



Rekomendacja nr 154/2013

z dnia 28 października 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.49.4; C.49.6; C.56, rozumianego, jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.49.4; C.49.6; C.56, rozumianego, jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 49.4, C 49.6, C 56”, pod warunkiem stosowania leczenia jedynie u określonej grupy pacjentów, u których można oczekiwać największych korzyści terapeutycznych. Subpopulacja ta powinna obejmować chorych ze wskazaniami do doksorubicyny, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych takich jak: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej ≥ 200 mg/m².

Prezes Agencji, zgodnie z opinią Rady Przejrzystości, podkreśla, iż brak jest dowodów świadczących o mniejszej skuteczności przeciwnowotworowej Myocetu w porównaniu do innych postaci doksorubicyny, a korzyści kardioprotekcyjne doksorubicyny liposomalnej nie zależą od rodzaju nowotworu w jakim terapia ta jest stosowana.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniach C49.4 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha), C49.6 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony) oraz C56 (nowotwór złośliwy jajnika) z wykazu świadczeń gwarantowanych.



Problem zdrowotny

C49.4 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha)

C49.6 (nowotwór tkanki łącznej i miękkiej tułowia, nie określony)

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięśaki tkanek miękkich, MTM) w populacji występują rzadko (mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych wśród ludzi), aczkolwiek stanowią bezpośrednie zagrożenie zdrowia. W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych, większość występuje sporadycznie.

Podstawą leczenia MTM jest zapewnienie kontroli miejscowej nowotworu, co można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego oraz – w przypadku przerzutów – radykalne chirurgiczne usunięcie przerzutów. Chemioterapia u chorych na większość typów MTM powinna być przeprowadzana tylko w ramach badań klinicznych, a nie szeroko stosowanej praktyki.

C56 (nowotwór złośliwy jajnika)

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce znajdują się na 5. miejscu (około 3300 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2500) kobiet. Niespecyficzność objawów powoduje, że większość przypadków wykrywana jest w zaawansowanym stadium nowotworu, co utrudnia postępowanie diagnostyczne oraz zmniejsza szanse na całkowite wyleczenie. Podstawą leczenia pierwotnego jest postępowanie skojarzone, które obejmuje terapię chirurgiczną oraz chemioterapię.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ocenianą substancją leczniczą jest doksorubicyna liposomalna niepegylowana (preparat Myocet, 50 mg, kod EAN 13: 5909990213559). Lek podawany jest dożylnie, dostępny jest w formie trzech fiolek: proszku, dyspersji i rozpuszczalnika do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji. Chlorowodorek doksorubicyny może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoizomerazy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową.

Oceniana doksorubicyna liposomalna niepegylowana (NPLD) jest refundowana jako lek dostępny w ramach chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.21. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. (C50 Nowotwór złośliwy sutka + podpunkty).

Wyżej opisane świadczenie stosowane w pozarejestrowanych wskazaniach zaklasyfikowanych wg ICD-10 do kodów C49.4, C49.6, C56 finansowane jest w ramach chemioterapii niestandardowej.

Wskazania zarejestrowane zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego wskazują, że produkt leczniczy Myocet należy stosować w skojarzeniu z cyklofosfamidem we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu wśród dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami.

Wskazania, których dotyczy zlecenie obejmują 3 wskazania *off-label*: C49.4 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha; C49.6 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określone; C56 – nowotwory złośliwe jajnika.

Alternatywna technologia medyczna

W rozpatrywanych rozpoznaniach komparatorem pierwszego wyboru dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej jest doksorubicyna liposomalna pegylowana (lub ewentualnie doksorubicyna konwencjonalna), obecnie refundowana jako lek dostępny w ramach chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.22. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. (C46 Mięśak Kaposi'ego + podpunkty, C50 Nowotwór złośliwy sutka + podpunkty, C56 Nowotwór złośliwy jajnika, C90 Szpiczak mnogim i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych + podpunkty).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podczas przeprowadzonego wyszukiwania własnego Agencji nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani metaanaliz poddających ocenie skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii medycznej w rozpatrywanych wskazaniach. Zidentyfikowane badania pierwotne dotyczyły wyłącznie małych populacji, często obejmujących również inne, poza rozpatrywanymi, rozpoznania. Wyniki skuteczności klinicznej są na niskim poziomie wiarygodności, a celem przeprowadzanych badań było głównie określenie poziomu bezpieczeństwa stosowania NPLD.

Rozpoznanie C49.4, C49.6

Chemioterapia w leczeniu MTM stosowana jest jako jedna z terapii uzupełniających podstawowe leczenie chirurgiczne. W badaniach klinicznych I fazy podejmujących temat efektywności doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej wśród pacjentów z MTM skupiano się na bezpieczeństwie jej stosowania, farmakokinetyce oraz ustaleniu optymalnej dawki leku. Nie zidentyfikowano źródeł informacji na temat skuteczności klinicznej badanej substancji.

Na podstawie próby klinicznej I fazy typu *open-label* badającej farmakokinetykę doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej wśród pacjentów z guzami litymi stwierdzono, że do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem NPLD należą: nudności (94%), zmęczenie (78%) oraz wymioty (67%). Zdarzenia niepożądane stopnia 3. w postaci gorączki, leukopenii, nudności i wymiotów zaobserwowano u 11% badanych każde, a anemię, zmęczenie i stany zapalne u 6% chorych każde. U pięciu pacjentów zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane: sepsę oraz zaburzenia moczowodowe (1 pacjent), duszności i niewydolność oddechową (1 pacjent), sepsę (1 pacjent), zapalenie oskrzeli (1 pacjent) oraz stany zapalne (1 pacjent) (Mross 2004). Należy jednak zauważyć, iż badana, nieliczna próba pacjentów (N=18) składała się jedynie w 22% z pacjentów z MTM, dlatego wyniki uznaje się za mało wiarygodne.

Wyniki drugiego z badań przeprowadzonego wśród pacjentów z przerzutowymi MTM (Stroppa 2010) wykazały, że bezpieczną dawką produktu leczniczego Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana) jest 40 mg/m² leku w dniu 1 w skojarzeniu z ifosfamidem w dawce 3000 mg/m² w dniu 1-3 co 3 tygodnie. U wszystkich badanych pacjentów (N=8) wystąpiło zdarzenie niepożądane w postaci alopecji w stopniu 2., natomiast zdarzenia w stopniu 3. lub 4. występowały w postaci neutropenii lub anemii.

Rozpoznanie C56

Z dostępnych informacji w postaci przeglądów niesystematycznych oraz badań klinicznych I i II fazy wynika, że we wskazaniu C56 NPLD przejawia aktywność przeciwnowotworową na relatywnie niskim poziomie (odsetek odpowiedzi – częściowej lub całkowitej nieprzekraczający łącznie 50%), przy czym dostępne dane dotyczą stosowania leku w II lub następnych liniach leczenia (na podstawie wstępnych wyników badania Eichbaum 2010 (N=29) odpowiedź całkowita na leczenie wyniosła 22% przy stosowaniu NPLD w II linii leczenia, natomiast w próbie klinicznej Sambataro 2012 (N=30) odpowiedź częściową stwierdzono u 17% badanych, a chorobę stabilną u 33%. W przypadku stosowania leku w linii III i następnych w badaniu Angioli 2013 (N=43) odpowiedź całkowita wyniosła 6%, a odpowiedź częściowa 20%, natomiast w badaniu Angioli 2007 (N=36) u 20% chorych osiągnięto odpowiedź częściową).

W porównaniu do PLD (pegylowana doksorubicyna liposomalna) (najczęściej stosowanej w leczeniu nawrotowych postaci choroby), NPLD wykazuje krótszy okres półtrwania. Różnica ta prawdopodobnie przyczynia się do poprawy profilu bezpieczeństwa na korzyść NPLD w przypadkach takich jak zmniejszenie częstości/ostrości przebiegu PPE (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zespół ręka-stop) lub redukcja toksyczności krążeniowej.

Podczas terapii wnioskowaną substancją obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia 3. lub 4.) w postaci neutropenii, anemii, trombocytopenii, PPE, stanów zapalnych, reakcji alergicznej, przy czym najczęstsze były neutropenia i anemia.

Autorzy dostępnych publikacji wskazywali na dobrą tolerancję pacjentek z nowotworem jajnika na leczenie za pomocą NPD, łącznie z chorymi, które w wyniku ostrych efektów niepożądanych zmuszone były przerwać wcześniejszą terapię opartą o inne substancje czynne. Terapię NPD uznano

za zasadną jako alternatywę w leczeniu chorych na nowotwór jajnika, u których występują ostre objawy toksyczności wywołanej przez inne schematy leczenia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z danych otrzymanych z NFZ wynika, że w latach 2010 – 2012 przyjęto i pozytywnie rozpatrzono łącznie 42 wnioski o zgodę na leczenie doksorubicyną liposomalną niepegylowaną w przedmiotowych rozpoznaniach. W 2011 roku wydano 22 zgody na leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym jajnika (C56), natomiast w 2012 r. 17 rozpatrzonych wniosków dotyczyło nowotworów złośliwych jajnika, 1 nowotworu złośliwego tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha (C49.4), a pozostałe 2 nowotworów złośliwych tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określonych (C49.6). W 2010 r. nie zarejestrowano żadnego wniosku o wydanie zgody na leczenie doksorubicyną liposomalną niepegylowaną w żadnym z ocenianych wskazań.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Informacje z przeglądu rekomendacji klinicznych wykazały, że NPLD nie jest uwzględniana w postępowaniu terapeutycznym wśród chorych ze zdiagnozowanym nowotworem tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha, nowotworem tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określonym ani nowotworem złośliwym jajnika. Chemioterapia, przyjęta jedynie za leczenie wspomagające, opiera się głównie na antracyklinach (najczęściej doksorubicyna konwencjonalna, epirubicyna) we wskazaniach C49.4 oraz C49.6, natomiast w rozpoznaniu C56 w stadiach zaawansowania wymagających podawania cytostatyków podstawą leczenia są pochodne platyny.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy Myocet) w żadnym z poniższych wskazań: nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha (C49.4), nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony (C49.6), nowotwór złośliwy jajnika (C56).

Odnaleziono jedynie dokument wydany przez Avon, Somerset and Wiltshire Cancer Services (ASWCS) dotyczący warunkowej refundacji preparatu Myocet w dwóch wskazaniach:

- Leczenie drugiej lub kolejnych linii nawrotowego nowotworu jajnika wśród kobiet częściowo wrażliwych na związki platyny oraz opornych lub częściowo opornych na leczenie związkami platyny;
- Leczenie paliatywne nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub jamy otrzewnowej. Jest to pozarejestrowane wskazanie poparte przez NCRI Ovarian Subgroup.

Zgodnie z decyzją, refundacja może mieć miejsce wyłącznie w sytuacji braku dostępności na rynku preparatu Caelyx, który jest zarejestrowany w ww. wskazaniach.

Zgodnie z informacją przekazaną przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, w rozpatrywanych wskazaniach doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest obecnie refundowana w 100% w Bułgarii, Danii, Holandii, Islandii i Norwegii jako lek szpitalny oraz w Niemczech i Portugalii za indywidualną zgodą. Na Słowacji refundacja dotyczy rozpoznania C49.6, a typ finansowania określono jako: „leki wymienione w wykazie kategoryzacji”.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.08.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Doxorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.49.4; C.49.6; C.56 - rozumiana, jako wchodząca w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego

akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h 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.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 230/2013 z dnia 28 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 49.4, C 49.6, C 56”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 230/2013 z dnia 28 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 49.4, C 49.6, C 56”.
2. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Nr: AOTM-OT-431-33/2013. Podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4, C49.6, C56.