nieprawidłowości:

- 1) Analiza wyników pacjentek z nowotworem w pełni platyno-wrażliwym nie została zaplanowana przed, a dopiero po badaniu.
- 2) Pomimo prawidłowej randomizacji nie uzyskano homogenicznych grup pod względem czasu wolnego od progresji na korzyść PLDH w monoterapii
- 3) Nie podano wyniku badań dla pacjentek posiadających platyno-oporny nowotwór, a przyjmujący trabektedynę + PLDH. Podano jedynie wyniki dla pacjentów z platyno-wrażliwym rakiem.

Bezpieczeństwo stosowania

Przed przystąpieniem do metaanalizy bezpieczeństwa stosowania, BMJ Technology Assessment Group skonsultowało się z ekspertami klinicznymi i wybrali najważniejsze działania niepożądane (3 i 4 stopnia) biorąc pod uwagę wygodę pacjenta oraz obciążenie budżetu.

Reakcje alergiczne.

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic.

Łysienie.

Stosowanie PLDH w monoterapii posiadało istotnie statystycznie niższe ryzyko łysienia od pozostałych chemioterapii.

Anemia

Stosowanie topotekanu (dożylnie i doustnie) w monoterapii oraz trabektedyny + PLDH posiadało znacząco większe ryzyko anemii (na poziomie 5%) w porównaniu do PLDH w monoterapii.

Nudności i wymioty

Topotekan w monoterapii (doustnie) i trabektedyna + PLDH okazały się posiadać znacząco większe ryzyko nudności i wymiotów w porównaniu do PLDH w monoterapii. Pozostałe wyniki nie były istotne statystycznie.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Yondelis® (trabektedyna), działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: jadłowstręt, ból głowy, wymioty, nudności, zaparcie, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zmęczenie, astenia, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi oraz zmniejszenie stężenia albuminy we krwi.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W Polsce trabektedyna (Yondelis®) refundowana jest w leczeniu mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C 48, C49).

W ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu ICD-10 C 56, Narodowy Fundusz Zdrowia w okresie czasu 01.2012-03.2013 wydał 9 zgód na leczenie trabektedyną, na łączną kwotę 4 396 869,70 zł.

Nie odnaleziono informacji odnośnie refundacji leku w innych krajach

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

National Institute for Health and Care Excellence na podstawie raportu "Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent

disease only”, nie rekomenduje stosowania trabektedyny + PLDH u kobiet z nawrotem płatynowrażliwego raka jajnika.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.08.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „trabektedyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.56”, na podstawie art. 31 e ust. 1 art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 232/2013 z dnia 28 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: trabektedyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.56

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 232/2013 z dnia 28 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: trabektedyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.56
2. Raport Nr: Raport Nr: AOTM-BP-431-4(4)/2013. Trabektedyna w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy jajnika (kod ICD 10 C.56). Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.