



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”

Rada Przejrzystości uznaje 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 pacjentów ze wskazaniami do doksorubicyny, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: 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.

Uzasadnienie

Korzyści sercoprotekcyjne produktu leczniczego Myocet nie zależą od rodzaju nowotworu w jakim terapia ta jest stosowana. Brak dowodów dotyczących mniejszej skuteczności przeciwnowotworowej Myocetu w porównaniu do innych postaci doksorubicyny.

Przedmiot wniosku

Przedmiot zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (NPLD, ang. *Non Pegylated Liposomal Doxorubicin*) 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) (na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

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 (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.

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 wnioskowanej technologii medycznej

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. Chlorowoderek 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.

Alternatywne technologie medyczne

Świadczenia alternatywne dla technologii ocenianej wymienione przez ekspertów klinicznych pokrywają się z rekomendowanymi przez polskie i zagraniczne wytyczne postępowania w określonych zleceniach stanach klinicznych. Schematy chemioterapii w rozpoznaniach C49.4 oraz C49.6 oparte są najczęściej o antracykliny, natomiast w rozpoznaniu C56 – na pochodnych platyny.

Zdaniem analityków AOTM, w rozpatrywanych rozpoznaniach komparatorem pierwszego wyboru dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej jest doksorubicyna liposomalna pegylowana, 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 Mięsak Kaposi'ego + podpunkty, C50 Nowotwór złośliwy sutka + podpunkty, C56 Nowotwór złośliwy jajnika, C90 Szpiczak mnogi 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 więc na niskim poziomie wiarygodności, a celem przeprowadzanych badań było głównie określenie poziomu bezpieczeństwa 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, ang. *Pegylated Liposomal Doxorubicin*) (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 lub redukcja toksyczności krążeniowej.

Podczas terapii wnioskowaną substancją obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia 3. lub 4.) w postaci neutropenii, anemii, trombocytopenii, PPE (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zespół ręka-stop; ang. *palmar-plantar erythrodysesthesia*), 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.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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 lub na pochodnych platyny w rozpoznaniu C56.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana we wskazaniach pozarejestacyjnych, zaklasyfikowanych wg ICD-10 do kodów 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), jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W latach 2010–2012 stosowanie NPLD było sporadyczne we wskazaniach C49.4 oraz C49.6, w których złożono odpowiednio dla poszczególnych kodów rozpoznania 1 i 2 wnioski o zgodę na refundację. Największą liczbę wniosków/zgód NFZ zarejestrował we wskazaniu nowotwór złośliwy jajnika – C56, w którym chorzy leczeni NPLD stanowili ok. 0,5% w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów (na podstawie danych o chorobowości zaczerpniętych z opinii eksperckich).

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”.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-OT-431-33/2013, „Podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4, C49.6, C56”, październik 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.