



Rekomendacja nr 14/2014

z dnia 20 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0 i C83.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0 - międzybłoniak opłucnej i C83.9 - chłoniak nieziarniczny rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczny, nie określony).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe niższej jakości w postaci badań klinicznych II fazy wskazują na użyteczność winorelbiny w monoterapii jak i terapii skojarzonej. W badaniach odnotowywano wysoki odsetek odpowiedzi ogólnej, u znaczącej odsetka chorych w poszczególnych badaniach stwierdzano także dłuższy czas przeżycia całkowitego, przy stosunkowo małej toksyczności, a także poprawę samopoczucia psychicznego pacjentów.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, stosowanie winorelbiny we wskazaniu C45.0 może mieć miejsce w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej w pierwszej lub drugiej linii leczenia w przypadkach zaawansowanych klinicznie, to jest w stadium wykluczającym pierwotne leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym lub u chorych z nawrotem choroby po leczeniu chirurgicznym. Rozpatrywana technologia może znajdować także zastosowanie w drugiej lub kolejnych liniach leczenia we wskazaniu C83.9 jako składnik terapii wielolekowych, zwłaszcza w skojarzeniu z gemcytabiną.

Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną winorelbina, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.



Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0 (międzybłoniak opłucnej) i C83.9 (chłoniak niezziarniczny rozlany (rozlany chłoniak niezziarniczny, nie określony)), na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Międzybłoniak opłucnej (iCD-10: C45.0) to rzadki nowotwór o niekorzystnym rokowaniu, jednoznacznie powiązany z narażeniem na azbest. Średni wiek zachorowania to ok. 60 roku życia. Zachorowalność ocenia się na 0,9:100000. Chorobowość w Polsce wynosi około 100 osób. Ze względu na długi okres utajenia choroby i stosunkowo niedawne ograniczenie czynników ryzyka w najbliższych latach spodziewany jest wzrost zachorowalności. Leczeniem z wyboru jest leczenie skojarzone: chirurgia + radio- i chemioterapia. Wielu pacjentów nie kwalifikuje się do takiego leczenia ze względu na zaawansowanie choroby.

Chłoniaki niezziarnicze rozlane (rozlany chłoniak niezziarniczny, nie określony, ICD-10: C83.9) to grupa chorób nowotworowych układu chłonnego o agresywnym przebiegu. Zachorowalność na chłoniaki rozlane ocenia się na 5/100.000 rocznie. W leczeniu stosuje się intensywną chemioterapię. Bez leczenia czas przeżycia chorego z agresywnym chłoniakiem to kilka-kilkanaście miesięcy. U osób leczonych remisje całkowite występują u ponad 60%, wyleczenie u 40-50% pacjentów.

Opis wnioskowanego świadczenia

Winorelbina jest przeciwnowotworową substancją czynną z rodziny alkaloidów barwinka, ale w przeciwieństwie do wszystkich innych alkaloidów vinca, katarantynowa część winorelbiny została poddana strukturalnej modyfikacji. Na poziomie cząsteczkowym zaburza ona dynamiczną równowagę tubuliny w mikrotubularnym układzie komórki.

Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się preferencyjnie z mikrotubulami mitotycznymi, wpływając na aksonalne mikrotubule tylko w dużym stężeniu. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza, niż pod wpływem winkrystyny. Winorelbina blokuje mitozę w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub następnej mitozie.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Navelbine (winorelbina) lek wskazany jest: w monoterapii lub polichemioterapii pierwszego rzutu III lub IV stadium niedrobnokomórkowego raka płuca oraz w leczeniu zaawansowanego raka piersi III i IV stadium nawracającego po leczeniu lub opornego na leczenie schematem zawierającym antracykliny.

Alternatywna technologia medyczna

Komparatory dla winorelbiny we wskazaniu C45.0 międzybłoniak opłucnej stanowią: pemetrexed+cisplatyna/karboplatyna, pemetrexed, gemcytabina, pemetrexed+gemcytabina, cisplatyna+gemcytabina.

Komparatory dla winorelbiny we wskazaniu C83.9 Chłoniak niezziarniczny rozlany (rozlany chłoniak niezziarniczny, nie określony): schemat CHOP (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna i prednizon), schemat R-CHOP (j/w + rytuksymab), schemat R-ACVBP (rytuksymab + doksorubicyna, cyklofosfamid, windezyna, bleomycyna, prednizon), schemat R-ICE (rytuksymab + izofosfamid, karboplatyna, etopozyd) oraz schemat R-DHAP: (deksametazon, cytarabina, cisplatyna).

Skuteczność kliniczna

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono 7 badań klinicznych dla rozpoznania międzybłoniak opłucnej oraz 6 badań klinicznych dla rozpoznania rozlany chłoniak niezziarniczny, które zostały włączone do ww. przeglądu systematycznego. Żadne z odnalezionych badań nie było badaniem III fazy. Należy podkreślić fakt, że brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań

klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie winorelbiny we wspomnianych wskazaniach, co utrudnia wnioskowanie odnośnie skuteczności ocenianej terapii.

Dostępne dowody naukowe wskazują na użyteczność winorelbiny w monoterapii, jak i w schematach leczenia w połączeniu z innymi lekami, zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia.

1. MIĘDZYBŁONIAK OPŁUCNEJ

Pierwsza linia leczenia - monoterapia winorelbina

Autorzy badania Muers 2008 raportują, że w czasie analizy, w grupie ASC (ang. *active symptom control*) (steroidy, leki przeciwbólowe, leki rozszerzające oskrzela, radioterapia paliatywna) plus winorelbina zmarło 129 [95%] pacjentów, co jest porównywalne z wynikami w pozostałych dwóch grupach. Dziewięciu pacjentów (16%) w grupie ASC plus winorelbina wykazało odpowiedzi na chemioterapię, natomiast chorobę stabilną (SD) wykazało 33 (59%), a chorobę postępującą (PD) stwierdzono u 46 (34%) pacjentów. Pacjenci w grupie ASC plus winorelbina mieli dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS) niż w grupie samego ASC (HR 0,80 [0,63 -1,02], $p = 0,08$), co było równoznaczne z bezwzględnym wzrostem mediany czasu przeżycia o 2 miesiące (z 7,6 miesięcy w ASC do 9,5 miesięcy w ASC plus winorelbina). Odnotowano przewagę leczenia ASC plus winorelbina w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) od pozostałych opcji, jednak różnice nie były istotne statystycznie (HR 0,82 [0,65 -1,05], $p = 0,114$). PFS w grupie ASC oraz winorelbina wyniósł 6,2 miesiące, a 1-letni czas przeżycia bez progresji osiągnęło 28%. Nie stwierdzono różnic między grupami wartości w jakości życia.

W badaniu Steele 2000 odnotowano 7 odpowiedzi częściowych (24% [95% CI 10-44%]), 16 pacjentów miało chorobę stabilną (55%), u 6 pacjentów wystąpiła progresja choroby (21%). Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) dla 29 pacjentów od rozpoczęcia leczenia wynosiła 10,6 miesięcy. Odsetek pacjentów z jednorocznym przeżyciem od chwili rozpoczęcia leczenia wyniósł 41% (95% CI 24- 58%). Jakość życia uległa poprawie u większości pacjentów w zakresie objawów psychologicznych i objawów ze strony płuc, jednak odnotowano pogorszenie w poziomie aktywności pacjentów.

Pierwsza linia leczenia - terapia skojarzona

Autorzy badania Fennell 2005 raportują 6 (23%) częściowych remisji (PR), 17 (65%) pacjentów ze stabilną chorobą (SD), a trzech (12%) pacjentów pogorszyło się w trakcie leczenia (PD). Odsetek odpowiedzi wynosił 23% (95% przedział ufności 9-44%). Mediana przeżycia wolnego od progresji od pierwszego leczenia wynosiła 4,7 miesiąca (95% CI 2,2-7,2 miesiąca), zaś odsetek jednorocznych przeżyć wyniósł 27%. W badaniu winorelbina stosowano z oksaliplatyną.

W badaniu Sørensen 2008 raportowano 14 (25,9%) częściowych odpowiedzi (PR) oraz 2 (3,7%) całkowite odpowiedzi (CR). Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 29,6% (95% CI 18,0-43,6%). Odsetek przeżyć po 1 roku, 2 latach i 3 latach wynosił odpowiednio 61%, 31% i 4%. Mediana czasu do progresji (TTP) wynosiła 7,2 miesięcy (zakres 1,6-40,6 miesięcy), natomiast mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) wyniosła 16,8 miesięcy (zakres 0,5-46,4 miesięcy). W badaniu winorelbina stosowano z cisplatiną.

Druga linia leczenia - monoterapia winorelbina

W badaniu Stebbing 2009 zaobserwowano w sumie 10 odpowiedzi częściowych (16%), brak całkowitej odpowiedzi i stabilną chorobę wykazało 43 pacjentów (68%). Tylko u 10 chorych (16%) stwierdzono progresję choroby w trakcie leczenia. Przeżycie całkowite (OS) wyniosło 9,6 miesięcy (95% CI: 7,3-11,8 miesięcy).

Autorzy badania Zucali 2013 nie odnotowali żadnej odpowiedzi całkowitej (CR). Odpowiedź częściową uzyskano u 9 (15,2%) chorych. Dwudziestu pacjentów (33,9%) zostało uznanych za wykazujących stabilizację choroby (SD), a 27 (45,8%) miało progresję choroby (PD). Mediana OS wynosiła 6,2 miesięcy (zakres 0,8-27,8 miesięcy).

W badaniu Zucali 2008 także nie zaobserwowano kompletnych odpowiedzi (CR). Częściową odpowiedź stwierdzono u 3 chorych (10%, 95% CI 2,1-26,5%), a u 10 chorych (33,3%, 95% CI 17,3-52,8%) stwierdzono stabilizację choroby po leczeniu (SD). Postępowanie choroby zaobserwowano

u 17 pacjentów (56,7%, 95% CI 37,4-74,5%). Mediana czasu do progresji choroby (TTP) wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 0,6-12,1 miesięcy), a mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 10,9 mies. (zakres 0,8-25,3 miesięcy). Odsetek przeżycia wolnego od progresji (PFS) po 3, 4 i 6 miesiącach wynosił odpowiednio 44,8% (95% CI 26,4-64,3%), 44,8% (95% CI 26,4-64,3%), a 31% (95% CI 15,3-50,8%).

2. ROZLANY CHŁONIAK NIEZIARNICZY

Monoterapia winorelbina

Badanie Rule 1998 raportuje odsetek ogólnej odpowiedzi na poziomie 47%, w tym zawierała się 1 całkowita odpowiedź (CR), 7 częściowych odpowiedzi (PR), zaś jeden pacjent prezentował stabilną chorobę (SD). Mediana długości odpowiedzi wynosiła 12 tygodni (zakres od 4 do 26). Do badania włączano pacjentów leczonych wcześniej z powodu chłoniaka nieziarniczego (ang. *non-Hodgkin Lymphoma*, NHL) lub chorobą Hodgkina (ang. *Hodgkin Disease*, HD).

Do badania Balzarotti 1996 włączano pacjentów z leczonym wcześniej chłoniakiem nieziarniczym. Rozróżniano odpowiedź w zależności od wyjściowego stanu pacjenta. Siedmiu z dziewięciu pacjentów z niskim stopniem zaawansowania chłoniaka prezentowało chorobę oporną na leczenie. Jeden pacjent z niskim stopniem chłoniaka wykazał częściową remisję (PR) trwającą nie więcej niż dwa miesiące, podczas gdy u pozostałych pacjentów zaobserwowano progresję choroby w trzeciej dawce winorelbiny. Spośród 14 pacjentów z pośrednim lub wysokim stopniem zaawansowania chłoniaka, pięciu pacjentów miało chorobę oporną na leczenie i dziewięciu miało chorobę nawracającą. Mediana liczby otrzymanych wcześniej schematów wynosiła dwa (zakres 1-6). Wśród 14 pacjentów z pośrednim lub wysokim stopniem zaawansowania chłoniaka, odnotowano trzy CR i trzy PR, ogólny wskaźnik odpowiedzi wyniósł 46% (95% CI: 19% -75%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła sześć miesięcy. Żaden pacjent z chorobą oporną na leczenie nie odpowiedział na terapię winorelbina.

Terapia skojarzona

Wśród 33 pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem z badania Spencer 2007, 24 wykazało odpowiedź na początku protokołu dając wskaźnik wcześniej odpowiedzi (ang. *early response rate*, ERR) na poziomie 60% (24 z 40). Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) po zakończeniu badanego leczenia oparty na analizie ITT wynosił 53% (21 z 40) z 5 odpowiedziami całkowitymi (CR), 4 odpowiedziami całkowitymi niepotwierdzonymi (CRU) i 12 odpowiedziami częściowymi (PR). Winorelbina była stosowana z gemcytabiną i z wsparciem filgrastymu (VGF).

W badaniu Papageorgiou 2005 trzech (14%) pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBL) uzyskało całkowitą remisję, a ośmiu pacjentów (36%) częściową remisję. Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 50%. Czas CR trzech pacjentów wynosił 4, 5 i powyżej 42 miesięcy. Do czasu publikacji zmarło 15 pacjentów, 14 z powodu choroby i 1 pacjent z ostrym zawałem serca. Winorelbina była stosowana z gemcytabiną.

Pięciu (33%) pacjentów z chłoniakiem włączonych do badania Müller-Beißenhirtz 2005 uzyskało całkowitą remisję (CR) i trzech pacjentów (20%) częściową remisję (PR). Wskaźnik odpowiedzi ogółem wyniósł 53%. Pacjenci niskiego i niskiego/pośredniego ryzyka według IPI (IPI 0-2) mieli ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR + PR) na poziomie 100%, podczas gdy pacjenci z wysokim lub pośrednim/wysokim ryzykiem (IPI 4 i 5) mieli ogólny wskaźnik odpowiedzi na poziomie zaledwie 33%. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 13,8 miesięcy (zakres 1-32). W badaniu stosowano schemat GVP składający się z gemcytabiny, winorelbiny i prednizonu.

W badaniu Gyan 2013, do którego włączano pacjentów z nawrotowym DLBCL łącznie 22 pacjentów [44%, 95% przedział ufności (95% CI): 30-58] uzyskało odpowiedź pełną (CR) lub odpowiedź pełną niepotwierdzoną (CRU) po trzech cyklach leczenia R-NIMP (winorelbina, mitoksantronem, ifosfamidem i prednizonem (NIMP) w połączeniu z rytuksymabem (R)), z 15 CR (30%, 95% CI: 17-43), 7 CRU (14%, 95% CI: 4-24). U 11 pacjentów uzyskano częściową odpowiedź (PR) (22%, 95% CI: 10-34), 2 pacjentów miało stabilną chorobę (SD) (4%, 95% CI: 0-9), zaś u 13 choroba postępowała (PD) (26%, 95% CI: 14-38).

Skuteczność praktyczna

Nie wyszukiwano dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Navelbine, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są depresja szpiku kostnego z neutropenią, anemia, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia żołądka i jelit w tym nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej i zaparcia, przemijające podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, łysienie i zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia.

Działania niepożądane wymienione powyżej znajdują także odzwierciedlenie w badaniach włączonych do analizy. We wszystkich przytoczonych w analizie klinicznej badaniach autorzy wskazują, że toksyczność winorelbiny była minimalna.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z załącznikiem C.63. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.31), zawierającym zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10), winorelbina finansowana jest ze środków publicznych w 652 rozpoznaniach. Dodatkowo substancja czynna winorelbina jest finansowana w Polsce także w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Dane NFZ wskazują, że nakłady poniesione przez płatnika publicznego na refundację winorelbiny we wskazaniach międzybłoniak opłucnej i chłoniak niezłośliwy rozłany wyniosły w 2012 roku 10330,88 PLN, zaś w 2013 r. 5 782,44 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne dla preparatu winorelbiny we wskazaniu C45.0 międzybłoniak opłucnej, wydane w 2010 roku przez Alberta Health Services oraz European Society of Medical Oncology. Obydwie wskazują preparat jako rozsądny wybór leczenia drugiego rzutu. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania preparatu w tym wskazaniu.

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych ani dotyczących finansowania dla preparatu winorelbina we wskazaniu C83.9 chłoniak niezłośliwy rozłany (rozłany chłoniak niezłośliwy, nie określony).

Nie odnaleziono informacji o finansowaniu ocenianej technologii medycznej w innych krajach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 2.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0 i C83.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 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 20/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie winorelbiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C45.0 oraz C83.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie winorelbiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C45.0

oraz C83.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

2. Raport nr: AOTM-BP-431-17/2013. Winorelbina w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0 (międzybłoniak opłucnej) oraz C83.9 (chłoniak nieziarniczny rozlany / rozlany chłoniak nieziarniczny, nie określony). Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.