



Rekomendacja nr 38/2015

z dnia 7 maja 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki
zdrowotnej obejmującego podanie leku zawierającego substancję
czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy
nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków
zawierających tę substancję czynną, jako świadczenia
gwarantowanego**

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną, jako świadczenie gwarantowane 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, że dostępne dowody naukowe potwierdzają biorównoważność wnioskowanej substancji z etopozydem.

Aktualnie refundowany etopozyd występuje w czystej formie, która jest trudno rozpuszczalna w wodzie. U części osób przyjmujących etopozyd w tej formie, występują ciężkie reakcje nadwrażliwości uniemożliwiające kontynuację leczenia. Natomiast substancja wnioskowana jest łatwo rozpuszczalną solą. Zamiana czystej formy na sól etopozydu zmniejsza częstość występowania reakcji alergicznych na etopozyd. Finansowanie wnioskowanego leku może pozwolić na kontynuację leczenia, u osób z objawami nietolerancji etopozydu. Dodatkowo zamiana czystej formy na sól etopozydu pozwala na skrócenie czasu aplikacji leku poprzez stosowanie wyższych stężeń (ta sama dawka leku w mniejszych objętościach).

Prezes Agencji, w związku z brakiem dowodów naukowych wysokiej jakości, które uzasadniałyby bezwarunkową refundację, wskazuje na konieczność ewaluacji terapii po roku 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 leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną, na podstawie art. 31c Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.).

Problem zdrowotny

Zakres wnioskowanych kodów ICD-10 dla fosforanu etopozydu jest tożsamy z zakresem kodów dla leków zawierających substancję czynną etopozyd umieszczonych w wykazie leków refundowanych: C00-C15, C16-C26, C30-C34, C37-C41, C43, C45-C85, C88, C90-C97, D01, D03, D06, D07, D09, D10-D16, D18, D20, D21, D27, D28-D48, D63, D76, D81, E85.

W wyżej wymienionych wskazaniach refundowany i stosowany jest etopozyd w formie dożylniej, która to substancja czynna jest umieszczona w wykazie leków refundowanych, w kategorii leków stosowanych w chemioterapii. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych po podaniu etopozydu, w obowiązujących protokołach terapeutycznych zalecane jest zastosowanie preparatu zawierającego fosforan etopozydu. Lek ten nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Polski i musi być sprowadzany z zagranicy. U pewnego odsetka pacjentów zmiana preparatu może pozwolić na kontynuowanie leczenia.

Według Konsultanta Krajowego ds. onkologii i hematologii dziecięcej dla wszystkich wskazań, które obecnie są wskazaniem do leczenia preparatem etopozyd, w sytuacji wystąpienia powikłań po tym leku powinna być dostępność preparatu zawierającego fosforan etopozydu (lek o nazwie handlowej Etopophos).

W opinii Konsultanta Krajowego ds. hematologii zakres wskazań dla fosforanu etopozydu powinien być identyczny, jak dla leków zawierających substancję czynną etopozyd. Preparaty zawierające fosforan etopozydu powinny być zarezerwowane dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną.

Alternatywna technologia medyczna

Etopozyd jest stosowany i refundowany w terapii wielu chorób nowotworowych w schematach wielolekowych i monoterapii. W związku z rozległością wskazań oraz tym, iż fosforan etopozydu ma być refundowany dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną, jednoznaczne wskazanie komparatora nie było możliwe.

Opis wnioskowanego świadczenia

Fosforan etopozydu należy do leków przeciwnowotworowych i immunomodulujących. *In vivo*, jest on przekształcany w postać czynną, etopozyd, w procesie defosforylacji. Jest to rozpuszczalna w wodzie półsyntetyczna pochodna podofilotoksyny. Uważa się, że mechanizm działania Etopophosu jest taki sam, jak etopozydu.

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.

Aktualnie produkt leczniczy Ethopophos zawierający w swoim składzie fosforan etopozydu posiada dwa zarejestrowane wskazania:

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

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.

W związku z bardzo szerokim zakresem wskazań podanych w zleceniu MZ zdecydowano o włączeniu badań odnoszących się do występującej nadwrażliwości na etopozyd oraz przeciwwskazań do stosowania etopozydu, a także dotyczących biorównoważności fosforanu etopozydu i etopozydu.

Nie odnaleziono randomizowanych badań ani badań porównawczych (z grupą kontrolną) dotyczących skuteczności fosforanu etopozydu u pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną. Do przeglądu dla fosforanu etopozydu włączono ogółem 16 publikacji:

- 5 publikacji stanowiących opisy przypadków/serii przypadków, w których stosowano fosforan etopozydu w sytuacji występującej nadwrażliwości na etopozyd: Lazovic 2013, Stark 2011, Collier 2008, Siderov 2002, Bernstein 1999;
- 9 publikacji stanowiących badania biorównoważności oraz badania I fazy: Dorr 2003, Reif 2001, Soni 1997, Mummaneni 1996, Kaul 1995, Millward 1995, Fields 1995, Sessa 1995, Budman 1994;
- 2 publikacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania fosforanu etopozydu: Sambasivan 2014, Marigny 2005.

Włączone opisy przypadków/serii przypadków wskazują, iż pacjenci, u których występuje nadwrażliwość na etopozyd, mogą być bezpiecznie leczeni fosforanem etopozydu. Po zastąpieniu etopozydu fosforanem etopozydu nie odnotowywano dalszych objawów nietolerancji, co pozwoliło na kontynuowanie leczenia z zastosowaniem ustalonego schematu chemioterapii.

Na podstawie badań biorównoważności nie wykazano istotnych różnic dla etopozydu i fosforanu etopozydu. Uznaje się, że właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne obu leków są bardzo podobne.

Bezpieczeństwo

Publikacja Marigny 2005 stanowi analizę bezpieczeństwa etopozydu oraz fosforanu etopozydu. Zebrano dane na podstawie 5 protokołów badań, w których stosowano etopozyd lub fosforan etopozydu w populacji pediatrycznej: NB 97 i NB 99 (neuroblastoma), FRALLE 93 (ALL), LAME 91 (AML), OS 94 (osteosarcoma), Ewing 97 i Euro-Ewing 99 (mięsak Ewinga). Dane na temat 36 pacjentów (88 kursów chemioterapii w oparciu o fosforan etopozydu oraz 25 kursów terapii w oparciu o etopozyd).

Oprócz udokumentowanych już wcześniej zdarzeń niepożądanych o podłożu hematologicznym (przebiegających zazwyczaj w połączeniu z podwyższeniem temperatury ciała pacjenta) oraz stanów zapalnych błon śluzowych zaobserwowano również następujące zdarzenia niepożądane, które występowały w obu grupach interwencji:

- podrażnienie okolicy odbytu i szczeliny odbytu: 10 obserwacji (I. stopień ciężkości – 1 obserwacja, II. stopień ciężkości – 2 obserwacje, III. stopień ciężkości – 7 obserwacji)
- zespół dłoniowo-podeszwy i reakcje zapalne palców: 12 obserwacji (I. stopień ciężkości – 2 obserwacje, II. stopień ciężkości – 10 obserwacji).

Nie wykazano różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy etopozydem a fosforanem etopozydu.

Publikacja Sambasivan 2014 stanowi opis leczenia 2 pacjentek (w wieku 56 i 22 lat), ze zdiagnozowanym nowotworem trofoblastu oraz rakiem kosmówkowym, u których wystąpiła nadwrażliwość zarówno na etopozyd, jak i fosforan etopozydu. Autorzy publikacji konkludują, że chociaż u większości pacjentów z nadwrażliwością na etopozyd można bezpiecznie zastosować leczenie fosforanem etopozydu, niektórzy pacjenci zagrożeni są dodatkowo nadwrażliwością na fosforan etopozydu. Pacjenci leczeni po raz pierwszy fosforanem etopozydu po wystąpieniu alergii na etopozyd, pierwszą dawkę powinni otrzymać pod kontrolą lekarza.

Zgodnie z danymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Etopophos, w badaniach klinicznych lek był dobrze tolerowany w monoterapii (206 pacjentów z różnymi rozpoznaniem) oraz w terapii złożonej z cisplatyną (60 pacjentów z diagnozą drobnokomórkowego raka płuca). Do najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych należały leukopenia i neutropenia.

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 20 zgód na import docelowy fosforanu etopozydu we wskazaniach C47 i C49. Nie wydano jednakże żadnej zgody na refundację.

Natomiast zgodnie z korespondencją z Narodowym Funduszem Zdrowia w 2013 r. zostały złożone dwa wnioski o refundację fosforanu etopozydu w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej, jednakże zostały rozpatrzone negatywnie.

Potencjalne wydatki z budżetu płatnika publicznego, przy założeniu, że wszystkie złożone wnioski na import docelowy zostałyby objęte refundacją, wyniosłyby ok. 701 tys. zł przy założeniu maksymalnej ceny za fiolkę 100 mg na poziomie 214 zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji mających związek ze sprawą.

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 leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną, 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 Rady Przejrzystości nr 64/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Fosforan etopozydu – podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Fosforan etopozydu – podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10” 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.