



Rekomendacja nr 189/2014

z dnia 4 sierpnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie tiotepy 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 tiotepy w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie tiotepy 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 tiotepy.

Odnalezione badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (dowody naukowe słabej jakości), sugerują skuteczność tiotepy 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 tiotepy, 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 tiotepy 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

Tiotepa jest wieloczynnym środkiem cytotoksycznym związanym pod względem chemicznym i farmakologicznym z iperytem azotowym. Uważa się, że działanie radiomimetyczne tiotepy występuje poprzez uwolnienie rodników imin etylenowych, w wyniku czego, podobnie jak w przypadku radioterapii, dochodzi do rozerwania wiązań DNA np. poprzez alkilację guaniny w pozycji N-7, rozerwanie wiązania pomiędzy podstawą purynową i cukrem i uwolnienie alkilowanej guaniny.

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 tiotepy stosowanej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Do analizy klinicznej włączono 6 prac opisujących zastosowanie ocenianej 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 (tiotepa była w nich stosowana w wielolekowym schemacie chemioterapii łącznie z topotekanem i winorelbiną). Natomiast 3 kolejne włączone badania to jednoramienne badania obserwacyjne: *Nagler 1998*, *Grulich 2000* i *Christopoulos 2013*, dotyczące oceny skuteczności tiotepy podawanej w monoterapii.

W badaniu *Christopoulos 2013* oceniano długoterminowe efekty terapii skojarzonej tiotepa + fludarabina u pacjentów chorych na ostrą białaczkę szpikową, z nawrotem po pierwszym allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (allo-SCT). Preparaty podawano w ramach leczenia kondycjonującego o obniżonej intensywności, przed drugim przeszczepem. Jest to retrospektywna analiza pojedynczej kohorty. W badaniu *Christopoulos 2013* odpowiedź całkowita związana z leczeniem tiotepą wystąpiła u 50 pacjentów, natomiast u 3 wystąpiła trwała postać choroby. Mediana okresu obserwacji wynosiła 6,7 roku. Podczas ostatniej oceny żyło 8 pacjentów (od 1,1 do 11,5 lat po przeszczepie). Po 3 latach OS wynosił 17,7% (zakres: 9-28,9%) a EFS (ang. event free survival– przeżycie wolne od zdarzeń) wynosił 12,5% (zakres: 5,4–22,9%). Zmarło 50 pacjentów z czego 15 zmarło w ciągu 100 dni od wykonanego przeszczepu. Główną przyczyną śmierci był nawrót choroby: 34 przypadki. Nawrót choroby po 3 latach wystąpił u 56,1% (zakres: 44,5–70,7%) pacjentów, natomiast śmierć powiązana z terapią nastąpiła u 31,4% (zakres: 21,4–46,1%) chorych.

W badaniu *Grulich 2008* oceniono wyniki leczenia 14 pacjentów z AML: u 10 (71%) wystąpiła odpowiedź całkowita, a 5 chorych żyło w momencie publikacji wyników badania z medianą okresu obserwacji wynoszącą 442 dni (zakres: 217–1149dni). Oszacowany OS dla wszystkich 18 pacjentów z AML po 1 roku od drugiego przeszczepu wynosił 25,9% (95% CI: 5–46,8).

W badaniu *Nagler 1998* retrospektywnie porównano skuteczność schematu zawierającego tiotepę, cyklofosfamid i busulfan z historyczną grupą kontrolną w leczeniu kondycjonującym przed autologicznym przeszczepem komórek szpiku u pacjentów z ostrymi białaczkami. Jako historyczną grupę kontrolną wykorzystano wyniki leczenia 29 pacjentów chorych na białaczkę, u których zastosowano standardowy schemat leczenia kondycjonującego w postaci cyklofosfamidu i busulfanu. W badaniu tym 72 mies. przeżycie całkowite (OS) osiągnęło 33% (zakres: 18-49%) pacjentów w grupie badanej i 38% (zakres: 21-55%) w grupie kontrolnej. Natomiast przeżycie wolne od objawów choroby (DFS, ang. *disease free survival*) wykazano u 33% (zakres: 18-49%) chorych w grupie badanej i u 34,5% (zakres: 18-52%) pacjentów w grupie kontrolnej, nawrót choroby wystąpił zaś u 61% pacjentów z grupy badanej i u 52% pacjentów z grupy kontrolnej.

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 opisanych badaniach najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: gorączka neutropeniczna oraz zapalenie błon śluzowych. W badaniu *Grulich 2008* u 9 pacjentów wystąpiło łącznie 14 poważnych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych (4-5 stopnia nasilenia), z czego u 2 osób były one przyczyną śmierci. W badaniu *Nagler 1998* u pacjentów z grupy kontrolnej i badanej najczęściej występowały: zaburzenia układu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty), toksyczność hepatologiczna oraz zaburzenia układu oddechowego. Dodatkowo u pacjentów występowały również różnej postaci zakażenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych niemożliwe było przeprowadzenia wiarygodnej analizy ekonomicznej dla stosowania tiotepy u chorych na ostrą białaczkę szpikową.

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 przyjmowania ocenianej substancji czynnej), odstąpiono od wykonania analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

Dla produktu leczniczego Tepadina (thiotepa) w roku 2014 (dane z lat 2011-2014) wystąpiono z jednym wnioskiem na leczenie w ramach świadczenia programu chemioterapii niestandardowej i wydano jedną zgodę na finansowanie na kwotę 275,55 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 kladrybiny. W fazie konsolidacji remisji stosuje się zazwyczaj cytarabinę w dużych dawkach również z mitoksantronem. W żadnej z odnalezionych rekomendacji nie zaleca się stosowania tiotepy w rozpatrywanym wskazaniu.

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania substancji czynnej tiotepa. W rekomendacji *SMC 2012* technologia ta nie jest zalecana do stosowania w terapii kondycjonującej przed wykonaniem autologicznego lub allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych w przebiegu chorób hematologicznych u dorosłych i dzieci.

Natomiast w rekomendacji *HAS 2011* technologia ta jest zalecana do stosowania w terapii kondycjonującej przed wykonaniem autologicznego lub allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych w przebiegu chorób hematologicznych u dorosłych i dzieci.

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 tiotepy 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 239/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie tiotepy 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 239/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie tiotepy 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 Dokсорubicyna liposomalna pegylowana, winorelbina, tiotepa, topotekan we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (C92.0) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”