



## **Rekomendacja nr 191/2014**

**z dnia 4 sierpnia 2014 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie fotemustyny we wskazaniu identyfikowanym kodem ICD-10: C71 nowotwór złośliwy mózgu, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej**

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie fotemustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: C71, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie fotemustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: C71, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.

Dowody oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo fotemustyny we wnioskowanym wskazaniu są nieliczne i niskiej jakości. Brak jest danych, które dokumentowałyby istotny wpływ takiego leczenia na przeżycie chorych, a leczenie obarczone jest stosunkowo wysoką toksycznością, zwłaszcza hematologiczną.

Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów mózgu nie wymieniają fotemustyny z nazwy, wskazują jedynie na możliwą skuteczność pochodnych nitrozomocznika, jako grupy. W rekomendacjach klinicznych Polskiej Unii Onkologii, wśród pochodnych nitrozomocznika stosowanych w leczeniu guzów mózgu, wymieniana jest lomustyna, która wchodzi w skład szeroko stosowanego schematu PCV (prokarbazyna, lomustyna, winkrystyna), brak jest natomiast rekomendacji odnoszących się do stosowania fotemustyny

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania fotemustyny we wskazaniu nowotwory złośliwe mózgu.



## **Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania fotemustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: C71, 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.)

## **Problem zdrowotny**

Kategoria C71 według systemu ICD-10 obejmuje nowotwory złośliwe mózgu.

Leczenie złośliwych nowotworów mózgu zwykle polega na połączeniu metod zachowawczych i zabiegowych. W najczęstszych pierwotnych złośliwych nowotworach OUN, czyli w złośliwych glejakach, dostępne metody leczenia skojarzonego umożliwiają jedynie wydłużenie przeżycia. Trwałe wyleczenie uzyskuje się bardzo rzadko (PUO 2011).

Glejak wielopostaciowy (GBM) to najczęstszy i najgorzej rokujący nowotwór wywodzący się z gleju, (około 95% GBM to nowotwory pierwotne wywodzące się bezpośrednio z komórek prekursorowych gleju.). Może on rozwijać się de novo (pierwotny GBM) lub poprzez transformację z gwiaździaków II stopnia złośliwości lub anaplastycznych. Te dwa rodzaje GBM stanowią odrębne jednostki chorobowe różniące się zarówno pod względem rokowania, jak i zmian genetycznych. Na przykład, niemal wszystkie wtórne GBM cechują się mutacjami genu IDH1, podczas gdy w pierwotnych GBM mutacje te występują bardzo rzadko. Pierwotne GBM są bardzo heterogennymi glejakami i charakteryzują się różnorodnymi zmianami genetycznymi.

## **Opis wnioskowanego świadczenia**

Fotemustyna (FTM) jest cytostatycznym, antymitotycznym, przeciwnowotworowym lekiem z grupą nitrozomocznikową, o właściwościach alkilujących i powodującym karbamoilowanie. Posiada szeroki zakres działania przeciwnowotworowego. W strukturze chemicznej fotemustyny wyróżnia się bioizoster alaniny (kwas amino-1-etylofosforowy), który umożliwia przenikanie przez barierę krew-mózg.

Fotemustyna (FTM) jest trzecią generacją grupy nitrozomocznika wykazującą działanie cytotoksyczne i wysoką lipofilność, co pozwala przekroczyć barierę krew-mózg. FTM wykazuje zarówno in vitro i in vivo aktywność przeciwnowotworową w ludzkiej GBM.

## **Alternatywna technologia medyczna**

Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej wskazuje, że we wnioskowanym wskazaniu stosowane są obecnie następujące technologie medyczne: Temozolomid, Prokarbazyna, Karmustyna, Lomustyna, Belustyna, Winkrystyna, (wymienione leki – monoterapia lub wielolekowe schematy

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 24 czerwca 2014 roku we wskazaniu C71 w ramach chemioterapii refundowane są technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla fotemustyny. Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Thiotepanum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum.

Temozolomid i methotrexat są refundowane w ramach chemioterapii we wskazaniach obejmujących kody C71.0 do C71.9 czyli rozszerzenia do kodu C71, z wyjątkiem samego wskazania oznaczonego kodem C71.

W grupie pochodnych nitrozomocznika wymienia się: karmustynę, lomustynę, nimustynę,

fotemustynę.

### **Skuteczność kliniczna**

W ramach przeglądu baz danych odnaleziono przegląd systematyczny *Olson 2010* terapii wschodzących i będących na etapie badań dla przerzutowych nowotworów mózgu u dorosłych pacjentów, zawierający również wytyczne praktyki klinicznej dotyczące wybranych zagadnień. Mediana przeżycia wynosiła od 4 do 6,5 mca. Całkowita odpowiedź na leczenie w przedziale: 0-8%. Częściowa odpowiedź na leczenie: 5,9 – 30,8%. Stabilizacja choroby: 23%.

Wyniki 5 publikacji badań jednoramiennych dla wskazania nawracający glejak wielopostaciowy (*glioblastoma multiforma, GBM*) dla podania FTM w II linii leczenia po terapii TMZ wskazują na PFS-6 20,9 - 61%. Mediana przeżycia całkowitego od 6 do 11,1 mcy. Odpowiedź na leczenie 20-25%; stabilizacja choroby 27,7 -34,9%.

FTM wykazuje skuteczność terapeutyczną w monoterapii w drugiej linii chemioterapii, z korzystnym profilem bezpieczeństwa i może stanowić opcję terapeutyczną nawet dla starszych pacjentów z GBM, zwłaszcza dla tych, otrzymujących znaczne korzyści z wcześniejszego leczenia TMZ i z dobrymi KPS.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Fotemustynę można stosować jedynie wtedy, gdy liczba płytek krwi wynosi przynajmniej 100 000/mm<sup>3</sup> oraz (lub) liczba granulocytów wynosi przynajmniej 2 000/mm<sup>3</sup>. Przed każdym podaniem należy przeprowadzać badania morfologiczne krwi i w razie konieczności odpowiednio modyfikować dawkę w zależności od uzyskanych wyników hematologicznych.

W czasie badań klinicznych obserwowano działania niepożądane dotyczące głównie układu krwiotwórczego. To toksyczne działanie leku jest opóźnione i charakteryzuje się: niedokrwistością (14%), trombocytopenią (40,3%) i leukopenią (46,3%) .

Wyniki analizy bezpieczeństwa z przeglądu odnalezionych publikacji dotyczących stosowania FTM w II linii leczenia po TMZ w GBM na podstawie danych z odnalezionych publikacji badań potwierdzają występowanie trombocytopenii, neutropenii i leukopenii 3-4 stopnia na poziomie odpowiednio 20,9 – 9,8%, 16,3 – 2,5% i 9,3 – 2,5%.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną fotemustyny w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej. Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania fotemustyny dla populacji pacjentów zgodnej z danymi z odnalezionych publikacji badań klinicznych: z zawężonym wskazaniem: nawracający glejak wielopostaciowy .

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o fotemustynę u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: C71 nowotwór złośliwy mózgu: stosowanie fotemustyny w II linii terapii (po zastosowaniu temozolomidu) u pacjentów z nawrotem glejaka wielopostaciowego.

Wykonano analizę kosztów-konsekwencji. Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz wnioskowaniem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu analizy klinicznej za najbardziej odpowiedni komparator dla fotemustyny uznano chemioterapię opartą o inne pochodne nitrozomocznika. Analizę 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. Horyzont czasowy ustalono na 1 dzień trwania terapii.

Z perspektywy płatnika publicznego, przy średniej powierzchni ciała pacjenta wynoszącej 1,8 m<sup>2</sup> koszt leku zawierającego fotemustynę FTM (bez kosztu podania leku) wynosi 2163,60 zł netto wobec kosztu procedury podania karmustyny CAR oszacowanej na 631,80 – 842,40 zł.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet była prognoza wydatków związanych z finansowaniem produktu fotemustyna we wskazaniu identyfikowanym kodem ICD10: C71 nowotwór złośliwy mózgu.

Analizę 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.

Ze względu na brak wiarygodnych danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianych wskazaniach oszacowania należy traktować z daleko idącą ostrożnością.

Oszacowanie rocznych kosztów leczenia jednego pacjenta według schematu dawkowania zgodnego z ChPL Mustophoran w zawężonym wskazaniu: II linia leczenia pacjentów z nawrotem glejaka wielopostaciowego wskazuje na przedział wartości 12 981,60 – 15 145,20 PLN netto .

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z nowotworami mózgu, z czego najnowsze z nich (European Society of Medical Oncology, ESMO 2014, The National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2014, Polska Unia Onkologii, PUO 2013) wskazują na możliwość stosowania schematu PCV (procarbazyne, lomustyna, winkrystyna) lub monoterapii pochodnych nitrozomocznika, co pozwala osiągnąć podobne wskaźniki kontroli nowotworu w porównaniu z TMZ.

Rekomendacje kliniczne nie wymieniają fotemustyny z nazwy, wskazują jedynie na możliwą skuteczność pochodnych nitrozomocznika, jako grupy.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania fotemustyny we wskazaniu nowotwory złośliwe mózgu.

Fotemustyna jest finansowana na Węgrzech i w Australii.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7.07. 2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń refundowanych świadczenia realizowanego w ramach chemii niestandardowej podanie fotemustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C71 Nowotwór złośliwy mózgu, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 241/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie fotemustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C71, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 241/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie fotemustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C71, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

- 
2. Fotemustyna w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C71. Raport ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. AOTM-BP-431-20/2014.