



Rekomendacja nr 36/2013

z dnia 25 marca 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej „Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (KCPH)”, do realizacji w zakresie leczenia szpitalne

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (KCPH)”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie leczenia szpitalne.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (KCPH)” jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu pierwotnym lub w przypadkach wznowy miejscowej po leczeniu chirurgicznym czerniaka i mięsaka tkanek miękkich bez przerzutów odległych u chorych, u których nie można wykonać innego zabiegu niż amputacja kończyny.

Odnalezione wytyczne kliniczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO) z 2012, a także National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2013 zalecają perfuzyjną chemioterapię kończynową w hipertermii, jako opcję terapeutyczną w przypadku lokalnie zaawansowanych, nieresekcyjnych czerniaków skóry kończyn oraz nieoperacyjnych mięsaków kończyn. Najczęściej wskazywanym cytostatykiem w przypadku czerniaków jest melfalan bez lub z dodatkiem TNF- α , u pacjentów z mięsakami rekomenduje się przede wszystkim melfalan w połączeniu z TNF- α .

Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości, iż w przypadku mięsaków tkanek miękkich, świadczenie powinno być realizowane z wykorzystaniem najniższych skutecznych dawek TNF- α , natomiast w przypadku czerniaków zastosowanie TNF- α należy ograniczyć do wybranych przypadków.

Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia nieresekcyjnych guzów kończyn, pozwala uniknąć amputacji, przy czym dodanie do cytostatyku TNF- α poprawia wyniki skuteczności zarówno w przypadku czerniaków, jak i mięsaków. Należy mieć jednak na uwadze, że wnioski te wysuwane są w oparciu o dowody naukowe niskiej jakości.



Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest przygotowanie rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej „Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (KCPH)”, do realizacji w zakresie leczenia szpitalne.

Problem zdrowotny

Zgodnie z przedłożoną przez Ministra Zdrowia charakterystyką wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej, zakres wskazań do izolowanej perfuzji kończyny obejmuje występowanie przerzutów *in-transit* czerniaka umiejscowionego na kończynach, przy braku lub obecności przerzutów do węzłów chłonnych (stopień III, IIIb, IIIab), a także stopień II (wznowa miejscowa, guzki satelitarne) oraz leczenie neoadjuwantowe w przypadku mięsaków umiejscowionych na kończynach, które ze względu na wielkość i umiejscowienie nie pozwalają na wykonanie pierwotnie radykalnego zabiegu operacyjnego innego niż amputacja kończyny.

Czerniaki skóry to nowotwory złośliwe wywodzące się z komórek barwnikowych – melanocytów, produkujących melanicę, odpowiedzialną za kolor skóry i wrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka czerniaka jest promieniowanie ultrafioletowe (UV). Genetyczne mechanizmy odpowiedzialne za inicjację i progresję czerniaka nie są do końca poznane. Wiadomo, że odgrywają one rolę w rozwoju około 10% przypadków choroby.

Cechą charakterystyczną czerniaka skóry jest jego agresywny przebieg.

Wyróżnić można dwie fazy wzrostu czerniaka: promieniową i pionową. Promieniowa faza wzrostu ogranicza się głównie do naskórki i rośnie w powolny sposób. Czerniaki w tej fazie reprezentowane są przez dwa typy histopatologiczne: czerniak *in situ* i *microinvasive*. Natomiast kolejny typ wzrostu czerniaka – pionowy, przenika do skóry właściwej i ma potencjał przerzutowy. Biologicznie czerniaki te, mają różną ekspresję antygenu powierzchniowego komórki, profile cytogenetyczne i różną charakterystykę wzrostu, które zwiększają ich skłonność do przerzutów.

Czerniak może szerzyć się miejscowo drogą guzków satelitarnych wzdłuż włókien nerwowych dając przerzuty *in transit* (zlokalizowane pomiędzy ogniskiem pierwotnym a regionalną grupą węzłów chłonnych) do węzłów chłonnych regionalnych i odległych, ale i do odległych narządów np. wątroby płuc czy ośrodkowego układu nerwowego.

Częstość występowania czerniaka złośliwego wzrasta zarówno w Polsce, jak i na całym świecie. W porównaniu do występowania innych nowotworów jest to choroba rzadka, ale o dynamicznym wzroście częstości zachorowań. Zachorowalność na czerniaka u mężczyzn i kobiet na całym świecie wzrosła odpowiednio z 2,3 i 2,2/100,000 osób w 1990 r. do 3,1 i 2,8/100,000 w 2008. Częstość występowania czerniaka u kobiet jest większa niż u mężczyzn.

Dużą dynamikę wzrostu liczby zachorowań obserwuje się także w Polsce (niemal 3-krotny wzrost w latach 1982–2002; w roku 2010 w porównaniu do roku 1999 wzrost o 939 nowych przypadków). Standaryzowany współczynnik zachorowalności w 2010 r. u kobiet wyniósł 4,3/100 000, u mężczyzn – 4,4/100 000, co odpowiada 2545 zachorowaniom rocznie (mężczyźni – np. 1195, kobiety – np. 1350). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla osób obojga płci i wynosi 51 lat. Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości 2,2/100 000 u mężczyzn i 1,4/100 000 u kobiet, co odpowiada w 2010 roku odpowiednio 621 i 570 zgonom.

W chwili rozpoznania u około 80% pacjentów czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej, natomiast stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia występuje pierwotnie jedynie odpowiednio u około 15% i 5% chorych. U części chorych, stanowiącej ok. 6% ogółu przypadków, dochodzi do wznowy miejscowej w miejscu wycięcia lub wysiewu komórek nowotworowych w skórze i tkance podskórnej (przerzuty *in-transit*).

Wybór metody leczenia czerniaka zależy od stopnia zaawansowania choroby. Zastosowanie znajdują: leczenie chirurgiczne, radioterapia, chemioterapia systemowa oraz regionalna.

Wczesna identyfikacja ogniska pierwotnego i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, która jest możliwa ze względu na lokalizację czerniaków, stwarza unikalną możliwość wyleczenia.

Za czynniki rokownicze istotne klinicznie uznaje się: grubość guza pierwotnego, który klasyfikuje się wg skali Breslowa, oraz brak lub obecność na powierzchni guza mikroowrządzenia. Wśród innych czynników wymienia się: stężenie LDH w surowicy, obecność limfocytów naciekających guz, głębokość nacieku czerniaka, fazę wzrostu wertykalnego czerniaka, cechy regresji nowotworu. Ponadto do ważnych czynników, odgrywających znaczącą rolę w rokowaniu zalicza się: wiek pacjenta (lepsze rokowanie i lepsza odpowiedź na leczenie jest u młodszych pacjentów), płeć (cięższy przebieg choroby oraz gorsza odpowiedź na leczenie jest u mężczyzn) czy przyjmowanie leków immunosupresyjnych (mogą pogorszyć przebieg choroby). Występowanie czerniaka w rodzinie nie pogarsza rokowania.

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) są grupą rzadkich nowotworów wywodzących się z tkanki łącznej zarodkowej (mezenchymy) różnicującej się w okresie wewnątrzmacicznym do mięśni gładkich, mięśni prążkowanych, naczyń krwionośnych, powięzi, więzadeł, a także tkanki włóknistej i tłuszczowej. Anatomiczne umiejscowienie MTM stanowią: kończyny (ok. 50%), jama otrzewnej (ok. 20%), okolica zaotrzewnowa (ok. 15%), region głowy i szyi (ok. 10%) i inne lokalizacje (ok. 5%).

Etiologia mięsaków w większości przypadków jest nieznana. Większe ryzyko zachorowania wiąże się z zespołami uwarunkowanymi genetycznie (np. nerwiakowłókniakowatość typu NF1 i NF2, zespół Li-Fraumeni, zespół Gardnera, zespół Wernera), chorobami predysponującymi (np. przewlekły obrzęk chłonny [zespół Stewarta-Trevesa], schorzenia przebiegające z immunosupresją) i czynnikami środowiskowymi (np. przebyte napromienianie, ekspozycja na herbicydy, pestycydy, polichlorek winylu, dioksyny).

W większości przypadków jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, najczęściej zlokalizowany podpowięziowo a także niekiedy niebolesne zniekształcenie zarysów kończyny w pobliżu stawów utrzymujące się przez ponad 6 tygodni. Stwierdzenie położenia podpowięziowego upoważnia do wstępnego podejrzenia MTM, bez względu na rozmiary guza, a rozpoznanie może być ustalone jedynie na podstawie wyników mikroskopowego badania. MTM położone nadpowięziowo mogą naciekać skórę (rzadko — naciekanie kości, powięzi, mięśni i struktur nerwowych) i tworzyć owrzodzenie nowotworowe skóry.

Szczególną uwagę powinien budzić krótki (kilka miesięcy) okres rozwoju zmiany o wielkości przekraczającej 10 cm lub „przyspieszenie” wzrostu, co może świadczyć o znacznej agresywności biologicznej nowotworu.

Cechą MTM jest skłonność do rozsiewu głównie drogą krwionośną (przede wszystkim do płuc) oraz, rzadko, drogą limfatyczną do węzłów chłonnych. W przypadku lokalizacji zaotrzewnowej lub śródtrzewnowej mięsaki mogą powodować ból związany z uciskiem lub prowadzą do ostrych powikłań w postaci niedrożności, krwawień bądź perforacji przewodu pokarmowego.

Mięsaki tkanek miękkich obejmują dwie kategorie ICD-10: C47 – nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego oraz C49 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich.

Zachorowalność na MTM kształtuje się na podobnym poziomie u obu płci, z niewielką przewagą występowania u mężczyzn. Według danych KRN liczba zachorowań na nowotwory złośliwe tkanek miękkich (C47, C49) w 2010 roku w Polsce wyniosła 761 (359 kobiet i 402 mężczyzn). Standaryzowane współczynniki zachorowalności wyniosły 0,2 u mężczyzn i kobiet na 100 000 dla C47 oraz 1,1 u kobiet i 1,6 u mężczyzn na 100 000 dla C49.

Liczba zgonów na nowotwory złośliwe tkanek miękkich (C47, C49) wyniosła 346 (149 kobiet i 197 mężczyzn). Standaryzowane współczynniki umieralności wynosiły 0,0 u kobiet i 0,1 u mężczyzn na 100 000 dla kategorii C47 oraz odpowiednio 0,5 i 0,7 na 100 000 dla kategorii C49.

Opis wnioskowanego świadczenia

Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (KCPH, ang. *Hyperthermic isolated limb perfusion* – HILP) polega na izolacji kończyny z krążenia systemowego z użyciem drenów

i oksygatora, podaniu w krążeniu pozaustrojowym dotętniczo leków cytostatycznych oraz podgrzaniu kończyny. Podwyższenie temperatury kończyny prowadzi do lepszych efektów terapeutycznych chemioterapii perfuzyjnej. Sama hipertermia działa uszkadzająco na komórki szybko dzielące się, do jakich należą komórki nowotworowe.

Odnalezione wytyczne zalecają perfuzyjną chemioterapię kończynową w hipertermii jako opcję terapeutyczną w przypadku lokalnie zaawansowanych, nieresekcyjnych czerniaków skóry kończyn oraz nieoperacyjnych mięsaków kończyn. Najczęściej wskazywanym cytostatykiem w przypadku czerniaków jest melfalan (M) bez lub z dodatkiem TNF- α ; wymienia się także cisplatynę, dakarbazynę.

U pacjentów z mięsakami, w wytycznych ESMO 2012 podobnie rekomenduje się melfalan w połączeniu z TNF- α , z kolei wytyczne NCCN 2012 dopuszczają także doksorubicynę w połączeniu z TNF- α .

Można wyróżnić 3 klasy hipertermii: kontrolowaną normotermię (37–38°C), łagodną hipertermię (39–40°C), oraz prawdziwą hipertermię (40–42°C). Docelowa temperatura tkanek waha się między 38,5 a 40°C i jest monitorowana przez system czujników umieszczonych na kończynie lub wkłutych w mięśnie uda.

Dostęp do naczyń krwionośnych uzyskuje się na poziomie naczyń biodrowych, udowych lub podkolanowych na kończynie dolnej lub na poziomie naczyń podobojczykowych na kończynie górnej. Wybór poziomu kaniulacji zależy od umiejscowienia zmiany nowotworowej. Przed podaniem cytostatyku i w trakcie trwania zabiegu, monitoruje się przeciek pomiędzy krążeniem kończynowym a ogólnoustrojowym za pomocą radioaktywnego izotopu technetu (Tc99), podawanego dotętniczo do krążenia kończynowego. Po uzyskaniu odpowiedniej temperatury tkanek i kontroli przecieku podaje się do krążenia kończynowego cytostatyki, którym najczęściej jest melfalan (Alkeran, Wellcome, GB) w dawce 1,5–2,0 mg/kg m.c. w monoterapii lub w połączeniu z TNF- α (3-4 mg), co pozwala na zwiększenie efektywności leczenia.

Stosowanie innych leków, takich jak cisplatyna, doksorubicyna czy połączenia melphalanu z daktynomycyną nie wykazało wyższości nad zastosowaniem melphalanu w monoterapii.

Podczas trwania zabiegu monitorowane są parametry krwi, zarówno w kończynie jak i w krążeniu ogólnoustrojowym w odstępach 10–15 min. (morfologia, jonogram, gazometria, czas krzepnięcia). Zabieg chemioterapii perfuzyjnej kończynowej w hipertermii wykonywany jest w warunkach znieczulenia ogólnego.

Należy nadmienić, iż opis świadczenia ograniczony jest tylko do technologii chemioterapii perfuzyjnej z użyciem melfalanu w połączeniu z TNF- α , opcjonalnie z podaniem interferonu gamma. Synergistyczne działanie tych leków w połączeniu z hipertermią pozwala uzyskać największy odsetek całkowitych remisji ze wszystkich stosowanych schematów leczniczych.

Świadczenie powinno być wykonywane w wysokospecjalistycznych ośrodkach.

Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii nie była dotychczas finansowana ze środków publicznych w Polsce.

Alternatywna technologia medyczna

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych podstawową metodą leczenia zaawansowanego czerniaka jest resekcja zmian z negatywnymi marginesami, jeśli można ją wykonać. W przypadku izolowanych lokoregionalnych przerzutów do węzłów chłonnych wskazane jest chirurgiczne usunięcie całego regionu węzłów chłonnych. Jako leczenie uzupełniające można stosować radioterapię przed- lub pooperacyjną, która pozwala uzyskać lokalną kontrolę choroby ale nie wpływa na ogólne przeżycie.

Stosowana jest także chemioterapia systemowa, głównie z dakarbazyną, temozolomidem, a w agresywnym stadium choroby polichemioterapia zawierająca cisplatynę, windezynę, dakarbazynę w pierwszej linii lub kombinację karboplatyna+paklitaksel w drugiej linii. Zaleca się, aby u pacjentów z szybko rosnącymi lub szybko postępującymi zmianami zlokalizowanymi na kończynach, wykonać izolowaną perfuzję kończynową (ILP), z użyciem melfalanu w hipertermii. Część

rekomendacji wskazuje, że dodatkowe zastosowanie TNF- α z melfalanem może zwiększyć regresję choroby, ale nie ma w tym względzie jednogłośnego stanowiska. Podkreślane jest zwiększenie ryzyka działań niepożądanych w przypadku stosowania TNF.

Według odnalezionych rekomendacji praktyki klinicznej podstawową opcją terapeutyczną leczenia mięsaków jest resekcja guza z negatywnymi marginesami. U pacjentów z chorobą resztkową oraz w przypadku marginesów pozytywnych rekomendowana jest radioterapia. Guzy nieoperacyjne mogą być leczone radioterapią, chemoradiacją lub chemioterapią. ILP oraz ILI są opcją terapeutyczną umożliwiającą uniknięcie amputacji. Rekomendowane jest ILP z zastosowaniem melfalanu w połączeniu z TNF- α ; ILI z doksorubicyną lub melfalanem i daktynomycyną. Chemioterapia adjuwantowa nie jest rutynowo rekomendowana.

W opinii ekspertów klinicznych, w przypadku nieresekcyjnego czerniaka skóry nie ma standardowego postępowania, które byłoby skuteczne; podejmowane są próby leczenia ablacyjnego/chirurgicznego, krioterapii, elektrochemioterapii, radioterapii lub systemowej chemioterapii, przy czym skuteczność tych metod jest bardzo ograniczona.

W przypadku nieresekcyjnych mięsaków standardem postępowania w polskiej praktyce klinicznej jest amputacja kończyny. U ok. 50% pacjentów podejmuje się próbę leczenia przedoperacyjną chemioradioterapią, jednak odsetek powodzenia jest stosunkowo niewielki (około 20-30%).

Wnioskowana technologia może ograniczyć stosowanie powyższych metod terapii.

W świetle powyższego uznano, iż najlepszymi komparatorami dla ocenianego świadczenia, finansowanymi ze środków publicznych i stosowanymi w aktualnej praktyce klinicznej, będą chemioterapia systemowa lub radioterapia. W opinii ekspertów, te mało skuteczne w ocenianych wskazaniach technologie zostaną zastąpione przez kończynową chemioterapię perfuzyjną w hipertermii.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kończynowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii u pacjentów: z nieresekcyjnymi czerniakami skóry kończyn w stopniu zaawansowania II i III oraz nieresekcyjnymi mięsakami kończyn w leczeniu neoadiuwantowym w celu umożliwienia oszczędzającego kończynę zabiegu chirurgicznego.

Nie odnaleziono badań porównujących ocenianą technologię z założonymi komparatorami: chemioterapią systemową lub radioterapią, które w aktualnej praktyce klinicznej są stosowane w terapii nieoperacyjnych czerniaków w stopniu II i III oraz w terapii neoadiuwantowej mięsaków. Odnalezione doniesienia naukowe są umiarkowanej i niskiej jakości: kilka badań RCT, głównie I i II fazy; większość to badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Charakteryzują się one znaczną heterogenicznością, począwszy od metodyki, poprzez włączoną populację, cel i charakter interwencji, oceniane punkty końcowe i ich definicje. Z uwagi na znaczną heterogeniczność włączonych badań możliwe było jedynie jakościowe zestawienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa.

Na podstawie dostępnych badań pierwotnych dot. stosowania ocenianej technologii w leczeniu czerniaka można stwierdzić iż:

- chemioterapia perfuzyjna M w połączeniu z TNF- α jest skuteczniejsza od chemioterapii M w odniesieniu do proporcji pacjentów z całkowitą odpowiedzią po 6 miesiącach oraz czasu do rozwinięcia lokalnej progresji po 5 latach. Udowodniono lepsze bezpieczeństwo technologii HILP M pod względem wystąpienia działań niepożądanych 4 stopnia oraz toksyczności I stopnia. Jednocześnie stosowanie HILP M w porównaniu do HILP M+TNF- α wiązało się z wyższym ryzykiem: toksyczności II stopnia.
- porównanie chemioterapii perfuzyjnej kończynowej w hipertermii z zastosowaniem M z chemioterapią perfuzyjną kończynową w hipertermii z zastosowaniem M w połączeniu z czynnikiem TNF- α oraz IFN- γ wykazało, iż terapia trójskładnikowa jest mniej skuteczna pod względem indukcji ogólnej odpowiedzi na leczenie, a jednocześnie wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia gorączki.

W przypadku mięsaków tkanek miękkich analiza wyników odnalezionych badań pierwotnych wskazuje, że M + TNF- α w wysokiej dawce (3/4 mg) vs M+ TNF- α w niskiej dawce (1 mg) wykazuje wyższą skuteczność w odniesieniu do ogólnej odpowiedzi w jednym z dwóch badań. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologiami w odniesieniu do: ogólnej odpowiedzi w drugim z badań, całkowitej jak i częściowej odpowiedzi, braku odpowiedzi, progresji choroby, zachowania kończyny. Technologie nie różniły się istotnie także pod kątem ryzyka działań niepożądanych.

Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych można przypuszczać, iż chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia nieresekcyjnych guzów kończyn, która pozwala uniknąć amputacji, przy czym wnioski te wysuwane są w oparciu o niskiej jakości dowody naukowe. Brak badań RCT porównujących różne schematy leków nie pozwala na jednoznaczne wskazanie najwłaściwszej kombinacji; wydaje się jedynie, że dodanie do cytostatyku TNF- α poprawia wyniki skuteczności zarówno w przypadku czerniaków, jak i mięsaków.

Bezpieczeństwo stosowania

Ocena bezpieczeństwa z badań porównawczych i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa z badań nieporównawczych wskazują na występowanie wielu różnorodnych działań niepożądanych, co ogranicza dokonanie porównań pomiędzy poszczególnymi badaniami.

U pacjentów z czerniakiem najczęściej obserwowano toksyczność II stopnia wg Wieberdinka (rumień i/lub obrzęki). Toksyczność III stopnia wahała się od 11-40% (znaczny rumień i/lub obrzęk z pęcherzami, zaburzona ruchliwość kończyny). Występowanie toksyczności IV i V stopnia było rzadkie i pojawiało się u pojedynczych pacjentów. Działania niepożądane najczęściej były przemijające po krótkim okresie miały charakter lokalny (obrzęk, zakażenie rany, rumień, niedrożność limfatyczna i inne). Spośród działań niepożądanych systemowych najpoważniejszymi była amputacja kończyny i w badaniach obserwowano ją na poziomie ok. 1%. Zgony pooperacyjne występowały również w pojedynczych przypadkach.

Pojawiały się działania nietypowe takie jak rozwarstwienia błony środkowej i wewnętrznej, mechaniczna niedrożność jelit, podwyższone lub obniżone niektóre parametry krwi, przepuklina udowa, wykrzepienie wewnątrznaczyniowe, ale były one rzadkie i występowały u pojedynczych pacjentów.

U pacjentów z mięsakiem najczęściej obserwowano toksyczność stopnia II i III (wg Wieberdinka). Toksyczność IV i V stopnia była rzadka i w badanych grupach, oprócz jednego badania, występowała u pojedynczych pacjentów. Działania niepożądane najczęściej były przemijające lub miały charakter lokalny. Spośród działań niepożądanych systemowych najpoważniejszym była kardiotoxyczność i w badaniach obserwowano ją na poziomie 0,3-40%. Zgony występowały w pojedynczych przypadkach.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z przyjętą metodologią raportu skróconego, ocenę ekonomiczną KCPH u pacjentów z czerniakiem lub mięsakiem ograniczono do przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych. Nie dokonywano modelowania efektywności kosztów KCPH *de novo*.

Nie zidentyfikowano żadnej opublikowanej analizy ekonomicznej oceniającej efektywność lub użyteczność kosztów kończynowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii, w porównaniu z chemioterapią systemową lub radioterapią oraz – ewentualnie – innymi komparatorami, stosowanej u pacjentów z nieresekcyjnymi czerniakami lub mięsakami zlokalizowanymi na kończynach.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowania wpływu na budżet płatnika kwalifikacji ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej do koszyka świadczeń gwarantowanych przeprowadzono w celu oceny wydatków inkrementalnych

z tytułu pozytywnej decyzji o finansowaniu „Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (HILP)” u pacjentów z czerniakiem oraz mięsakiem tkanek miękkich w porównaniu do:

- wybranych schematów chemioterapii z wycięciem zmian oraz lokalną limfadenektomią u pacjentów z rozpoznaniem czerniaka z przerzutami lokalnymi bądź przerzutami *in transit* zlokalizowanych na kończynach (chorzy na czerniaka, u których występuje wznowa miejscowa oraz przerzuty *in transit* tworzą grupę podobną co sposobu postępowania klinicznego),
- wybranych schematów chemioterapii u pacjentów z rozpoznaniem mięsaka tkanek miękkich zlokalizowanego na kończynach.

W związku z faktem, iż zarówno rozpatrywane świadczenia opieki zdrowotnej, będą realizowane w ramach zakresu leczenia szpitalne, finansowane ze środków publicznych NFZ, w ocenie kosztów przyjęto perspektywę płatnika publicznego za świadczenia medyczne w Polsce. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Za pierwszy rok finansowania procedury przyjęto rok 2013, wobec czego horyzont analizy obejmuje lata 2013 i 2014. Z uwagi na niewielką, zakładaną liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach HILP w skali całego kraju przyjęto, iż docelowa populacja chorych korzystających z leczenia w ramach ocenianego świadczenia zostanie osiągnięta już w drugim roku od pozytywnej decyzji o finansowaniu HILP ze środków publicznych.

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez NFZ, związane z chemioterapią perfuzyjną w hipertermii, jak również związane z zastosowaniem interwencji alternatywnych tj. chemioterapia połączona z wycięciem zmiany w przypadku pacjentów z czerniakiem oraz schematy chemioterapii stosowane w mięsakiach tkanek miękkich.

Ze względu na konieczność ograniczenia zakresu prac nie podejmowano również modelowania przyszłych kosztów lub oszczędności wynikających z wyników klinicznych zabiegów chemioterapii perfuzyjnej względem interwencji alternatywnych tj. kosztów i oszczędności wynikających z uniknięcia amputacji kończyn w przypadku pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich, jak również wpływu działań niepożądanych na koszty terapii itd.

Populację docelową w raporcie skróconym zdefiniowano, jako liczbę pacjentów z rozpoznaniem czerniaka z wznową miejscową i przerzutami *in-transit* o lokalizacji kończynowej oraz liczbę pacjentów z rozpoznaniem mięsaka tkanek miękkich o lokalizacji kończynowej nie poddawanego resekcji.

W oparciu o opinie ekspertów klinicznych, w scenariuszu minimalnym przyjęto, iż docelowa populacja kwalifikująca się do leczenia w ramach ocenianego świadczenia wyniesie 100 osób. W scenariuszu maksymalnym przyjęto, iż liczba pacjentów kwalifikujących się do niniejszego świadczenia może wynieść maksymalnie 500 pacjentów w skali kraju. W scenariuszu podstawowym analizowana liczba pacjentów wyniesie docelowo 200 przypadków.

Koszt związany z zabiegiem chemioterapii perfuzyjnej kończynowej w hipertermii przeprowadzanego u pacjentów z rozpoznaniem czerniaka oraz mięsaka tkanek miękkich, oszacowano w oparciu o bezpośrednie koszty medyczne przy uwzględnieniu takich kategorii kosztowych jak m. in.: chemioterapeutyki zużywane podczas zabiegu (melfalan +/- TNF), wynagrodzenia personelu, koszty jednorazowego sprzętu medycznego i materiałów jednorazowego użytku, leki użyte w związku ze znieczuleniem, amortyzacja sprzętu w związku z zabiegiem operacyjnym, znieczuleniem pacjenta, amortyzacja sali wybudzeń, bloku operacyjnego i in.

Wysokość wyceny procedury HILP, oszacowana w ramach raportu skróconego, jest skrajnie zróżnicowana i zależna w przeważającym stopniu od przyjętych założeń dotyczących dawkowania preparatu TNF. W przypadku, gdy procedura HILP przeprowadzana jest z udziałem melfalanu bez udziału preparatów TNF (wyłącznie pacjenci z rozpoznaniem czerniaka) koszt procedury mieści się w przedziale 24-25 tys. zł. W przypadku, gdy preparat TNF stosowany będzie według najniższych dawek efektywnych (1 mg na procedurę) zgodnie z sugestią ekspertów klinicznych, wycena świadczenia może mieścić się w przedziale 33-34 tys. zł. Podczas gdy w ramach procedury HILP preparat TNF będzie stosowany zgodnie z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego wycena świadczenia powinna zmieścić się w przedziale 60- 61 tys. zł za świadczenie u jednego pacjenta.

Analizę przeprowadzono w 3 wariantach (minimalnym, podstawowym i maksymalnym), odpowiadających różnym poziomom kosztów chemioterapeutyków wynikających z przyjętej ceny brutto melfalanu sprowadzanego w ramach procedury importu docelowego, przyjętego dawkowania preparatu TNF, jak również zakładanej liczbie pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach HILP.

W każdym z trzech wariantów scenariusza istniejącego całkowite koszty leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym czerniakiem oraz mięsakiem tkanek miękkich zlokalizowanych na kończynach, w przypadku kontynuacji scenariusza istniejącego w analizowanych latach analizy (tj. braku kwalifikacji świadczenia „Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii” do świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków publicznych) oszacowano na poziomie ok. 2,85 mln zł. Przy wystąpieniu założeń przyjętych dla minimalnego oraz maksymalnego scenariusza istniejącego, wydatki płatnika publicznego z tytułu finansowania leczenia pacjentów w przedmiotowym wskazaniu mogą wynieść odpowiednio ok. 1,43 mln zł oraz ok. 7,13 mln zł.

Scenariusz nowy zakłada możliwość rozliczania świadczenia „Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii” w ramach zakresu finansowania świadczeń leczenia szpitalne.

Najwyższe koszty dla NFZ generuje wariant maksymalny scenariusza nowego, w którym wycena ocenianego świadczenia została określona przy założeniu, że preparaty TNF będą stosowane w dawkach zgodnych z ChPL Beromun, produkt leczniczy Alkeran (*melfalan*) będzie sprowadzany z zagranicy po najwyższej raportowanej w 2012 r. przez Ministerstwo Zdrowia, cenie za opakowanie, a liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia będzie najwyższa z możliwych zakładanych. Przy ww. założeniach wydatki w scenariuszu maksymalnym w pierwszym roku finansowania ocenianego świadczenia mogą wynieść ok. 18,81 mln zł, oraz w kolejnym roku (przy kwalifikacji wszystkich pacjentów wymagających leczenia w ramach chemioterapii perfuzyjnej) wyniosą ok. 30,49 mln zł. W wariantcie podstawowym scenariusza nowego wyniosą ok. 5,60 mln zł w pierwszym roku analizy oraz ok. 8,34 mln zł w roku kolejnym. Wydatki w wariantcie minimalnym scenariusza nowego wyniosą od ok. 2,16 mln zł do ok. 2,90 mln zł w kolejnych latach.

Pozytywna decyzja o finansowaniu niniejszego świadczenia może spowodować wzrost wydatków płatnika publicznego, w przypadku wystąpienia założeń dla scenariusza podstawowego, o kwotę ok. 2,74 mln zł w pierwszym roku od rozpoczęcia finansowania oraz ok. 5,48 mln zł w drugim roku finansowania.

W przypadku wystąpienia założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym tj. w którym wycena ocenianego świadczenia została określona przy założeniu, że preparaty TNF stosowane w połączeniu z melfalanem, będą stosowane w możliwie najniższych efektywnych dawkach tj. 1 mg na jedną procedurę HILP (w przypadku leczenia pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich), bądź też melfalan stosowany w monoterapii (w przypadku pacjentów z rozpoznaniem czerniaka) będzie sprowadzany z zagranicy po najniższej raportowanej w 2012 r. przez Ministerstwo Zdrowia, cenie za opakowanie, a populacja docelowa nie przekroczy liczby 100 przypadków w skali 1 roku w kraju, dodatkowe wydatki płatnika publicznego w pierwszym roku analizy w scenariuszu minimalnym wyniosą ok. 0,74 mln zł oraz w roku kolejnym ok. 1,47 mln zł.

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego w scenariuszu maksymalnym tj. w którym wycena ocenianego świadczenia została określona przy założeniu, że preparaty TNF będą stosowane w dawkach zgodnych z ChPL Beromun oraz, że produkt leczniczy Alkeran (*melfalan*) będzie sprowadzany z zagranicy po najwyższej raportowanej w 2012 r. cenie za opakowanie, a liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia będzie najwyższa z możliwych zakładanych, wyniosą w pierwszym roku analizy ok. 11,67 mln zł oraz w roku kolejnym ok. 23,35 mln zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeszukania wybranych źródeł informacji naukowej odnaleziono 8 opracowań odnoszących się do stosowania chemioterapii perfuzyjnej kończynowej w hipertermii. Odnaleziono

wytyczne zalecają KCPH jako opcję terapeutyczną w przypadku lokalnie zaawansowanych, nieresekcyjnych czerniaków skóry kończyn oraz nieoperacyjnych mięsaków kończyn.

Najczęściej wskazywanym cytostatykiem w przypadku czerniaków jest melfalan z ewentualnym dodatkiem TNF-alfa; wymienia się także cisplatynę, dakarbazynę. U pacjentów z mięsakami, w wytycznych ESMO 2012 rekomenduje się melfalan + TNF alfa, wytyczne NCCN 2012 dopuszczają także doksorubicynę w połączeniu z TNF-alfa. Z uwagi na fakt, iż jest to skomplikowana procedura, powinna być wykonana tylko w wysokospecjalistycznych ośrodkach, przez doświadczonych lekarzy, w celu zminimalizowania komplikacji.

Odnaleziono 6 rekomendacji finansowych odnoszących się do stosowania kończynowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii u pacjentów z czerniakiem. Odnalezione stanowiska amerykańskich instytucji ubezpieczeniowych są w większości pozytywne wobec stosowania ocenianej terapii, ale z ograniczeniami. Głównym zalecanym cytostatykiem pozostaje melfalan stosowany zarówno w normo- jak i hipertermii (aczkolwiek niektóre wytyczne odrzucają stosowanie hipertermii z uwagi na brak jednoznacznych dowodów na jej skuteczność). Z uwagi na występowanie najwyższej korzyści terapeutycznej zabiegu w populacji pacjentów z nieresekcyjnymi zmianami czerniaka (przerzuty *in transit*, guzki satelitarne) przed zabiegiem chirurgicznym, chemioterapia perfuzyjna kończyn powinna być ograniczona głównie do ww. populacji pacjentów i stosowana jako terapia neuodjuwantowa. Wszystkie wytyczne podkreślają potrzebę przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych w celu dostarczenia jednoznacznych dowodów skuteczności ILP w hipertermii.

Nie zidentyfikowano informacji pozwalających opisać stan finansowania KCPH w innych krajach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4 maja 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-OZG-73-23901-11/JC/11), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej „Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (KCPH)” do realizacji w zakresie leczenia szpitalnego, 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 55/2013 z dnia 25 marca 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2013 z dnia 25 marca 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (KCPH). Raport skrócony. AOTM–DS–430-14-2011.