



## Rekomendacja nr 260/2014

z dnia 22 grudnia 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „fotodynamiczna terapia nowotworów skóry (PDT)”, jako świadczenia gwarantowanego, do realizacji w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

**Prezes Agencji nie rekomenduje** zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „fotodynamiczna terapia nowotworów skóry (PDT)”, jako świadczenia gwarantowanego.

Jednocześnie, **Prezes Agencji rekomenduje** zakwalifikowanie świadczenia z wykorzystaniem terapii fotodynamicznej w terapii stanów przedrakowych skóry, w przypadkach rogowacenia słonecznego, będącego czynnikiem ryzyka rozwoju raka kolczystokomórkowego, do realizacji w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia: „Terapia fotodynamiczna (PDT) nowotworów skóry”, jako świadczenia gwarantowanego w przypadkach raka podstawnokomórkowego, raka kolczystokomórkowego in situ (choroba Bowena) oraz u chorych, u których współistnieją te postaci nowotworów.

Odnalezione dowody w większości dotyczą bezpośredniej odpowiedzi na leczenie. Wyniki zastosowania wnioskowanego świadczenia dowodzą nie gorszej niż po interwencji chirurgicznej redukcji ognisk raka. Niemniej jednak wyniki analizy ekonomicznej i wpływu na budżet wskazują na przewidywany wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika z tytułu finansowania wnioskowanego świadczenia.

Jednocześnie, Prezes uznaje za zasadne zakwalifikowanie stosowania PDT w przypadkach rogowacenia słonecznego, będącego czynnikiem ryzyka rozwoju raka kolczystokomórkowego.

Dostępne badania wskazują na dobre wyniki leczenia w porównaniu z kriochirurgią, lepsze efekty kosmetyczne i w związku z tym znaczącą przewagę preferencji pacjentów w odniesieniu do wnioskowanego świadczenia.



Wyniki analizy ekonomicznej i wpływu na budżet płatnika wskazują, że PDT jest terapią droższą od krioterapii i objęcie jej finansowaniem ze środków publicznych będzie się wiązało ze wzrostem wydatków płatnika publicznego.

Zasadne jest podjęcie działań mających na celu obniżenie kosztów substancji fotouczulającej stosowanej w ramach PDT celem zmniejszenia kosztów całkowitych świadczenia.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania rekomendacji dla zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej "fotodynamiczna terapia nowotworów skóry (PDT)", jako świadczenia gwarantowanego, do realizacji w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

### **Problem zdrowotny**

Raki skóry pod względem klinicznym, histopatologicznym oraz biologicznym stanowią niejednorodną grupę nowotworów. 98% przypadków obejmuje raka podstawnkomórkowego (ang. BCC, *basal cell carcinoma*) oraz raka kolczystokomórkowego (ang. SCC, *squamous cell carcinoma*). Wśród stanów przednowotworowych skóry najczęściej wymienia się rogowacenie słoneczne (ang. actinic keratosis – AK) nazywane również starczym.

Zarówno w etiopatogenezie BCC i SCC najistotniejszym czynnikiem środowiskowym jest ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe. Do przyczyn zachorowania należą także czynniki genetyczne, przewlekłe uszkodzenia skóry oraz immunosupresja. Zdarza się również, że rolę odgrywa ekspozycja na substancje chemiczne np. arsen.

Rak podstawnkomórkowy jest nowotworem miejscowo złośliwym (wyjątkowo rzadko dającym przerzuty odległe), wywodzącym się z komórek podstawnych naskórka oraz przydatków. Aktualnie uważa się, że BCC powstaje z niedojrzałych komórek naskórka o wielokierunkowym potencjale rozwoju. W 80% przypadkach występuje w obrębie skóry głowy i szyi, pozostałe 20% na tułowie i kończynach dolnych. Postacie BCC mają zróżnicowany charakter kliniczny i histopatologiczny. Najczęściej spotyka się postać guzkową zlokalizowaną w okolicy skrzydełka nosa oraz płaską, łuszczącą się i zaczerwienioną postać powierzchniową.

Rak płaskonabłonkowy kolczystokomórkowy ma charakter złośliwy i wywodzi się z naskórka (keranocytów). Zmiany o charakterze egzofitycznym powiększają się przez miesiące. Lokalizacja SCC to najczęściej owłosiona skóra głowy, grzbiet rąk, górna część małżowiny ustnej oraz okolice warg. Przy zastosowaniu właściwego leczenia wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi ponad 90% chorych, a przerzuty dotyczą 3-5% chorych.

Choroba Bowena stanowi rodzaj raka śródnabłonkowego, określanego również jako rak Bowena, rak kolczystokomórkowy *in situ*, rak *in situ*, erytroplazja *Queyrata* (w przypadku zmian w obrębie żołądki pod napletkiem lub członka nieobrzezanego). Choroba rozwija się podstępnie, wolno powiększającym się, bezobjawowym wykwitem. Zmiany skórne mogą pojawić się nie tylko w okolicach ekspozowanych na promieniowanie UV takimi jak głowa czy szyja, ale również w miejscach chronionych. Charakterystyczne dla choroby Bowena są dobrze odgraniczone, rumieniowate plamy lub tarczki o nieregularnym brzegu i złuszczonej się powierzchni (niejednokrotnie pokrytej strupami i nadżerkami). Zmiany na ogół pojedyncze (10-20% mnogie), są podobne do ognisk łuszcycowych lub wyprysku.

Rogowacenie słoneczne to rodzaj dermatozy, o mnogich, hiperkeratotycznych, złuszcających się zmianach skórnych. Występuje na skutek przewlekłego działania promieniowa słonecznego. Liczne, rumieniowate lub żółtobrązowe, chropowate zmiany skórne obecne są na odsłoniętych częściach ciała – twarzy, małżowinach usznych, nieowłosionej skórze głowy, dolnej wardze oraz grzbietach rąk. Występowanie zmian stanowi potencjalne ryzyko rozwoju raka kolczystokomórkowego. Ocenia się,

że u około 6-25% osób posiadających zmiany skórne o charakterze rogowacenia słonecznego, dojdzie do przekształcenia w inwazyjną postać raka.

Liczba zachorowań na raka skóry wzrasta z wiekiem po 20 roku życia, przy czym najwięcej zachorowań u obu płci notuje się w ósmej dekadzie życia. Do połowy szóstej dekady życia częstotliwość współczynników zachorowalności są wyższe u kobiet niż u mężczyzn.

Zachorowalność na raki skóry w populacji wzrasta o 10% co każde 10 lat. Ocenia się, że raki skóry stanowią 8-10% wszystkich nowotworów złośliwych, z czego 70-80% BCC, 20% SCC.

Częstość występowania złośliwych nieczerniakowych nowotworów skóry (C44) u mężczyzn w 2010 r. stanowiła 6,84% i zajmowała 5. miejsce względem wszystkich nowotworów złośliwych. Najwięcej przypadków odnotowano w grupie wiekowej 75-79 lat (868 przypadków). Natomiast częstość występowania (C44) u kobiet w tym samym roku wynosiła 7,5% i zajmowała 3. miejsce względem nowotworów złośliwych. Najwięcej przypadków odnotowano również w grupie wiekowej 75-79 lat (902 przypadki).

Częstość występowania raków in situ skóry (D04) u mężczyzn w 2010 r. stanowiła 0,1%, a standaryzowany współczynnik zachorowań wynosił 0,3/ 100 000. Najwięcej przypadków odnotowano w grupie wiekowej 75-79 lat (24 przypadki). Częstość występowania raków in situ skóry (D04) u kobiet w 2010 r. stanowiła 0,2%, a standaryzowany współczynnik zachorowań wynosił 0,3/ 100 000. Najwięcej przypadków odnotowano w grupie wiekowej 80-84 lat (24 przypadki).

Istotnym aspektem wyboru pierwszego leczenia jest określenie stopnia zaawansowania w systemie TNM oraz szansa zachorowania poprzez ocenę ryzyka wznowy i przerzutów. Dostępne metody leczenia obejmują: chirurgiczne wycięcie zmiany, mikrograficzną chirurgię Mohsa, wyłyżeczkowanie i elektrokoagulację, radioterapię, kriodestrukcyjną, terapię fotodynamiczną, 5-fluorouracyl – 5% maść, imikwimod – 5% krem, diklofenak i in.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Fotodynamiczna terapia nowotworów jest nieinwazyjną metodą fotochemioterapii stosowaną w dermatologii w zakresie leczenia stanów przedrakowych i raków skóry. Składa się z trzech elementów: leku fotouczulającego, światła laserowego i tlenu, z których żaden nie jest toksyczny dla komórek nowotworowych, ale w połączeniu prowadzą do ich zniszczenia.

W pierwszym etapie choremu aplikuje się miejscowo lek fotouczulający (fotouczulacz). Następnie naświetla ognisko zmienione chorobowo monochromatycznym światłem widzialnym. Na skutek aktywacji światłem, w obecności tlenu powstaje tlen singletowy, który niszczy kompartmenty wewnątrzkomórkowe, a zwłaszcza mitochondria.

Większość znanych związków fotouczulających jest wzbudzana przez światło czerwone lub bliskie podczerwieni (o długości od 600 do 800 nm). Obecnie najczęściej stosowanymi fotouczulaczami są porfiryny, ftalocyjaniny i karbocyjaniny. Leki fotouczulające stosowane w terapii fotodynamicznej są nietoksyczne i z reguły lepiej gromadzą się w guzach niż w prawidłowych tkankach organizmu.

Do leczenia AK stosuje się 1 sesję terapii fotodynamicznej; leczone zmiany powinny być ocenione po upływie 3 miesięcy i jeśli to konieczne, sesja terapeutyczna powinna zostać powtórzona. W leczeniu raka podstawnokomórkowego BCC i choroby Bowena należy zastosować 2 sesje, rozdzielone tygodniową przerwą.

Zgodnie z ChPL wskazanego w zleceniu MZ środka fotouczulającego Metvix (aminolewulinian metylu), procedura terapii fotodynamicznej jest wskazana w leczeniu:

- powierzchniowych, niezrogowaciałych i pozbawionych pigmentu zgrubień rogowacenia słonecznego keratosis actinica na twarzy i głowie, gdy inne leczenie jest uważane za mniej odpowiednie.

- powierzchniowych lub guzkowych postaci raka podstawnocomórkowego, zwłaszcza gdy zmiany patologiczne umiejscowione są w środkowej części twarzy, na uszach, na skórze dotkliwie uszkodzonej przez słońce, są patologicznie duże i mają charakter wznowy. Leczenie jest wskazane, gdy inne terapie są mniej odpowiednie ze względów zdrowotnych i niezadowalających efektów kosmetycznych.

- raka kolczystokomórkowego *in situ* (choroba Bowena), gdy leczenie chirurgiczne jest mniej odpowiednie.

Realizacja świadczenia wymagać będzie dodania przedmiotowego świadczenia do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS), ze wskazaniem rozliczania w systemie JGP – grupa chorób skóry.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Jako komparatory dla ocenianej interwencji w przypadku stanów przednowotworowych, tzn. rogowacenia słonecznego oraz choroby Bowena przyjęto krioterapię, natomiast dla raka podstawnocomórkowego - wycięcie zmian, co pozostaje w zgodzie z wytycznymi klinicznymi i opinią konsultanta krajowego w dziedzinie dermatologii, jako najczęściej stosowane w praktyce interwencji.

### **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii fotodynamicznej (PDT) z użyciem środka fotouczulającego – Metvix, w leczeniu stanów nowotworowych i przednowotworowych skóry, w porównaniu do wycięcia zmian – w przypadku zmian nowotworowych oraz krioterapii – w przypadku zmian przedrakowych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania w bazach informacji medycznej, zidentyfikowano dwie publikacje (1 RCT) dotyczące nBCC (ang. *nodular basal cell carcinoma* - guzkowy rak podstawnocomórkowy), 1 – sBCC (ang. *superficial basal cell carcinoma* - powierzchniowy rak podstawnocomórkowy), 2 – AK, 1 – choroby Bowena.

Do dodatkowej analizy włączono 3 RCT z aktywnym komparatorem dla AK (schemat terapeutyczny odmienny od zalecanego w CHPL– 2 sesje) oraz 8 publikacji RCT z porównaniem placebo (nBCC – 1, AK – 6, choroba Bowena – 1).

Odnaleziono także 6 aktualnych przeglądów systematycznych (BCC – 2, AK – 2, choroba Bowena – 1, PDT – 1) i 2 metaanalizy sieciowe dla AK.

Żadne z odnalezionych opracowań o wysokiej jakości metodologicznej (RCT, przeglądy systematyczne) nie dotyczyły wskazań innych niż BCC, AK czy choroba Bowena z obszaru stanów przednowotworowych skóry lub raków w obrębie skóry.

### Wnioski z przeglądów systematycznych

#### Rak podstawnocomórkowy

Terapia fotodynamiczna jest uzasadniona w przypadku przeciwwskazania do zabiegu chirurgicznego lub z powodu dobrych efektów kosmetycznych. PDT może mieć zastosowanie u pacjentów z niskim ryzykiem BCC. Większość działań niepożądanych miało charakter łagodny lub umiarkowany (pieczenie, ból, rumień).

#### Rogowacenie słoneczne

Terapia fotodynamiczna przynosi lepszy efekt kosmetyczny niż krioterapia. Zgłaszane działania niepożądane miały zazwyczaj charakter łagodny. Nadwrażliwość na światło, ból, rumień i świąd stanowiły najczęściej odnotowywane działania niepożądane. Wybór leczenia AK zależy przede wszystkim od liczby zmian oraz tolerancji leczenia.

#### Choroba Bowena

W 2 przeglądach (*Bath-Hextall 2013, Fayter 2010*) udowodniono wyższą skuteczność MAL-PDT nad krioterapią dla najważniejszych punktów końcowych: usunięcie zmiany po 1 cyklu zabiegu oraz efekt kosmetyczny. Najczęściej odnotowywano łagodne lub umiarkowane działania niepożądane związane z leczeniem. Należy nadmienić, iż terapia fotodynamiczna w leczeniu choroby Bowena posiada najwięcej dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności.

#### Wnioski z badań pierwotnych

##### Rak podstawnokomórkowy (BCC)

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną w postaci interwencji chirurgicznej – wycięcie zmian (3 publikacje) oceniające skuteczność terapii fotodynamicznej z użyciem MAL u pacjentów z postacią guzkową raka podstawnokomórkowego (nBCC) – *Rhodes 2004; follow-up Rhodes 2007*) oraz postacią powierzchniową (sBCC) – *Szeimies 2008*.

Publikacja *Rhodes 2007* została uwzględniona w zidentyfikowanych przeglądkach systematycznych.

Głównym punktem końcowym pozwalającym na ocenę skuteczności zastosowanego leczenia było uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie rozumianej jako całkowite usunięcie zmian.

Przeprowadzona ocena redukcji ilości zmian przypadającej na pacjenta (*per protocol*) po 3 msc dla porównania MAL-PDT vs wycięcie zmian w badaniu *Szeimies 2008* oraz *Rhodes 2004* potwierdziła wskazaną w badaniach, hipotezę *non-inferiority* (zakładany poziom *margin* – 15%) wykazując, że procedura MAL-PDT prowadzi do nie gorszej niż operacja redukcji ognisk raka.

##### Rogowacenie słoneczne (AK)

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną poddaną zabiegowi krioterapii (*Kaufmann 2008, Morton 2006 NOV*) oceniające skuteczność stosowania terapii fotodynamicznej z użyciem MAL (1 sesja) u pacjentów z rogowaceniem słonecznym (*actinic keratosis*).

Publikacje zostały uwzględnione w zidentyfikowanych przeglądkach systematycznych.

W zidentyfikowanych badaniach głównym punktem końcowym pozwalającym na ocenę skuteczności zastosowanego leczenia było uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie rozumianej jako całkowite usunięcie zmian.

Badacze podkreślali, że zabieg krioterapii przebiega wg różnych schematów w poszczególnych ośrodkach, w związku z tym oraz rozbieżnością metodologiczną badań, nie zdecydowano się na przeprowadzenie metaanalizy wyników.

W obu badaniach wśród pacjentów przeprowadzono badania ankietowe z zakresu satysfakcji pacjenta.

W próbie *Kaufmann 2008* wyniki wskazały na preferencje terapii MAL-PDT nad zabiegiem krioterapii (12-58% różnica dla wszystkich kwestionariuszy). Pod względem skuteczności leczenia terapie miejscową PDT preferowało 39% pacjentów względem krioterapii – 26% (różnica nie była istotna). Badacze preferowali natomiast zabieg krioterapii. Pacjenci doceniali komfort terapii MAL-PDT (60% vs 10%,  $P < 0,001$ ), terapię samą w sobie (49% vs 28%,  $P = 0,05$ ) oraz jej możliwości gojące (64% vs 6%,  $P < 0,001$ ). Satysfakcja z leczenia ogółem faworyzowała MAL-PDT (49% vs. 20%,  $P < 0,001$ ). Przy konieczności ponownego przeprowadzenia leczenia w związku z rogowaceniem słonecznym, pacjenci w 59% preferowali MAL-PDT a jedynie w 25% krioterapię ( $P < 0,001$ ).

W badaniu *Morton 2006 NOV* pacjenci byli zadowoleni z zastosowanego leczenia MAL-PDT względem innych terapii (krioterapia, 5-FU, diklofenak, wycięcie zmian), wskazując ten trend w 7/11 pytań ankietowych. Ponad 90% pacjentów wykazało zadowolenie z MAL-PDT pod względem skuteczności leczenia, występowania blizn, kolorytu skóry oraz wyglądu ogólnego po 1 i 3 msc od zakończenia leczenia. Krioterapia była preferowana w komponencie czasu terapii (91,7%) względem 77,6% chorych w grupie MAL-PDT. W przypadku konieczności ponownego przeprowadzenia leczenia w związku z rogowaceniem słonecznym, pacjenci w 64,8% preferowali MAL-PDT, a jedynie w 31,5% krioterapię.

##### Choroba Bowena (rak kolczystokomórkowy *in situ*)

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne (*Morton 2006 JUN*) oceniające skuteczność stosowania terapii fotodynamicznej z użyciem MAL u pacjentów z chorobą Bowena (*SCC in situ*). W grupach kontrolnych pacjenci zostali poddani zabiegowi krioterapii, terapii placebo PDT lub terapii miejscowej z użyciem fluorouracylu (grupa 5-FU nie zostanie przeanalizowana, gdyż w kontekście zdefiniowanego PICO nie spełnia kryteriów).

Próba kliniczna *Morton 2006 JUN* została uwzględniona w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych

W próbie klinicznej *Morton 2006 JUN* głównym punktem końcowym pozwalającym na ocenę skuteczności zastosowanego leczenia było uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie rozumianej jako całkowite usunięcie zmian.

Oceny dokonywano po 3 (93% (MAL-PDT) vs 86% (krioterapia), ns – nie istotny statystycznie) i 12 miesiącach (80% vs 67%,  $P=0,047$ ) od zakończenia leczenia. Dane przedstawiono na populację *per-protocol* (PPA).

### Bezpieczeństwo stosowania

Działania niepożądane określone w CHPL produktu Metvix

U około 60% pacjentów w miejscach poddanych leczeniu występują objawy przypisywane toksycznemu działaniu terapii fotodynamicznej (fototoksyczność) lub sposobowi przygotowania zmiany. Najczęściej spotykane objawy to ból i pieczenie skóry, rozpoczynające się zwykle w trakcie naświetlania lub niedługo po jego zakończeniu, trwające kilka godzin i ustępujące jeszcze tego samego dnia. Nasilenie objawów jest zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane i rzadko powoduje konieczność wcześniejszego zakończenia naświetlania. Najczęstszymi objawami fototoksyczności są rumień i strup. Większość objawów ma niewielkie lub umiarkowane nasilenie i utrzymuje się od jednego do dwóch tygodni, a tylko sporadycznie dłużej. Częstość miejscowych reakcji fototoksycznych może ulec zmniejszeniu oraz mogą one mieć łagodniejszy przebieg w przypadku powtarzania terapii kremem Metvix.

Rak podstawnokomórkowy (BCC)

U pacjentów z postacią guzkową raka podstawnokomórkowego (nBCC) w badaniu *Rhodes 2004 (follow-up Rhodes 2007)* występowanie miejscowych reakcji skórnych oceniano w trakcie i po wykonanym zabiegu PDT. Działania niepożądane wynikłe ze spontanicznych zgłoszeń ze strony pacjentów lub z nieukierunkowanej rozmowy z lekarzem były odnotowane w przeciągu 24 miesięcy. Należy podkreślić, że zastosowanie znieczulenia ogólnego w grupie kontrolnej w związku z zabiegiem operacyjnym miało wpływ na zmniejszenie odczuwania działań niepożądanych. Większość AE (*adverse events*) miało charakter przejściowy (1 dzień), miejscowy zasięg (pieczenie, ból, rumień) i łagodne lub umiarkowane natężenie. W trakcie pierwszych 12 miesięcy badania odnotowano 3 przypadki zgonów niezwiązanych z zastosowanym leczeniem (MAL-PDT – 1 zawał serca po usunięciu guza nerki; wycięcie zmian – 2 zawały serca).

W badaniu *Szeimies 2008* poświęconym ocenie pacjentów z postacią powierzchniową raka podstawnokomórkowego (sBCC) działania niepożądane odnotowano ze spontanicznych zgłoszeń ze strony pacjentów lub z nieukierunkowanej rozmowy z lekarzem. Objawy związane z zastosowaniem terapii miały łagodne lub umiarkowane natężenie. Wyjątek stanowił przypadek ostrej infekcji rany po zabiegu operacyjnym. W grupie MAL-PDT u 4 z 37 (11%) pacjentów z AE konieczne było wprowadzenie leczenia z użyciem środków przeciwbólowych czy antyseptycznych. W grupie poddanej operacji wycięcia zmian u 8 z 14 pacjentów z AE (57%) zastosowano 1-2 tygodniowy cykl leczenia z użyciem antybiotyków ( $n=5$ ) oraz ponownie podano leki uśmierzające ból ( $n=3$ ). Spośród 21 odnotowanych SAE żadne nie uznano za wynikłe z zastosowanych procedur.

Rogowacenie słoneczne (AK)

Profil działań niepożądanych, które występowały w badaniu *Kaufmann 2008* był wynikiem spontanicznych zgłoszeń ze strony pacjentów lub wynikały z nieukierunkowanej rozmowy z lekarzem. Spośród wszystkich 121 zrandomizowanych pacjentów (ITT) 92 (76%) doświadczyło łącznie 248 AE,

które miały w większości charakter dermatologiczny i wynikały z zastosowanego leczenia. W grupie MAL-PDT odnotowano mniej pacjentów z jednym lub więcej AE niż w grupie krioterapii (45% chorych z 67 AE vs 63% z 99 AE). Objawy właściwe dla terapii fotodynamicznej tj. wrażliwość na światło wystąpiły u 43% pacjentów (63 AE), a właściwe dla zabiegu krioterapii – obrażenie od ekspozycji na zimno u 62% (95 AE), z czego 2 przypadki (2%) miały poważny charakter. Większość objawów miała łagodną intensywność. W badaniu odnotowano również 10 przypadków SAE (1 zgon z powodu zawału serca) ocenione jak niezwiązane z leczeniem.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Morton 2006 NOV* uwzględniała opinię pacjenta przy udziale skal ds. wizualnej skali analogowej VAS (0 – brak dyskomfortu; 10 najgorszy możliwy dyskomfort w obrębie skóry). Zgłoszenia pochodziły spontanicznie ze strony pacjentów lub wynikały z nieukierunkowanej rozmowy z lekarzem. Po pierwszej sesji terapeutycznej dyskomfort w obrębie skóry był porównywalny w obu grupach (VAS MAL-PDT 5,2 vs krioterapia 4,9;  $p=0,24$ ). W przypadku zmian poddanych ponownej terapii dyskomfort był mniejszy w grupie MAL-PDT względem krioterapii (VAS 3,7 vs 4,4). Po pierwszej sesji preferowaną terapię stanowiła krioterapia (44,9% vs 33,0% MAL-PDT,  $p=0,07$ ), ale trend ten nie był już tak wyraźny, jeżeli doszło do ponownego leczenia (40,5% vs MAL-PDT 37,8). Objawy niepożądane w obrębie skóry dotyczyły 62,2% pacjentów w grupie MAL-PDT oraz więcej po 72,3% w grupie krioterapii. Działania miały na ogół charakter łagodny lub umiarkowany.

Choroba Bowena (rak kolczystokomórkowy *in situ*)

W badaniu *Morton 2006 JUN* oceny z zakresu bezpieczeństwa dokonywano w całym 12 msc okresie obserwacji. Działania niepożądane ( $> 1$ ) o charakterze miejscowym wystąpiły u 50% pacjentów w grupie MAL-PDT oraz 43% w grupie krioterapii. Objawy związane z leczeniem w grupie MAL-PDT w 60% miały charakter łagodny, a 34% umiarkowany w natężeniu. Poważne AE w grupie MAL-PDT dotyczyły 6% pacjentów, w odniesieniu do grupy krioterapii, gdzie dotyczyły aż 12%. Poważne działania niepożądane (w tym przypadki zgonów) odnotowano u 4 pacjentów w grupie MAL-PDT oraz 3 w grupie krioterapii. Badacze uznali je jako niezwiązane z leczeniem (wyjątek zapalenie naczyń chłonnych w grupie krioterapii).

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

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

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny odnalezionych analiz ekonomicznych.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 7 analiz ekonomicznych, w których oceniano terapię fotodynamiczną z użyciem metylu aminolewulinowego (MAL-PDT) w analizowanych wskazaniach (*Aguilar 2010, Colombo 2010, Wilson 2010, Muston 2009, Annemans 2008, Caekelbergh 2006, Ramrakha-Jones 2003*).

Zidentyfikowano 1 przegląd analiz ekonomicznych dotyczących leczenia rogowacenia słonecznego (AK): *Neidecker 2009*. Autorzy tego przeglądu opisali trzy analizy ekonomiczne *Caekelbergh 2006, Muston 2009, Annemans 2008*, w których ocenianą interwencją była terapia fotodynamiczna z użyciem metylu aminolewulinowego.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w horyzoncie czasowym wynikającym z analizowanym wskazaniem.

Uwzględniono koszty ponoszone z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) zastosowania analizowanych interwencji w przypadku leczenia powierzchownych, niezrogowaciałych i pozbawionych pigmentu zgrubieniach rogowacenia słonecznego (AK) na twarzy i głowie; leczenia

powierzchnowych lub guzkowych postaci raka podstawnokomórkowego (BCC), zwłaszcza, gdy zmiany patologiczne umiejscowione są w środkowej części twarzy, na uszach, na skórze dotkliwie uszkodzonej przez słońce, są patologicznie duże i mają charakter wznowy; leczenia raka kolczystokomórkowego *in situ* (choroba *Bowena*) tj.:

- koszty terapii fotodynamicznej z użyciem metylu aminolewulinowego (MAL-PDT);
- koszty krioterapii;
- koszty wycięcia zmian skórnych;
- koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem leczenia;
- koszty terapii II linii;
- koszty nawrotu (w przypadku BCC i choroby *Bowena*).

Wybrano technikę analityczną koszty-efektywność (ang. *Cost-effectiveness analysis*, CEA), co wynika z faktu, iż w badaniach klinicznych oceniających skuteczność fotodynamicznej terapii z użyciem metylu aminolewulinowego (MAL-PDT) w analizowanych wskazaniach (rogowacenie słoneczne, BCC, choroba *Bowena*), zaobserwowano istotne statystycznie oraz klinicznie różnice dotyczące całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz doskonałego efektu kosmetycznego w porównaniu z komparatorami (krioterapią, wycięciem zmian).

#### Rak podstawnokomórkowy (BCC)

W 5-letnim horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta w przypadku zastosowania MAL-PDT oraz wycięcia zmian prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie dla nBCC/sBCC wynosi odpowiednio 0,344/0,508 oraz 0,072/0,174 (różnica MAL-PDT *versus* wycięcie zmian wynosi 0,272/0,334).

Całkowite koszty w ramieniu MAL-PDT wynoszą 2 467,30 PLN/2 455,25 PLN dla nBCC/sBCC i są niższe odpowiednio o 426,82 PLN/523,83 PLN od kosztów leczenia w ramieniu wycięcia zmian (2 894,12 PLN/2 979,08 PLN dla nBCC/sBCC). Wyniki analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla populacji chorych z BCC pokazują, że fotodynamiczna terapia z użyciem metylu aminolewulinowego, jest strategią tańszą oraz bardziej efektywną w porównaniu z wycięciem zmian zarówno dla postaci guzkowej jak i powierzchniowej. A zatem MAL-PDT jest strategią dominującą nad wycięciem zmian.

#### Rogowacenie słoneczne (AK)

W rocznym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta w przypadku zastosowania MAL-PDT oraz krioterapii prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosi odpowiednio 0,69 oraz 0,443 (różnica MAL-PDT *versus* krioterapia wynosi 0,247).

Całkowite koszty w ramieniu MAL-PDT wynoszą 847,34 PLN z perspektywy NFZ i są wyższe o 467,35 PLN od kosztów w ramieniu krioterapia (379,99 PLN). Wyniki analizy koszty-efektywność przeprowadzonej dla populacji chorych z rogowaceniem słonecznym pokazują, że fotodynamiczna terapia z użyciem metylu aminolewulinowego jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z krioterapią. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt uzyskania odpowiedzi na leczenie przy zastąpieniu krioterapii MAL-PDT wynosi 1 892,11 PLN z perspektywy NFZ.

#### Rak kolczystokomórkowy *in situ* (choroba *Bowena*, BD)

W 2-letnim horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta w przypadku zastosowania MAL-PDT oraz krioterapii prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie dla BD wynosi 0,554 oraz 0,184 (różnica MAL-PDT *versus* krioterapia wynosi 0,37).

Całkowite koszty w ramieniu MAL-PDT wynoszą 2 071,08 PLN z perspektywy NFZ i są wyższe o 833,25 PLN od kosztów w ramieniu krioterapia (1 237,83 PLN). Wyniki analizy koszty-efektywność przeprowadzonej dla populacji chorych z chorobą *Bowena* pokazują, że fotodynamiczna terapia z użyciem metylu aminolewulinowego jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z krioterapią. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt uzyskania odpowiedzi na leczenie przy zastąpieniu krioterapii MAL-PDT wynosi 2 252,03 PLN z perspektywy NFZ.



Cena progowa MAL-PDT, przy której koszt uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie przy zastąpieniu leczenia z zastosowaniem krioterapii/wycięcie zmian terapią fotodynamiczną z użyciem metylu aminolewulinowego (*Metvix*) jest równy wysokości progu opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce (119 577 PLN, wg Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012, M.P. poz. 1043) z perspektywy NFZ wynosi 25 259,46 PLN, 14 998,90 PLN, 18 401,03 PLN oraz 19 899,51 PLN odpowiednio w przypadku AK, nBCC, sBCC oraz choroby *Bowena*.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Nie dotyczy.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce zakwalifikowania świadczenia „Fotodynamiczna terapia nowotworów skóry (PDT)”, jako świadczenia gwarantowanego finansowanego ze środków publicznych.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2015-2016).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, które są związane z realizacją terapii fotodynamicznej oraz interwencji alternatywnych tj.:

- koszty terapii fotodynamicznej z użyciem metylu aminolewulinowego (MAL-PDT);
- koszty krioterapii;
- koszty wycięcia zmian;
- koszty wizyt ambulatoryjnych.

Przyjęto, że udziały analizowanych terapii w kolejnych latach horyzontu czasowego (lata 2015-2016) będą takie same.

Analizowano scenariusze:

- scenariusz „istniejący”, gdy fotodynamiczna terapia stanów przedrakowych i raków skóry nie jest finansowana ze środków publicznych.

- scenariusz „nowy”, jeśli „fotodynamiczna terapia nowotworów skóry (PDT)” będzie dostępna w ramach świadczenia gwarantowanego we wszystkich analizowanych jednostkach chorobowych.

Wg odnalezionych informacji dotyczących analizowanego tematu ustalono, że pacjenci kwalifikujący się do MAL-PDT w przypadku powierzchownych, niezrogowaciałych i pozbawionych pigmentu zgrubieniach rogowacenia słonecznego na twarzy i głowie oraz w przypadku raka kolczystokomórkowego *in situ* (choroby *Bowena*), gdy leczenie chirurgiczne jest mniej odpowiednie, są alternatywnie poddani krioterapii, natomiast chorzy z powierzchowną lub guzkową postacią raka podstawnokomórkowego zwłaszcza, gdy zmiany patologiczne umiejscowione są w środkowej części twarzy, na uszach, na skórze dotkliwie uszkodzonej przez słońce, są patologicznie duże i mają charakter wznowy mają zabieg operacyjny wycięcia zmian.

Założono, iż w przypadku finansowania świadczenia „Fotodynamiczna terapia nowotworów skóry (PDT)” w scenariuszu „nowym” u wszystkich pacjentów zostanie wykonana terapia MAL-PDT, natomiast w scenariuszu „istniejącym” pacjenci otrzymają standardowe leczenie tj. krioterapię w

przypadku AK i choroby *Bowena* oraz wycięcie zmian w przypadku BCC. Należy jednak podkreślić, że rzeczywisty udział terapii jest trudny do skalkulowania.

Szacunkowa liczba pacjentów, która otrzyma terapię fotodynamiczną to około 5 000 osób rocznie. Oszacowanie populacji docelowej w podziale na wskazania w kolejnych latach dla wskazania AK wynosi 3 897, BCC 1 020, ChBowena 83.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego *Metvix* skuteczność terapii fotodynamicznej należy ocenić po upływie 3 miesięcy i, gdy nie nastąpiło pełne wyleczenie (niewystarczająca odpowiedź na leczenie), sesja terapeutyczna powinna zostać powtórzona. Podobnie jest w przypadku krioterapii. Wykorzystując odsetki pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie przedstawione w analizie ekonomicznej skalkulowano liczbę pacjentów wymagających powtórzenia zabiegu MAL-PDT oraz krioterapii.

Populacja pacjentów wymagających powtórzenia zabiegu MAL-PDT oraz krioterapii:

- w scenariuszu „istniejącym” – liczba pacjentów wymagających powtórzenia zabiegu krioterapii wynosi dla AK 1 115, BCC 0, ChBowena 16.

- w scenariuszu „nowym”- liczba pacjentów wymagających powtórzenia zabiegu MAL-PDT- odpowiednio AK 686, BCC 135, ChBowena 10.

Ograniczenia:

Wskazanie do zastosowania fotodynamicznej terapii z użyciem metylu aminolewulinowego (*Metvix*) dotyczy różnych populacji (AK, BCC, choroba *Bowena*). Z tego względu bardzo trudno jest jednoznacznie oszacować liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do zastosowania analizowanego świadczenia.

Z powodu trudności, jakie sprawia dokładne oszacowanie udziałów poszczególnych metod leczenia, w przypadku wprowadzenia finansowania ocenianego świadczenia przyjęto założenie konserwatywne, że zabieg PDT przejmie dotychczasowe udziały terapii stosowanej w analizowanych wskazaniach tj. krioterapii w AK i chorobie *Bowena* oraz wycięcia zmian w przypadku BCC.

W przypadku wprowadzenia finansowania świadczenia „Fotodynamiczna terapia nowotworów skóry (PDT)” wydatki płatnika publicznego zwiększą się o 1,39 mln PLN w pierwszym oraz drugim roku horyzontu czasowego.

Należy jednak podkreślić, iż omawiane dodatkowe koszty w latach 2015-2016 ponoszone przez płatnika publicznego (budżet NFZ) dotyczą 5 000 pacjentów, u których zrealizowana zostanie terapia PDT w ciągu roku, a koszt 1 sesji MAL-PDT wynosi 500 PLN.

Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na jednostki chorobowe

Scenariusz „istniejący” lata 2015, 2016 dla wskazań: rógowacenie słoneczne (AK), rak podstawnokomórkowy (BCC), Choroba Bowena (BD) wydatki wyniosą, 994 381, 2 043 161, 20 675 PLN, a w scenariuszu „nowym” lata 2015, 2016 odpowiednio: 3 002 713, 1 341 708, 107 731 PLN.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

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

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania klinicznego w rogowaceniu słonecznym, które zalecają stosowanie PDT w tym wskazaniu: Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) z 2014 roku, AKTeamTM expert panel z 2014 r. European Dermatology Forum (EDF) oraz British Association of Dermatologists (BAD) z 2007 roku. AKTeamTM expert panel zaleca PDT zarówno w I i II rzucie choroby, EDF wskazuje w szczególności duże zmiany, BAD rekomenduje zastosowanie PDT w przypadku powierzchownych i zlewających zmian AK, zmian w miejscach trudno gojących się, a także u pacjentów po transplantacji narządów.

W wydanych w 2014 roku, przez British Association of Dermatologists, rekomendacjach leczenia Choroby Bowena (rak kolczystokomórkowy in situ), również zaleca się PDT, w szczególności w leczeniu dużych zmian >3 cm średnicy, np. kończyna dolna lub miejsca trudno dostępne.

W zaleceniach European Dermatology Forum, dotyczących BCC, wskazuje się zasadność stosowania PDT w przypadku: pierwotnych zmian powierzchownych oraz cienkich ognisk guzkowych; u pacjentów w dużymi lub licznymi zmianami; ze zmianami zlokalizowanymi w miejscach istotnych z kosmetycznego punktu widzenia.

Ponadto, zidentyfikowano dokument odnoszący się do stosowania terapii fotodynamicznej w praktyce, wypracowany przez European Dermatology Forum, zgodnie z którym, z najwyższą siłą (A1) rekomenduje się stosowanie PDT w rogowaceniu słonecznym, raku podstawnokomórkowym (zarówno powierzchowne, jak i guzkowe ogniska) oraz Chorobie Bowena.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących bezpośrednio terapii fotodynamicznej.

We Francji, Holandii, Szwecji, Hiszpanii, Szwajcarii produkt Metvix (krem) znajduje się na liście substancji refundowanych. W Australii decyzja o refundacji jest odmowna (brak jasności w zakresie porównania efektywności leczenia oraz problem w zakresie analizy minimalizacji kosztów). W Szkocji lek nie jest refundowany, ze względu na wysoką cenę względem krioterapii i dostępności innych skutecznych terapii. W Danii lek jest uznawany za skuteczny, ale nie jest refundowany ze względu na wysoką cenę.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.05.2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-OZG-73-2391-11/JC/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „fotodynamiczna terapia nowotworów skóry (PDT)”, jako świadczenia gwarantowanego, na podstawie art. 31 c 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 362/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie zakwalifikowania/niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Terapia fotodynamiczna (PDT) nowotworów skóry” jako świadczenia gwarantowanego.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 362/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie zakwalifikowania/niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Terapia fotodynamiczna (PDT) nowotworów skóry” jako świadczenia gwarantowanego
2. Fotodynamiczna terapia nowotworów skóry (PDT) – sprawa – MZ-OZG-73-23901-11/JC/11 NUEVO HTA