Rekomendacja nr 87/2014

z dnia 24 marca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8, realizowanego w ramach 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 rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34.8.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca), realizowanej w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej".

Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu nie znajduje uzasadnienia w badaniach klinicznych, na co powołują się także eksperci. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Żadna z odnalezionych rekomendacji dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) lub drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miąższu płucnego (pęcherzyki płucne) określa się często wspólnym terminem rak płuca. Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych

dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych: dymu tytoniowego, azbestu oraz kancerogenów przemysłowych.

W praktyce klinicznej nie stosuje się podziału dotyczącego umiejscowienia zmian w obrębie płuca. W związku z powyższym do wskazania nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca odnoszą się odpowiednio wszystkie informacje dotyczące ogólnie pojęcia rak płuca.

Rak płuca jest najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów w Polsce - w 2011 r. zarejestrowano 22 216 zgonów, w tym 6 255 kobiet i 15 961 mężczyzn (standaryzowane współczynniki, odpowiednio 16,2 i 54,1).

Wczesny rak płuca przebiega na ogół bezobjawowo. Występowanie objawów wynikających z miejscowego wzrostu guza zwykle sugeruje, że nowotwór jest już nieoperacyjny. Najczęściej spotyka się: bóle zlokalizowane w klatce piersiowej, duszność, chrypkę, utrudnienie połykania, objawy zespołu żyły głównej górnej. W około 30% przypadków pierwszym objawem raka płuca są przerzuty odległe. Zwykle obserwuje się przerzuty do kości, wątroby i mózgu.

Rak płuca dzieli się na dwie główne postacie patomorfologiczne, różniące się także zasadniczo pod względem klinicznym:

- Rak niedrobnokomórkowy (NSCLC) - dotyczący około 80% chorych;
- Rak drobnokomórkowy (SCLC) - spotykany u około 20% chorych.

Celem diagnostyki raka płuca jest histologiczne rozróżnienie pomiędzy rakiem drobnokomórkowym (SCLC) i niedrobnokomórkowym (NSCLC) oraz ocena zaawansowania nowotworu w momencie jego wykrycia. Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie histologicznego badania wycinka pobranego w czasie bronchoskopii lub cytologicznego badania wymazu z oskrzeli, a w zmianach obwodowych – cytologicznego badania materiału uzyskanego na drodze biopsji przez ścianę klatki piersiowej.

Leczenie i rokowanie ustala się na podstawie typu histologicznego, stadium zaawansowania i sprawności chorego. Podstawą leczenia pacjentów z NSCLC jest możliwie szybka resekcja guza; radioterapia i chemioterapia są metodami wykorzystywanymi częściej w zaawansowanych stadiach choroby. Z kolei w terapii SCLC podstawą leczenia jest chemioterapia. Najczęściej stosowaną i rekomendowaną grupą leków, zarówno w NSCLC jak i SCLC, są związki platyny podawane najczęściej w skojarzeniu z innymi substancjami (zwykle etopozyd).

Opis wnioskowanego świadczenia

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana (preparat Myocet, 50 mg, kod EAN 5909990213559) podawana jest dożylnie. 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. Farmakokinetyka całkowitej doksorubicyny w osoczu u pacjentów otrzymujących Myocet wykazuje duży stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Ogólnie jednak stężenie całkowitej doksorubicyny w osoczu jest znacząco większe w przypadku stosowania produktu Myocet niż w przypadku stosowania konwencjonalnej doksorubicyny.

Przewaga doksorubicyny w liposomach nad konwencjonalną doksorubicyną jest związana z redukcją kardiotoksyczności. Umieszczenie cząsteczek substancji czynnej w liposomach wiąże się z inną dystrybucją leku, niż to ma miejsce w przypadku klasycznej postaci chlorowodorku doksorubicyny. W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach udowodniono, że liposomalne postacie antracyklin wykazują zmniejszoną dystrybucję do komórek mięśnia sercowego, błony śluzowej żołądka oraz jelit, zachowując jednocześnie jednakową skuteczność cytotoksyczną w komórkach guza nowotworowego.

Alternatywna technologia medyczna

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, stanowiska eksperckie uzyskane w trakcie prac nad tematem oraz dane dotyczące świadczeń finansowanych ze środków publicznych.

W piśmiennictwie brak jest danych dotyczących metod leczenia nowotworu złośliwego oskrzela i płuca – zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca (C34.8 wg klasyfikacji ICD-10). Rodzaj leczenia zależy od typu histologicznego oraz stopnia zaawansowania choroby, nie zaś od lokalizacji nowotworu.

Ze względu na fakt stosowania w ramach chemioterapii niestandardowej (a więc wówczas, gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu) oraz rodzaj wskazania (wskazanie określone lokalizacją guza – zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca, a nie typem histologicznym) niemożliwe jest jednoznaczne wskazanie komparatora dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu C34.8.

Skuteczność kliniczna

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych w zakresie wykorzystania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu nowotworów płuca i oskrzeli przeszukano bazy informacji medycznej PubMed, Embase i Cochrane Library. W strategiach wyszukiwania uwzględniono rodzaj interwencji oraz jednostkę chorobową (nie zawężając rozpoznania do zmian przekraczających granice oskrzela i płuca), nie zastosowano ograniczeń co do komparatorów, punktów końcowych ani rodzaju dowodów naukowych.

Nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęściej obserwowanych, poważnych działań niepożądanych w stopniu ≥ 3, rejestrowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu wg Charakterystyki Produktu Leczniczego Myocet należą: gorączka neutropeniczna, zakażenia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, anoreksja, nudności/wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej oraz biegunka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych (brak badań porównawczych dotyczących efektywności doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpatrywanym wskazaniu w porównaniu z aktywnym komparatorem) przeprowadzenie analizy ekonomicznej nie było możliwe. Ponadto, biorąc pod uwagę niedookreślony charakter ocenianego wskazania (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca) oraz fakt, że w raku płuca sposób leczenia uzależniony jest ściśle od typu histologicznego nowotworu, niemożliwe jest jednoznaczne wskazanie komparatora dla ocenianej substancji w omawianym rozpoznaniu. Należy podkreślić, że podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, zachodzących wówczas, gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu.

Obok braku danych dotyczących konsekwencji zdrowotnych, brak również danych pozwalających oszacować koszt stosowania ocenianej substancji. Wg danych NFZ wartość jednej zgody udzielonej w 2013 r. na leczenie jednego pacjenta doksorubicyną liposomalną niepegylowaną we wskazaniu

C34.8 wynosiła 10 701,6 zł; wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód to , a więc wyliczana wartość jednostki substancji czynnej ze zgód to . Zastrzeżono przy tym, że struktura i architektura modułu zgód na chemioterapię niestandardową oraz komunikatu Kosztów Leczenia Pacjenta nie pozwala w jednoznaczny sposób na bezpośrednie powiązanie rzeczywistych kosztów poniesionych przez płatnika w podziale na poszczególne substancje czynne w odniesieniu do nr PESEL, któremu udzielono świadczenia w zakresie chemioterapii niestandardowej, a co za tym idzie wyliczenie średniej ceny mg substancji czynnej. Dane przekazywane w rejestrze zgód na chemioterapię niestandardową nie zawierają ceny za 1 mg podanego leku i w związku z tym średnia cena za jednostkę substancji czynnej w chemioterapii niestandardowej musi być wielkością wyliczaną.

Brak jest danych odnośnie długości wnioskowanego leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia, czy pozycja „wartość zgód" jest wartością uśrednioną wynikającą z liczby cykli bez względu na długość ich trwania.

W ocenianym wskazaniu nie jest również znane dawkowanie rozpatrywanej substancji ani schemat jej podawania (eksperci kliniczni, do których zwrócono się z prośbą o opinię, nie wypowiedzieli się w tej materii, ponieważ uznają, że stosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu jest nieuzasadnione). We wskazaniu rejestracyjnym doksorubicyna liposomalna niepegylowana stosowana jest w dawce 60–75 mg/m^2 pc. dożylnie raz na trzy tygodnie, ale jest to dawka określona w przypadku skojarzonego leczenia doksorubicyną z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m^2 pc.

Obecnie doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniu nowotwór złośliwy sutka, a także we wskazaniach pozarejestracyjnych: choroba Hodgkina, chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy), chłoniaki nieziarnicze rozlane, obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych pod warunkiem zachodzenia określonych istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (Dz.U.14.42), cena hurtowa brutto produktu leczniczego Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana), proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. á 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor) (2 zest. á 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), kod EAN 5909990213559, wynosi 4 512,19 zł (45,12 zł za 1 mg bez RSS). Produkt leczniczy jest jedynym znajdującym się w grupie limitowej 1014.2 Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum, a więc cena hurtowa brutto jest tożsama z wysokością limitu finansowania.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie populacji odstąpiono od wykonania analizy wpływu na budżet. Doksorubicyna liposomalna niepegylowana nie jest rutynowo stosowana u chorych z rozpoznaniem C34.8; w okresie 2010 - III kw. 2013 r., zgodnie z danymi NFZ, przedmiotową technologię zastosowano tylko u jednego pacjenta i brak jest informacji na temat przyczyn klinicznych dla których zdecydowano o takim doborze leku.

Ponadto, w publikacjach epidemiologicznych nie należy spodziewać się danych dla rozpoznań typu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca, ponieważ badania epidemiologiczne mogą dotyczyć tylko dobrze zdefiniowanych rozpoznań.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Żadna z rekomendacji dotyczących leczenia niedrobnokomórkowych nowotworów płuc (NSCLC) lub drobnokomórkowych nowotworów płuc (SCLC) nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.

Część odnalezionych rekomendacji uwzględnia konwencjonalną doksorubicynę (DXR), głównie jako składową schematów terapeutycznych w leczeniu SCLC (wytyczne sugerują jednak, że w aktualnej praktyce klinicznej coraz rzadziej stosuje się schematy oparte na antracyklinach). W jednym spośród siedmiu dokumentów zawierających opis postępowania w nowotworach drobnokomórkowych (Cancer Council Australia CCA 2013) DXR jest rekomendowana jako jedna ze składowych schematu CAV (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna), wykorzystywanego w leczeniu II linii zaawansowanych postaci SCLC. Dodatkowo, cztery organizacje (Polska Unia Onkologii PUO 2013, European Society for Medical Oncology ESMO 2013_2, National Health and Medical Research Council NHMRC 2004, Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 2014) wymieniają DXR jako możliwą opcję terapeutyczną w zaawansowanych stadiach choroby. Substancja ta nie jest jednak uwzględniona w zalecanych opcjach terapeutycznych. Dwie z rekomendacji dotyczących leczenia SCLC (National Institute for Health and Care Excellence NICE 2011, Belgian Health Care Konowledge Centre KCE 2013) nie zawierają odniesień do możliwości zastosowania DXR w omawianym typie histologicznym. W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy: Myocet) w rozpoznaniu C34.8.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10.01.2014r. (znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34.8 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca, realizowanego w ramach 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 99/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalny niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej."

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalny niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej."

2. Raport Nr: AOTM-OT-431-3/2014. Doksorubicyna liposomalna niepegylowana we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca (C34.8) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, 19 marca 2014 r.