



## **Rekomendacja nr 202/2014**

**z dnia 25 sierpnia 2014 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki  
zdrowotnej Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego  
skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami), jako świadczenia  
gwarantowanego**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami), jako świadczenia gwarantowanego.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości**, uważa za nie zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami).

Nie odnaleziono żadnych badań III fazy. Odnalezione badania są niskiej jakości i wskazują na niejednoznaczne wyniki, które nie przemawiają za zasadnością stosowania treosulfanu w terapii złośliwego czerniaka skóry.

Zdaniem eksperta klinicznego – onkologa, nie ma wskazań do finansowania leczenia treosulfanem chorych na zaawansowane czerniaki skóry w ramach świadczeń gwarantowanych.

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie wskazują na zasadność stosowania treosulfanu w złośliwym czerniaku skóry. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji finansowych dotyczących rozpatrywanego wskazania.

Należy mieć na uwadze, że obecnie ze środków publicznych finansowane są programy lekowe w ramach których refundowane są leki zawierające wemurafenib (Leczenie czerniaka złośliwego skóry (ICD10 C43)) oraz ipilimumab (Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem).

W leczeniu pacjentów z uogólnionym czerniakiem skóry stosowane są interwencje zawierające substancje czynne: cisplatyna, dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winblastyna, które finansowane są w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Stosowana jest również karmustyna, dostępna w ramach importu docelowego.



## **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami), na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i umieszczenia treosulfanu w ww. zakresie w załączniku nr 2 do rozporządzenia nr 2 Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych zakresu leczenia szpitalnego oraz w załączniku nr 6 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, stanowiących wykazy substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne z rozpoznania wg ICD-10.

## **Problem zdrowotny**

Czerniaki skóry są złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. W Polsce czerniaki występują względnie rzadko — standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 6,5/100 000, co odpowiada w ostatnich latach około 2400 zachorowaniom rocznie (ok. 1200 u mężczyzn i ok. 1400 u kobiet). Czerniaki są jednak nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1982-2002 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat. Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości około 3,5/100 000 u mężczyzn i 3/100 000 u kobiet, co odpowiada w ostatnich latach około 600 i 550 zgonom z powodu czerniaka.

Za najistotniejsze czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania uznaje się: intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (promienie słoneczne) i sztucznego (np. łóżka opalające, solaria), stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne, niską zawartość barwnika w skórze oraz predyspozycje genetyczne [np. rodzinny zespół znamion atypowych (FAMS, familial atypical mole syndrome)]. Możliwa ze względu na lokalizację wczesna identyfikacja ogniska pierwotnego (mikrostopniowanie I — biopsja wycinająca zmiany pierwotnej) i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (mikrostopniowanie II — biopsja węzłów wartowniczych) stwarza unikalną możliwość wyleczenia czerniaka skóry. W chwili rozpoznania u około 80% chorych czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej, podczas gdy stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia występuje pierwotnie jedynie u odpowiednio około 15% i 5% chorych. Postępy wleczeniu uzupełniającym oraz paliatywnym u chorych na uogólnionego czerniaka skóry są nadal niezadowolające. Wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą we wczesnych postaciach czerniaka 60-90% oraz 20-70% I 5-10% w stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia.

## **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Ovastat (treosulfan) jest aktualnie finansowany w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

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/m<sup>2</sup> jednorazowo, co 3–4 tygodnie.

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

We wskazaniu C43 w ramach aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ 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.1. 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: bleomycini sulphas, carboplatinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, mitomycinum, melphalanum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum

Stosowana jest również karmustyna, dostępna w ramach importu docelowego. W ramach programów lekowych finansowane są leki zawierające: wemurafenib oraz ipilimumab.

Odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne polskich i międzynarodowych organizacji uwzględniają stosowanie: dakarbazyny, karboplatyny, paklitakselu, tamoksyfenu, winkrystyny, winblastyny, cisplatin, karmustyn, wemurafenibu i ipilimumabu.

## Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library w odniesieniu do wnioskowanej technologii odnaleziono 5 publikacji (w tym 2 tylko w postaci abstraktów), których jakość oceniono, jako niską.

### Atzpodien 2007

Badanie jednoramienne. W celu oceny skuteczności schematu lekowego zawierającego cisplatinę, gemcytabinę, i treosulfan (CGT) u 91 pacjentów (średni wiek 58 lat) z nawrotową - IV stadium czerniaka złośliwego skóry. Pacjenci w nawrocie po leczeniu pierwszego, drugiego lub trzeciego rzutu otrzymała 40 mg/m<sup>2</sup> dożylnie (i.v.) cisplatin, 1000 mg/m<sup>2</sup> dożylnie gemcytabiny i 2500 mg/m<sup>2</sup> i.v. treosulfanu w dniach 1 i 8 cyklu. Schemat powtarzany był co 5 tygodni, aż do wystąpienia postępu choroby.

Maksymalnie podano 11 cykli CGT (średnia= dwa cykle) pacjentom. Czterech pacjentów (4%) wykazało częściową odpowiedź; stabilizacja choroby nastąpiła u 15 (17%) pacjentów i u 72 (79%) pacjentów zaobserwowano postęp choroby. Całkowite przeżycie wszystkich 91 pacjentów wyniosła 6 miesięcy (1 – letnie przeżycie 17%; przeżywalność 2-letnia 7%). Pacjenci z częściową remisją lub stabilizacją choroby wykazali medianę całkowitego przeżycia: 11 miesięcy (2-letnie przeżycie 36%), podczas gdy u pacjentów z postępującą chorobą mediana całkowitego przeżycia wyniosła 5 miesięcy (1-letnie przeżycie 11%, 2-letnie przeżycie 0%). Do zakończenia obserwacji żyło 7 pacjentów (8%) (zakres 5-26 miesięcy).

CGT było skutecznym leczeniem u 20% pacjentów z nawrotowym IV stadium czerniaka którzy osiągnęli stabilizację choroby lub częściową remisję z równoczesnym ograniczonym czasem wydłużenia przeżycia.

### Corrie 2005

Badanie I fazy. Celem badania było określenie maksymalnej tolerowanej dawki gemcytabiny w połączeniu ze stałą dawką treosulfanu.

Do badania włączono 27 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, z których 22 (81%) miało postać skórny i pięciu (19%) miało czerniaka błony naczyniowej oka (n=5, średnia wieku 50 lat). Łącznie 10 pacjentów (1 z czerniakiem błony naczyniowej, 9 z czerniakiem skóry) otrzymywało wcześniej chemioterapie – dakarbazynę. Pacjenci otrzymywali leczenie skojarzone: gemcytabina/treosulfan. Gemcytabina podawana była w różnych dawkach w skojarzeniu ze stałą dawką Treosulfanu 5 g/ m<sup>2</sup>. Schemat podawano w 1 dniu 21 dniowego cyklu.

Nie uzyskano odpowiedzi całkowitej ani częściowej (CR, PRS) u żadnego z 26 analizowanych pacjentów. Stabilizacje choroby zaobserwowano u 10 pacjentów z czerniakiem skóry, progresja

wystąpiła u 10 pacjentów. Mediana czasu przeżycia wyniosła 36 tygodni (zakres 5-121), utracono 1 pacjenta z obserwacji follow-up. Mediana całkowitego czasu do progresji wyniosła 14 tygodni (zakres 3-74). Mediana liczby cykli wyniosła 5 (1-15). Autorzy publikacji odnieśli się wyłącznie do wyników grupy pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka

### Neuber 2003

Celem tego wieloośrodkowego badania II fazy była ocena czasu do progresji, czasu przeżycia, szybkość odpowiedzi i toksyczność drugiej linii chemioterapii dożylną treosulfanem pacjentów z czerniakiem w stadium IV. Trzydziestu jeden pacjentów (średnia wieku 64 lata; zakres 44-83) po chemioterapii schematem zawierającym dakarbazynę zostały objęte badaniem, z tej grupy 26 pacjentów było ocenianych. Wszyscy pacjenci otrzymali treosulfan (8 g/m<sup>2</sup> dożylnie w 1 dniu cyklu, cykl powtarza się co 28 dni do maksymalnie 6 cykli).

Średnia liczba cykli wyniosła 2, w sumie podano 71 cykli leczenia. Wszystkich 26 pacjentów usunięto z protokołu leczenia. Żaden z pacjentów nie był usunięty z leczenia z powodu toksyczności: 22 pacjentów (85%) usunięto ze względu na postępującą chorobę i czterech (15%) zgodnie z protokołem.

Nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi (pełnych lub częściowych). U pięciu pacjentów (19%) nie zaobserwowano zmian i 21 miała progresję choroby po leczeniu treosulfanem. Czterech pacjentów miało niewielkie lub mieszane reakcje. Mediana czasu obserwacji wyniosła 14,3 miesiąca (zakres 7,7-25 miesięcy). Dwudziestu pięciu z 26 pacjentów (96%) zaobserwowano progresję nowotworu w czasie obserwacji. Mediana czasu do progresji wyniosła 1,8 miesiąca (95% [CI] 1,6-2,1 miesiące), a mediana całkowitego czasu przeżycia dla wszystkich pacjentów wynosiła 6,5 miesiąca (95% CI 3,1-10 miesięcy). 1-letni współczynnik przeżywalności wyniósł 33,9% (95% CI 15,4-52,3%).

Wnioski: dożylnie leczenie treosulfanem nie indukuje obiektywnej odpowiedzi przy stosowaniu jako terapia drugiego rzutu przerzutowego czerniaka złośliwego skóry. Zdaniem autorów uzyskane wyniki mogą być związane z faktem że nie przeprowadzono preselekcji pacjentów za pomocą testów wrażliwości in vitro.

Brak jest wysokiej jakości badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie treosulfanu w czerniaku złośliwym skóry.

Wnioskowanie dotyczące skuteczności klinicznej ocenianej technologii medycznej jest utrudnione.

Opisane publikacje wskazują na marginalne korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania tej technologii, a celowość jej stosowania wydaje się dyskusyjna.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Irlandia), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: leucocytopenia, 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.

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 a ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej.

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

W celu określenia stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (efektywności ekonomicznej) w pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych odnośnie zastosowania treosulfanu w czerniaku złośliwym skóry. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań nie odnaleziono analiz ekonomicznych odnoszących się do ocenianego tematu.

Ze względu na brak danych klinicznych, umożliwiających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania treosulfanu z jakąkolwiek standardowo inną opcją medyczną w leczeniu czerniaka złośliwego skóry odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej.

Brak jest wysokiej jakości badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie treosulfanu w czerniaku złośliwym skóry. Wnioskowanie dotyczące skuteczności klinicznej ocenianej technologii medycznej jest utrudnione. Zidentyfikowane opublikowane wyniki badań wskazują na marginalne korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania tej technologii, a celowość jej stosowania wydaje się dyskusyjna.

Na podstawie dostępnych danych oszacowano koszt terapii jednego cyklu terapii dla jednego pacjenta zależnie od przyjętej maksymalnej i minimalnej dawki leku ( $2500 \text{ mg/m}^2$  w 1 i 8 dniu cyklu vs  $8 \text{ g/m}^2$  dożylnie w 1 dniu cyklu, cykl powtarza się co 28 dni vs  $5 \text{ g/m}^2$ , schemat podawano w 1 dniu 21 dniowego cyklu).

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. substancji.

Z uwagi na brak informacji z jakiego kraju lek był sprowadzany dla dotychczas leczonych pacjentów, dodatkowo, jako cenę minimalną za 1 g przyjęto cenę z Wielkiej Brytanii (198 PLN), a maksymalną – cenę za 1 g w Niemczech (471,5 PLN).

Powierzchnia ciała pacjenta została przyjęta na poziomie 1,8 m<sup>2</sup>.

W wyliczeniach uwzględniono wyłącznie koszty substancji czynnej (nie uwzględniano kosztów podania, kosztów leczenia wspomagającego ani kosztów leczenia działań niepożądanych).

Z przedstawionych informacji wynika, że cena netto 1 g treosulfanu wskazana w wycenie NFZ jest znacznie wyższa niż odpowiednia 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).

Oszacowanie wskazuje, że koszty miesięcznej terapii nowotworu złośliwego skóry z zastosowaniem treosulfanu, zależnie od zastosowanej dawki i kosztu za g substancji, plasują się w przedziale od 1386 do 9430 PLN. Oszacowanie obarczone jest szeregiem ograniczeń, stąd wnioskowanie należy prowadzić z dużą ostrożnością.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Treosulfan finansowany jest w ramach programu chemioterapia niestandardowa.

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

Wystąpiono o wymaganą ustawowo opinię Prezesa NFZ w zakresie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych wg art. 31c ust. 3 pkt. 2 i art. 31a ust. 1 pkt. 7 Ustawy.

Prezes Funduszu wyraża pozytywną opinię dla objęcia finansowaniem ze środków publicznych przedmiotowych technologii medycznych, w oparciu o przepisy dotyczące importu docelowego.

Na podstawie danych z NFZ ustalono, że Fundusz nie finansował dotąd leczenia z zastosowaniem treosulfanu we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (ICD-10 C43 z rozszerzeniami).

W 2012 r. Fundusz udzielił świadczeń 56 pacjentom, a w 2013 r. 40 pacjentom ze wskazaniem łącznie C69 i C43 z rozszerzeniami. Prezes Funduszu wskazuje, że w przypadku objęcia finansowaniem przedmiotowych technologii medycznych w ramach programów zdrowotnych (lekowych), prawdopodobna populacja pacjentów ze wskazaniem do stosowania przedmiotowej technologii może być znacznie wyższa. Nie wskazano, ilu pacjentów z rozpoznaniem C43 leczono w wymienionych latach.

### **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 14 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia czerniaka złośliwego skóry. W żadnej z odnalezionych rekomendacji i dokumentów nie zaleca się stosowania treosulfanu w leczeniu czerniaka złośliwego skóry.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących stosowania treosulfanu w czerniaku złośliwym skóry.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 17.07.2014 r. (znak: MZ-PLS-460-18906-3/AP/14), w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami) jako świadczenia gwarantowanego, na podstawie art. 31c 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 252/2014 z dnia 25 sierpnia 2014 r. w sprawie niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami)” jako świadczenia gwarantowanego.

### **Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 252/2014 z z dnia 25 sierpnia 2014 r. w sprawie zakwalifikowania niezasadności świadczenia opieki zdrowotnej Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami) jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport nr: AOTM-BP-430-2/2014. TREOSULFAN we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami) Ocena świadczenia opieki zdrowotnej