



Rekomendacja nr 197/2014

z dnia 18 sierpnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: C49.9, C90.0, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C49.9 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka, nieokreślone), C90.0 (szpiczak mnogi).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w wymienionych wskazaniach z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Nie odnaleziono badań randomizowanych wskazujących na skuteczność wnioskowanej substancji w terapii szpiczaka mnogiego, nowotworów złośliwych tkanki łącznej i tkanki miękkiej ani rekomendacji finansowych dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach C49.9 i C90.0.

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie uwzględniają zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w terapii omawianych wskazań. Zidentyfikowane wytyczne dotyczące leczenia postaci nawrotowych i opornych szpiczaka mnogiego wymieniają zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w schemacie dwulekowym z bortezomibem. Doksorubicyna liposomalna pegylowana jest refundowana w tym wskazaniu.

W opinii ekspertów klinicznych brak jest uzasadnienia do finansowania ze środków publicznych wnioskowanej substancji w leczeniu nowotworów złośliwych tkanek miękkich.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie



doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: C49.9, C90.0, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi

Szpiczak mnogi (ang. *multiple myeloma/plasma cell myeloma*, łac. *myeloma plasmocyticum, myeloma multiplex*) oraz nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) to choroby nowotworowe, w przebiegu których dochodzi do klonalnej proliferacji i akumulacji atypowych plazmacytów w szpiku. Najczęstszą lokalizacją są kości płaskie, ale szpiczak może być również umiejscowiony w kościach długich, a także pozaszpikowo, w tym w tkankach miękkich.

Przyczyny choroby są nieznanne. Pewną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym i długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych. Znaczenie może mieć długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne toksyczne substancje stosowane w przemyśle chemicznym.

Zachorowalność na szpiczaka w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej wynosi 4,5–5 na 100 tys. mieszkańców i nie wykazuje większych różnic geograficznych. Nieco częściej chorują mężczyźni i przedstawiciele rasy czarnej. W Unii Europejskiej w 2008 roku zdiagnozowano 31 885 przypadków szpiczaka i 20 998 chorych zmarło z tego powodu. W Polsce w 2010 roku w Krajowym Rejestrze Nowotworów zarejestrowano 1247 nowych zachorowań i 1123 zgonów. Poza rzadkimi przypadkami choroba jest nieuleczalna, więc celem terapii jest wydłużenie przeżycia chorych oraz uzyskanie możliwie najlepszej jakości życia przez zapobieganie powikłaniom i ich zwalczanie. Mediana przeżycia wynosi obecnie 5–6 lat.

Nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (MTM – mięsaki tkanek miękkich) wywodzą się z komórek mezodermy, obdarzonych znacznym potencjałem wielokierunkowego różnicowania się i tworzenia rozmaitych tkanek: łącznej, chrzęstnej, kostnej, mięśni gładkich i poprzecznie-prążkowanych, błony maziowej, śródbłonna naczyniowego i opłucnej. Mięsaki stanowią heterogenną grupę pod względem histogenetycznym, ponieważ mogą rozwijać się na każdym etapie różnicowania tych komórek (od prymitywnych, niezróżnicowanych do wysokodojrzałych, o niskim stopniu złośliwości). Mogą pojawiać się w każdym miejscu anatomicznym – ponad 50% mięsaków występuje na kończynach.

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięsaki 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.

Nie odnaleziono odrębnych informacji odnoszących się bezpośrednio do nieokreślonych nowotworów złośliwych tkanki łącznej.

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.a oraz C.21.b. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Myocet, doksorubicynę liposomalną niepegylowaną należy stosować w skojarzeniu z cyklofosfamidem we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu wśród dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej stwierdzają, że w leczeniu pierwszej linii szpiczaka mnogiego niekwalifikujących do przeszczepu komórek krwiotwórczych lub chemioterapii wysokodawkowej najczęściej zaleca się stosowane schematów opartych na melfalanie, w następnej kolejności bortezomibie, talidomidzie i lenalidomidzie. Istnieje także możliwość stosowania klasycznych leków przeciwnowotworowych (doksorubicyna, etopozyd i inne). W leczeniu opornych/nawrotowych postaci szpiczaka zaleca się głównie stosowanie schematów opartych na talidomidzie, lenalidomidzie, bortezomibie.

Doksorubicyna liposomalna pegylowana zalecana jest w leczeniu postaci nawrotowych i opornych szpiczaka w schemat dwulekowym z bortezomibem.

Chemioterapia pierwotnych nowotworów złośliwych tkanki łącznej lub tkanki miękkiej obejmuje (w zależności od histologicznego typu nowotworu) stosowanie doksorubicyny w postaci konwencjonalnej, ifosfamidu, cisplatyny lub karboplatyny, dakarbazyny, daktynomycyny, winkrystyny, docetakselu, metotreksatu, gemcytabiny i trabektedyny w skojarzeniu lub pojedynczo.

Skuteczność kliniczna

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, metaanaliz ani badań randomizowanych poddających ocenie skuteczność wnioskowanej substancji czynnej w rozpatrywanych wskazaniach. Odnaleziono 2 publikacje stanowiące otwarte badania kliniczne I fazy (Mross 2004, Stroppa 2010), których głównym celem było określenie poziomu bezpieczeństwa stosowania NPLD oraz dwa przeglądy systematyczne odnoszące się do ryzyka wystąpienia kardiotoksyczności po zastosowaniu antracykliną.

Wyniki badania Stroppa 2010 przeprowadzonego wśród pacjentów z przerzutowymi MTM 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. Częściową odpowiedź na leczenie odnotowano u 1 pacjenta, u 4 wystąpiła progresja choroby (N=5, po 5 cyklach chemioterapii).

Skuteczność praktyczna

Nie analizowano skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Stroppa 2010 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. Częściową odpowiedź na leczenie odnotowano u 1 pacjenta, u 4 wystąpiła progresja choroby (N=5, po 5 cyklach chemioterapii).

Na podstawie badania Mross 2004 stwierdzono, iż 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). Niemniej jednak, badana próba pacjentów (N=18) składała się jedynie w 22% z pacjentów z MTM.

Przegląd systematyczny Smith 2010 dotyczył wczesnego i późnego ryzyka kardiotoxyczności przy zastosowaniu antracyklin w leczeniu pacjentów z rakiem piersi, rakiem jajnika, chłoniakami, szpiczakiem i mięsakami. Do przeglądu włączono łącznie 55 randomizowanych prób klinicznych, z czego w czterech badaniach porównywano doksorubicynę liposomalną (pegylowaną i niepegylowaną) z konwencjonalną doksorubicyną u kobiet z rakiem piersi oraz u kobiet i mężczyzn ze szpiczakiem mnogim. W jednym porównywano doksorubicynę liposomalną z epirubicyną u kobiet z rozsiałym rakiem piersi.

Doksorubicyna liposomalna w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko klinicznie jawnej kardiotoxyczności (zdefiniowanej jako objawowa zastoinowa niewydolność serca), oraz subklinicznej kardiotoxyczności (zdefiniowanej jako bezobjawowy spadek LVEF) i jakiegokolwiek kardiotoxyczności (w przypadkach, gdy niemożliwe było zakwalifikowanie wyników do poszczególnych grup). W badaniu porównującym doksorubicynę liposomalną z epirubicyną, subkliniczna kardiotoxyczność była nieistotnie statystycznie większa w grupie doksorubicyny, nie odnotowano przypadków klinicznie jawnej niewydolności serca. Jednocześnie nie znaleziono dowodów wskazujących na przewagę pomiędzy doksorubicyną liposomalną a konwencjonalną, jeśli chodzi o odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia całkowite, podczas gdy przeżycia bez niepowodzenia leczenia i czas wolny od progresji choroby były znacząco dłuższe w przypadku doksorubicyny liposomalnej w porównaniu z epirubicyną, a przeżycie było porównywalne.

Publikacja Van Dalen 2010 przedstawia wyniki przeglądu systematycznego oraz metaanalizy wyników RCT związanych z występowaniem kardiotoxyczności po podaniu antracyklin u chorych leczonych z powodu nowotworów. Metaanaliza wyników badań doksorubicyna vs. doksorubicyna liposomalna wykazała istotny statystycznie mniejszy odsetek występowania niewydolności serca (klinicznej i subklinicznej) u pacjentów leczonych doksorubicyną liposomalną. Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie odnotowano u 96 pacjentów w grupie DOX i 89 w grupie NPLD (nie wykazano istotności statystycznej). Nie wykazano również różnic istotnych statystycznie w ocenie przeżycia całkowitego.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Myocet, do najczęściej obserwowanych (częstość określana jako $\geq 1/10$), poważnych działań niepożądanych w stopniu ≥ 3 , rejestrowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu zaliczono: gorączkę neutropeniczną, zakażenia, neutropenię, trombocytopenię, niedokrwistość, leukopenię, anoreksję, nudności/wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej oraz biegunkę.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność kliniczną doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów, doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniu nowotwór złośliwy sutka, a także we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroba Hodgkina, chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy), chłoniaki nieziarnicze rozlane, obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych pod warunkiem zachodzenia określonych istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie.

Urzędowa cena produktu leczniczego Myocet 50 mg wynosi 4 212 PLN (42,12 PLN za 1 mg bez RSS). Produkt leczniczy Myocet jest jedynym znajdującym się w grupie limitowej 1014.2 *Doxorubicinum*

liposomanum nonpegylatum) a więc cena hurtowa brutto jest tożsama z wysokością limitu finansowania.

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Narodowego Funduszu Zdrowia, w latach 2011-2013 nie składano wniosków na refundację dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu C90.0 i C49.9. W związku z powyższym, nie wydano żadnych zgód na refundację leku w przedmiotowych wskazaniach.

W 2014 r. koszt refundacji dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu określonym kodem ICD 10: C49.9 wyniósł 4312,38 PLN. (2 zgody, I kwartał 2014 r.). W drugim kwartale 2014 r. złożono 2 wnioski o refundację dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej – nie wydano żadnej zgody na refundację.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wytycznych praktyki klinicznej nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do zastosowania dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu szpiczaka mnogiego. Większość wytycznych uwzględnia zastosowanie dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu postaci nawrotowych i opornych szpiczaka (schemat dwulekowy z bortezomibem).

Dokсорubicyna liposomalna niepegylowana nie została uwzględniona w rekomendacjach i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego wśród chorych ze zdiagnozowanym nowotworem tkanki łącznej i tkanki miękkiej. Chemioterapia oparta o antracykliny rekomendowana jest jako leczenie wspomagające (dokсорubicyna konwencjonalna, epirubicyna, dokсорubicyna liposomalna pegylowana).

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy Myocet) w rozpoznaniach C49.9 i C90.0.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 7.07.2014 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: C49.9, C90.0 rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 247/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.9 oraz C90.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 247/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.9 oraz C90.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport nr: AOTM-RK-431-24/2014. Dokсорubicyna liposomalna niepegylowana, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.9 oraz C90.0. Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.