



Rekomendacja nr 39/2015

z dnia 7 maja 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie etopozydu p.o. we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 47 i C49 w przypadku mięsaków tkanek miękkich jako świadczenia gwarantowanego

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie etopozydu p.o. we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 47 i C49 w przypadku mięsaków tkanek miękkich, jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem tymczasowego objęcia refundacją na okres jednego roku lub dwóch lat i zweryfikowania na podstawie zebranych danych klinicznych i kosztowych ponownej oceny zasadności finansowania ocenianej terapii ze środków publicznych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych doustnej postaci etopozydu we wskazaniach odpowiadających kodom ICD-10: C47 i C49.

Aktualnie w wymienionych wskazaniach refundowany jest etopozyd w postaci koncentratu do sporządzania infuzji. Wnioskowana postać to tabletki. W opinii Prezesa Agencji taka forma leku stosowana pozwala na skrócenie czasu hospitalizacji (związanej z podaniem leku) oraz zmniejsza ryzyko działań niepożądanych związanych z drogą podania. Obie te korzyści są niezmiernie ważne w populacji pediatrycznej.

Prezes Agencji, w związku z brakiem dowodów naukowych wysokiej jakości, które uzasadniałyby bezwarunkową refundację, wskazuje na konieczność ewaluacji terapii po roku lub dwóch od objęcia finansowaniem wnioskowanego świadczenia. Zebrane dane kosztowe oraz dane dotyczące rzeczywistej efektywności klinicznej, pozwolą na dokładniejszą ocenę omawianej technologii medycznej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie etopozydu we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 47 i C49 w przypadku mięsaków tkanek miękkich, na podstawie art. 31c Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.).



Problem zdrowotny

Nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego (ICD-10: C47) (układ nerwowy zarządzający organami wewnętrznymi oraz przemianą materii) stanowią różnorodną grupę chorób nowotworowych powstających z komórek tworzących nerwy i zwoje nerwowe (skupiska komórek nerwowych), a także osłonki nerwów obwodowych. Ze względu na wielokierunkowe możliwości przekształcania się płodowych komórek struktur nerwowych nowotwory te odznaczają się złożonym obrazem mikroskopowym.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, kodem C49 oznaczane są nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich, określane jako mięsaki. Jest to znaczna grupa, cechująca się dużą różnorodnością, ze względu na możliwość rozwinięcia się z dowolnej tkanki łącznej (ponad 100 typów). Najczęstsze typy mięsaków to: liposarcoma, fibrohistiocytoma malignum, sarcoma synoviale, schwannoma malignum, leiomyosarcoma, fibrosarcoma, sarcoma dedifferentiatum. Odsetek zachorowań w skali roku określa się na 2 przypadki na 100 000 osób.

Przedmiotem zlecenia jest włączenie do załącznika leków sprowadzanych z zagranicy w ramach leczenia szpitalnego nowego świadczenia uwzględniającego podanie etopozydu w postaci doustnej, p.o.

Z zamiany obecnie refundowanej dożylniej postaci etopozydu na doustą największą korzyść odniosłaby populacja dziecięca, która zgodnie ze zleceniem może obejmować rocznie ok. 15-20 pacjentów poniżej 18 r.ż.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie przeglądu literatury klinicznej dotyczącej leczenia nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego oraz w świetle braku jednoznacznych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i OUN, stwierdzono, iż w tym wskazaniu metodą z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Należy także podkreślić, iż nie odnaleziono żadnych badań wyższej jakości odnoszących się do stosowania etopozydu p.o. w analizowanym wskazaniu. W wyniku powyższego wskazanie bezpośredniego komparatora dla etopozydu p.o., podawanego w przypadku nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego, nie było możliwe.

Aktualnie we wskazaniach zawierających się w ramach kodu ICD-10 C47 refundowane są: cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, idarubicyna, ifosfamid, irinotekan, izotreonina, karboplatyna, tiotepa, topotekan, winblastyna, winkrystyna, winorelbina, temozolomid.

Opis wnioskowanego świadczenia

Etopozyd należy do leków przeciwnowotworowych i immunomodulujących. Dane eksperymentalne wskazują, że etopozyd zatrzymuje cykl komórkowy w fazie G2. Etopozyd różni się od alkaloidów vinca tym, że nie powoduje nagromadzenia komórek w stanie metafazy, ale zapobiega wejściu komórek w fazę mitozy i niszczy komórki będące w fazie G2. Etopozyd w badaniach *in vitro* powoduje hamowanie wbudowania tymidyny w łańcuch DNA.

Vepesid zawierający w swoim składzie etopozyd, przeznaczony do stosowania doustnego, posiada dwa zarejestrowane wskazania:

- leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca;
- leczenie opornego na leczenie nienasieniakowatego raka jąder.

W fazie podtrzymania remisji w przypadku mięsaków tkanek miękkich u dzieci przewidziana jest możliwość wielomiesięcznego podawania leków doustnie, co pozwala na leczenie dzieci w warunkach

domowych, bez konieczności hospitalizacji. Brak takiej możliwości skutkuje koniecznością dodatkowej wielomiesięcznej hospitalizacji dziecka i dodatkowymi, niepotrzebnymi toksycznymi.

Etopozyd w podaniu i.v. jest zarejestrowany w Polsce do stosowania we wskazaniach: chemioterapia nowotworów, zwłaszcza ziarnicy złośliwej i chłoniaków nieziarnicznych, ostrych białaczek (limfoblastycznej i szpikowej), raka żołądka, drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuca, zarodkowych nowotworów jądra i jajnika, ciężowej chorobie trofoblastycznej, mięsaka Ewinga, mięsaka Kaposiego, nowotworów OUN, a także w mobilizacji komórek krwiotwórczych do krwi odwodowej w celu ich pobrania do przeszczepienia.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Mięsaki tkanek miękkich

- Mięsaki ogółem

W publikacja Klingebiel 2008 pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: ocena przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS).

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 57,4 miesiąca (4,78 roku) przy życiu pozostało 26/51 (51%) w ramieniu OMT oraz 11/45 (24%) w ramieniu HDT. Wykazano istotną statystycznie przewagę OMT vs HDT w ocenie: przeżycia całkowitego (n=96): 0,52 roku +/- 0,14 vs 0,27 roku +/- 0,13 (p=0,03); przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów z mięsakiem prążkowanokomórkowym (n=74): 0,52 roku +/- 0,16 vs 0,15 roku +/- 0,12 (p=0,001); przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów bez zmian zlokalizowanych w kościach/szpiku kostnym (n=51): 0,7 roku +/- 0,16 vs 0,40 +/- 0,20 (p=0,04). Nie odnotowano znamienych różnic w ocenie pacjentów ze zmianami zlokalizowanymi w kościach/szpiku kostnym. Toksyczność zastosowanych schematów została oceniona jako niska. W ramieniu z HDT odnotowano wystąpienie jednego zgonu. Najczęściej obserwowanymi ostrymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia hematologiczne.

W publikacji Dantonello 2011 odsetek EFS w grupie 8 pacjentów leczonych dodatkowo schematem O-TIE był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie chorych, u których nie stosowano tego schematu leczenia: 75+/-30%, p=0,01. Dla przeżycia całkowitego nie odnotowano znamienych różnic.

W opisie przypadku Siepermann 2012 zastosowano złożoną niskodawkową chemioterapię doustną (O-TIE): schemat A (TI): trofosfamid ($2 \times 75 \text{ mg/m}^2$, przez 10 dni) + idarubicyna ($1 \times 5 \text{ mg/m}^2$, dzień 1, 4, 7 i 10) na przemian ze schematem B (TE): trofosfamid ($2 \times 75 \text{ mg/m}^2$, przez 10 dni) i etopozyd ($2 \times 25 \text{ mg/m}^2$, przez 10 dni). Schemat A i B podawano dwukrotnie przez kolejne 40 dni.

Z wyjątkiem utraty włosów, nie odnotowano wystąpienia dodatkowych działań niepożądanych. Nie odnotowano wystąpienia zaburzeń czynności szpiku, zastosowanie antybiotykoterapii nie był konieczne. Ponadto, nie wystąpiła konieczność transfuzji erytrocytów ani płytek krwi. Nie wykryto cech patologicznych ani oznak nieprawidłowości rozwoju płodu. Po 2 latach od zakończenia leczenia nie odnotowano nawrotu choroby u matki. U dziecka, w ciągu 2,25 rocznego okresu obserwacji nie obserwowano wystąpienia zmian ani nieprawidłowości w rozwoju neurologicznym. Autorzy

konkludują, iż przedmiotowe studium przypadku wskazuje na potencjalną możliwość zastosowania schematu O-TIE w terapii neoadjuwantowej w czasie ciąży oraz w leczeniu pacjentów z mięsakami wysokiego ryzyka, u których z różnych powodów nie może zastosować intensywnej chemioterapii.

Dodatkowo do analizy włączono 4 publikacje odnoszące się do mięsaków tkanek miękkich bez względu na typ nowotworu (Keizer 1997, Licht 1994, Skubitz 1993, Kampe 1992). Wszystkie publikacje stanowią opisy nie komparatywnych badań klinicznych. Autorzy większości badań wskazują na niską skuteczność monoterapii etopozydem w formie doustnej zaawansowanych nawracających mięsaków.

- Leiomyosarcoma

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również 2 publikacje (Rose 1998, Chantarawiroj 1995) oceniające skuteczność etopozydu w podaniu doustnym w leczeniu nawracającego zaawansowanego leiomyosarcoma macicy. Autorzy wskazują na minimalną aktywność etopozydu u pacjentów z nawracającym zaawansowanym leiomyosarcoma macicy.

- Endometrial stromal sarcoma (mięsak podścieliska trzonu macicy)

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 publikację (Lin 1995) oceniającą skuteczność etopozydu w podaniu doustnym w leczeniu progresywnego mięsaka podścieliska trzonu macicy, która stanowi opis przypadku 26-letniej kobiety. Objawy choroby ustąpiły po zakończeniu pierwszego cyklu chemioterapii etopozydem. Stabilizacja choroby utrzymywała się przez okres 40 miesięcy (Lin 1995).

- Retinoblastoma (siatkówczak)

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 publikację (Dunkel 2004) oceniającą skuteczność etopozydu w podaniu doustnym w leczeniu nawrotu siatkówczaka, która stanowi opis wyników małego badania niekomparatywnego, do którego włączono 5 pacjentów (6 oczu) z siatkówczakiem. U 4 pacjentów (5 oczu) odnotowano progresję choroby. U jednego pacjenta uzyskano stabilizację choroby. U jednego pacjenta w 30 miesiącu od przyjęcia ostatniego cyklu chemioterapii wystąpiła ostra białaczka szpikowa.

- Cardiac sarcoma (naczyniakomięsak)

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również 1 publikację oceniającą skuteczność etopozydu w podaniu doustnym w leczeniu nieoperacyjnego naczyniakomięsaka, która stanowi opis przypadku 9-letniego pacjenta, z nieoperacyjnym naczyniakomięsakiem. U pacjenta zastosowano etopozyd w postaci doustnej przez 13 cykli w skumulowanej dawce w wysokości 14 g/m². Kolejne badania diagnostyczne wykazały 97% redukcję wielkości guza, która pozwoliła na operacyjną resekcję guza (Collins 2014).

Nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego

Do analizy klinicznej włączono 4 publikacje (Simon 2011, Kushner 1999, Schiavetti 2000, Yamaguchi 2001), 2 publikacje (Ng 2000, Schivetti 2001) włączono wyłącznie do analizy bezpieczeństwa.

Publikacja Simon 2011 stanowi analizę retrospektywną 334 pacjentów włączonych do badań NB90 i NB97 z diagnozą nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka (high-risk neuroblastoma). W badaniu NB90 99 pacjentów otrzymało co najmniej jeden cykl doustnej chemioterapii. W analizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramieniem stosującym chemioterapię w oparciu o etopozyd podawany doustnie a grupę kontrolną, którą stanowili pacjenci przyjmujący chemioterapię mieloablacyjną i poddani autologicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

Publikacja Kushner 1999 stanowiła badanie nie komparatywne, do którego włączono 20 pacjentów z diagnozą nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma) w IV stopniu zaawansowania w wieku 2–11 lat. Terapia wykazała aktywność u 9 pacjentów, w tym 4 pacjentów z szybkim (do 3 miesięcy) nawrotem

choroby po uprzednim leczeniu oraz 5 pacjentów z nawrotem choroby po długiej (powyżej 6 miesięcy) przerwie w leczeniu. Pozostałe publikacje stanowią opisy przypadków.

Publikacje obejmujące oba wskazania (nowotwory obwodowego układu nerwowego i mięsaki tkanek miękkich)

Ponadto odnaleziono również 1 publikację (Davidson 1997) oceniającą skuteczność etopozydu w podaniu doustnym w leczeniu nowotworów (ogółem) w populacji dziecięcej. Publikacja Davidson 1997 stanowi opis nie komparatywnego badania II fazy, do którego włączono pacjentów z: neuroblastoma (n=20), siatkówczak i mięsaki tkanek miękkich (n=16). Etopozyd podawano doustnie dwa razy dziennie w dawce 50 mg/m²/d przez 21 dni w cyklach 4-tygodniowych. W subpopulacji pacjentów z neuroblastoma, u jednego pacjenta uzyskano częściową odpowiedź na leczenie, u 6 pacjentów uzyskano stabilizację choroby, a u pozostałych 8 pacjentów zaobserwowano progresję choroby. W subpopulacji pacjentów z siatkówczakiem i mięsakami tkanek miękkich u 3 pacjentów uzyskano stabilizację choroby, a u pozostałych 8 pacjentów zaobserwowano progresję choroby. Do głównych zdarzeń niepożądanych należały mielosupresja, neutropenia i trombocytopenia.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących kosztów leków nie było możliwe wykonanie analizy ekonomicznej. Na podstawie danych refundacyjnych NFZ oraz MZ zdecydowano o przedstawieniu dotychczasowych kosztów refundacji przedmiotowej technologii w ramach analizy skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej

podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń

Zgodnie z korespondencją z Ministerstwem Zdrowia, w okresie od 2013 do 2015 roku wydano łącznie 64 zgody na import docelowy etopozydu we wskazaniach C47 i C49. Wydano jednakże tylko jedną zgodę na refundację na łączną kwotę 4 400 PLN. Łączny koszt wszystkich zgód wyniósłby 281 600 zł.

Przy założeniu wielkości populacji wskazanej przez Konsultanta Krajowego obejmującego 20 osób, przy dawkowaniu 200 mg/m² pc/d przez 5 dni w 21 dniowym cyklu, roczny koszt podania w tej populacji minimum 1 cyklu terapii może wiązać się z kosztem ok. 67 tys. zł.

Natomiast zgodnie z korespondencją z Narodowym Funduszem Zdrowia nie odnaleziono świadczeń związanych z refundacją produktów leczniczych zawierających substancje czynne: etopozyd (p.o.) oraz idarubicyna (p.o.)

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji (Polska, Polska Unia Onkologii (PUO) 2011 i 2013, Europa, European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012, Laskar 2009). 4 z nich (PUO 2011 i 2013, ESMO 2014, NCCN 2012) dotyczyły leczenia mięsaków tkanek miękkich, a jedna rekomendacja dotyczyła leczenia neuroblastoma. Etopozyd oraz stosowany doustnie rekomendowany jest przez polskie wytyczne u pacjentów pediatrycznych z diagnozą mięsaka prążkowanokomórkowego (rhabdomyosarcoma) w schemacie z trofosfamidem.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.03.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.5.2015.9.JOS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie etopozydu we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 47 i C49 w przypadku mięsaków tkanek miękkich, jako świadczenia gwarantowanego, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Etoposidum (p.o.) – we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C47 i C49 w przypadku mięsaków tkanek miękkich” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Etoposidum (p.o.) – we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C47 i C49 w przypadku mięsaków tkanek miękkich” jako świadczenia gwarantowanego
2. Raport nr AOTMiT-BOR-430-1/2015. Fosforan etopozydu - podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających etopozyd etoposidum (p.o.), idarubicini (p.o.) - we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C47 i C49 w przypadku mięsaków tkanek miękkich. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej