



Opinia Rady Przejrzystości

nr 50/2024 z dnia 15 kwietnia 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną doxorubicinum liposomanum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną doxorubicinum liposomanum we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- *nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, z uwzględnieniem przeciwwskazań:*

1) objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA);

2) dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF < 40%;

3) przebyty zawał serca < 6 tygodni;

4) udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie;

5) źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze;

6) niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV);

Jednocześnie Rada uznała za niezasadne stosowanie doxorubicinum liposomanum we wskazaniach pozarejestacyjnych, innych niż określone w ChPL, tj.: w nowotworach u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wymienione poniżej:

1) choroba wieńcowa;

2) cukrzyca insulinozależna;

3) utrwalone migotanie przedsionków;

4) arytmia komorowa;

5) umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej;

6) nadciśnienie tętnicze z powikłaniami;

zakwalifikowanych do rozpoznań wg ICD-10, określonych w poniżej:

- *C81 choroba Hodgkina;*

- o C81.0 przewaga limfocytów;
 - o C81.1 stwardnienie guzkowe;
 - o C81.2 mieszanokomórkowa;
 - o C81.3 zmniejszenie limfocytów;
 - o C81.7 inna choroba Hodgkina;
 - o C81.9 choroba Hodgkina, nieokreślona;
- C82 chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy);
 - o C82.0 z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy;
 - o C82.1 mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy;
 - o C82.2 wielkomórkowy, guzkowy;
 - o C82.7 inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego;
 - o C82.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony;
- C83 chłoniaki nieziarnicze rozlane;
 - o C83.0 z małych komórek (rozlany);
 - o C83.1 z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany);
 - o C83.2 mieszany z dużych i małych komórek (rozlany);
 - o C83.3 wielkomórkowy (rozlany);
 - o C83.4 immunoblastyczny (rozlany);
 - o C83.5 limfoblastyczny (rozlany);
 - o C83.6 niezróżnicowany (rozlany);
 - o C83.7 guz (chłoniak) Burkitta;
 - o C83.8 inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych;
 - o C83.9 rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony;
- C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T;
 - o C84.0 ziarniniak grzybiasty;
 - o C84.1 choroba Sezary' ego;
 - o C84.2 chłoniak strefy T;
 - o C84.3 chłoniak limfoepitelioidalny;
 - o C84.4 obwodowy chłoniak z komórek T;
 - o C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T;
- C85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych;
 - o C85.0 mięsak limfatyczny;
 - o C85.1 chłoniak z komórek B, nieokreślony;
 - o C85.7 inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego;

- o C85.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony.

Uzasadnienie

W wyniku aktualizacji (29.01.2024 r.) przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających doxorubicinum w niepegylowanych liposomach (NPLD) w leczeniu nowotworów u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, odnaleziono dwa badania pierwotne (niskiej jakości, tj. prospektywne badanie kohortowe Arcari 2023 oraz jednoramienne badanie prospektywne open-label Picardi 2022) oraz jeden przegląd systematyczny z metaanalizą – Visco 2021.

Odnalezione badania dotyczyły głównie zastosowania schematu leczenia z NPLD w populacji z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, Arcari 2023 i Visco 2021) lub typem klasycznym chłoniaka Hodgkina (cHL, Picardi 2022). Nie znaleziono więc badań klinicznych spełniających kryteria włączenia dla wszystkich wskazań wymienianych w załączniku C.21b do Obwieszczenia MZ. Niemniej jednak wyniki przedmiotowej analizy wskazują, że NPLD dodana do schematu leczenia pacjentów z DLBCL czy cHL może istotnie wpłynąć na wzrost odpowiedzi na leczenie i wskaźników przeżycia w danej populacji, głównie osób starszych z kardiologicznymi czynnikami ryzyka.

W przeglądzie Visco 2021 ustalono, że przeżycie u pacjentów poddanych R-COMP było istotnie statystycznie większe ($p < 0,001$) w porównaniu z R-CHOP (tj. schematu bez NPLD), a wskaźnik PFS wynosił 77% (95% CI: 70,0%; 83,0%), jednak należy podkreślić, że te wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na metodykę badania. Włączenie NPLD do schematu leczenia R-COMP wiązało się z mniejszą kardiotoksycznością. Dwa inne włączone do analizy badania pierwotne są dowodami niższej jakości, lecz wskazują na bezpieczeństwo i korzyści stosowania NPLD. Wyniki badania Arcari 2023 wykazały, że pomimo większej częstości kardiopatii wyjściowej i nadciśnienia tętniczego w grupie leczonej w schemacie z NPLD, po 3 latach nie zaobserwowano różnic w zakresie przeżycia i występowania kardiotoksyczności w porównaniu z grupą mniej obciążoną schorzeniami kardiologicznymi i poddaną terapii z doksorubicyną w roztworze (R-CHOP). Z kolei w badaniu Picardi 2022 zastosowanie NPLD w schemacie leczenia z wyższą dawką (70 mg/m²) nie skutkowało istotną różnicą w zakresie kardiotoksyczności w porównaniu do standardu terapii.

Uwzględnione w analizie badania nie zmieniły wnioskowania w stosunku do poprzedniej aktualizacji opracowania z 2021 r.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.11.2024 „Doxorubicinum liposomanum we wskazaniu: nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych”; data ukończenia: 21.03.2024 r.