



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

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.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, za zasadne dalsze 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.

Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego Buder 2013 wskazują, że w leczeniu przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, chemioterapia złożona z gemcytabiny (Gem) i treosulfanu (T) jest schematem najlepiej zbadanym klinicznie (oceniona w badaniach I i II fazy). Spośród wszystkich dostępnych publikacji, najwyższe wyniki przy zastosowaniu schematu GemT osiągnięto w badaniu pilotażowym Pfohler 2003 (ORR =28,6%; OS = 15,3 m-ca i PFS = 7,1 m-ca). W randomizowanym badaniu klinicznym II fazy, w którym porównywano skuteczność treosulfanu w monoterapii i w skojarzeniu z gemcytabiną w przerzutowym czerniaku błony naczyniowej oka, wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji (3 miesiące vs. 2 miesiące, $p = 0.008$) i tendencję w kierunku większego odsetka stabilizacji choroby oraz częściowych remisji (PR+SD: 33% vs. 13%, $p = 0.073$), stosując leczenie skojarzone GemT.

Profil bezpieczeństwa leku jest zbliżony do innych leków onkologicznych, w odnalezionych badaniach klinicznych najczęściej podkreślane jest występowanie neutropenii i trombocytopenii, ale nie obserwowano zagrażającej życiu mielosupresji.



Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie treosulfanu w rozpoznaniach określonym kodem ICD-10: C69 i C69.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Minister Zdrowia wyraził zgodę na przygotowanie raportu skróconego.

Problem zdrowotny

Nowotwory gałki ocznej i układu ochronnego oka stanowią niewielki procent nowotworów obserwowanych u ludzi, jednak ze względu na znaczenie okolic, w których się rozwijają, są poważnym problemem diagnostycznym, klinicznym i terapeutycznym. Nowotwory oka stanowią ok. 1% wszystkich rejestrowanych rocznie w USA nowotworów. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe oka według danych Centrum Onkologii na przestrzeni lat 2007-2009 średnio wynosi 261 przypadków, zaś liczba zgonów w tych samych latach średnio wynosi 42,7 przypadków.

Oko wraz z jego aparatem ochronnym może wg klasyfikacji histologicznej Lorenza i Zimmermana stanowić punkt wyjścia dla 300 różnych nowotworów oka i jego przydatków.

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

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Treosulfan jest od wielu lat zarejestrowany w kilku krajach europejskich i stosowany w mono- lub polichemioterapii zaawansowanych postaci raka jajnika w dawce 5–8 g/m² jednorazowo, co 3–4 tygodnie. 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. Stosowanie treosulfanu w ramach terapii podtrzymującej po zakończeniu chemioterapii wymaga dalszych badań klinicznych.

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

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

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionym piśmiennictwem i opinią eksperta, treosulfan w nowotworach oka stosowany jest wyłącznie w czerniaku błony naczyniowej oka.

Ekspert wskazuje jako komparator dakarbazynę, co jest zgodne z odnalezionym piśmiennictwem. Zgodnie z dostępnymi publikacjami, w zaawansowanym czerniaku błony naczyniowej stosowane są również wielolekowe chemioterapie (w tym w badaniach klinicznych) w skład których wchodzi m.in. takie substancje czynne jak: fotemustyna, karboplatyna, paclitaksel, sorafenib, bleomycyna, winkrystyna, lomustyna, dacarbazyna, INF-a2b, IL-2, bewacyzumab, temozolomid oraz immunoterapia

ipilimumabem. Z uwagi na specyfikę choroby, większość schematów stosowana jest jako leczenie eksperymentalne i off-label.

Podkreślić należy fakt, że przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka jest nowotworem charakteryzującym się złym rokowaniem. W przebiegu czerniaka błony naczyniowej oka występują najczęściej chemiooporne przerzuty do wątroby. Stosując kilkulekowe schematy chemioterapii na bazie dakarbazyny, odsetek odpowiedzi wynosi w tej grupie chorych poniżej 1%. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa można wnioskować, że aktywność treosulfanu badanego w liniach komórkowych czerniaka błony naczyniowej może być znacznie wyższa, szczególnie w przypadku połączenia treosulfanu z gemcytabiną. Z tego powodu podejmowane są próby kliniczne leczenia treosulfanem przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka.

Skuteczność kliniczna

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

Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego *Buder 2013* wskazują, że w leczeniu przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, chemioterapia złożona z gemcytabiny (Gem) i treosulfanu (T) jest schematem najlepiej zbadanym klinicznie (ocenioną w badaniach I i II fazy). Spośród wszystkich dostępnych publikacji, najwyższe wyniki przy zastosowaniu schematu GemT osiągnięto w badaniu pilotażowym *Pfohler 2003* (ORR =28,6%; OS 15,3 m-ca i PFS 7,1 m-ca), które nie zostały powtórzone w żadnym z kolejnych badań I i II fazy.

W jedynym opublikowanym randomizowanym badaniu klinicznym II fazy porównywano skuteczność treosulfanu w monoterapii i w skojarzeniu z gemcytabiną w przerzutowym czerniaku błony naczyniowej oka. Wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji (3 miesiące vs. 2 miesiące, $p = 0.008$) i tendencję w kierunku większego odsetka stabilizacji choroby oraz częściowych remisji (PR+SD: 33% vs. 13%, $p = 0.073$), stosując leczenie skojarzone GemT. Odpowiedź w grupie leczonej GemT wyniosła 4%.

Wszystkie pozostałe badania, znacznie niższej jakości (badania pilotażowe, I i II fazy z małą liczebnie populacją), wskazują na konieczność bardzo ostrożnego wnioskowania odnośnie możliwych korzyści terapeutycznych związanych ze stosowaniem schematów z treosulfanem w czerniakach błony naczyniowej oka.

Bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Treosulfan nie jest refundowany systemowo w Polsce. Według danych NFZ treosulfan we wskazaniu określonych kodami C69 oraz C69.9 w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej w okresie 01.2012-06.2013 był przedmiotem 2 wniosków o refundację, w ramach czego wydano 3 zgody. W okresie 01-06.2013r. wartość refundacji treosulfanu w ramach chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych wskazaniach wyniosła 296 028 zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne wskazujące na zasadność stosowania treosulfanu w czerniaku błony naczyniowej oka.

Odnalezione rekomendacje zostały wydane przez:

- European Dermatology Forum, the European Association of Dermato-Oncology and the European Organization of Research and Treatment of Cancer, Gerbe 2012 (Rekomendacja Ekspercka);
- German Cancer Society and the German Dermatologic Society 2008 (Niemcy);
- Thames Valley Chemiotherapy Regiments Skin, 2013 oraz North West London Cancer Network 2012 (Wielka Brytania).

We wszystkich wymienionych dokumentach stosowanie schematu gemcytabina + treosulfan wymieniane jest w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących stosowania treosulfanu w nowotworach oka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie treosulfanu w rozpoznaniach określonych kodem ICD-10: C69, C69.9 rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 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.

Piśmiennictwo:

1. 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.
1. Raport skrócony nr: AOTM-BP-431-18/2013. Raport w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej.