



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 41/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie
doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach
zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49, C49.5, C57.0, C84.1
realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia
chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49, C49.5, C57.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, jednakże tylko u pacjentów z przeciwwskazaniami do doksorubicyny w innej postaci.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego doksorubicynę liposomalną pegylowaną, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.

Uzasadnienie

Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał, że doksorubicyna liposomalna pegylowana jest, ale stosunkowo rzadko, rekomendowana we wnioskowanych wskazaniach (częstsze są odwołania do doksorubicyny konwencjonalnej). Spośród sześciu rekomendacji dotyczących mięsaków tkanek miękkich (MTM), czterech dotyczących trąbki Fallopie oraz pięciu dotyczących choroby Sezary’ego, tylko trzy uwzględniały stosowanie doksorubicyny liposomalnej w toku leczenia. Amerykańska organizacja NCCN (2007, 2013) zaleca stosowanie przedmiotowej technologii lekowej w leczeniu nowotworów tkanek miękkich (jako jedną z opcji leczenia nowotworów nieoperacyjnych i/lub z przerzutami) oraz w nowotworze trąbki Fallopie (jako druga linia leczenia w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatyną). Inne



z amerykańskich towarzystw – USCLC, zaleca m.in. włączenie doksorubicyny liposomalnej do drugiej linii leczenia choroby Sezary’ego.

Liposomalna i liposomalna pegylowana postać doksorubicyny wykazały korzystny profil toksyczności z lepszymi wynikami dotyczącymi kardiotoxyczności, mniejszą liczbą zdarzeń w postaci mielosupresji, alopecji, mdłości oraz wymiotów. Korzystniejsza wartość indeksu terapeutycznego liposomalnych postaci antracyklin, bez pogarszania wyników skuteczności klinicznej, świadczy o korzyści z ich zastosowania, czyniąc je odpowiednim wyborem terapeutycznym w przypadku terapii osób starszych, pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności oraz chorych uprzednio poddawanych terapii antracyklinami.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w żadnym z omawianych wskazań.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktu leczniczego doksorubicyna liposomalna pegylowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C49 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone, C49.5 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy, C57.0 – nowotwór złośliwy trąbki Fallopie, C84.1 – choroba Sezary’ego w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Problem zdrowotny

ICD-10: C49 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony

ICD-10: C49.5 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy

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. Kliniczny obraz MTM jest podobny mimo znacznego zróżnicowania licznych typów histologicznych. W większości przypadków jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, zlokalizowany najczęściej podpowięziowo.

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.

ICD-10: C57.0 – nowotwór złośliwy – trąbka Fallopie

Pierwotny rak jajowodu (trąbki Fallopie, rurki Fallopie) to najrzadszy nowotwór żeńskich narządów płciowych. Brak charakterystycznych objawów oraz sporadyczne występowanie sprawiają, że najczęściej nie bierze się go pod uwagę w różnicowaniu dolegliwości z zakresu miednicy mniejszej. Jest on najrzadziej diagnozowanym nowotworem złośliwym spośród wszystkich nowotworów układu rozrodczego u kobiet. Częstość występowania szacuje się na 0,18 – 1,8% wszystkich nowotworów narządu rodowego, z tego 10 – 26% guzów jest umiejscowionych obustronnie. Średni wiek w momencie rozpoznania raka jajowodu wynosi 55-60 lat.

Leczenie oparte jest na protokołach stosowanych w guzach jajnika. Podstawą jest leczenie operacyjne. W przypadku znacznego zaawansowania choroby należy dążyć do zmniejszenia masy guza (cytoredukcji). W leczeniu uzupełniającym stosuje się chemioterapię z użyciem pochodnych platyny oraz radioterapię.

ICD-10: C84.1 – choroba Sézary'ego

Choroba Sézary'ego (zespół Sézary'ego, ang. Sézary syndrome – SS) to jeden z najczęstszych, obok ziarniniaka grzybiastego MF, nowotworów z niejednorodnej grupy chłoniaków skóry T-komórkowych (ang. cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) – heterogennej grupy złośliwych rozrostów limfoproliferacyjnych, wywodzących się z komórek T i NK. Zespół Sézary'ego oraz ziarniniak grzybiasty stanowią łącznie 70–75% wszystkich CTCL, natomiast zapadalność roczną na wszystkie typy CTCL ocenia się na 6/1 mln populacji.

SS charakteryzuje się erytrodermią, uogólnioną limfadenopatią oraz obecnością komórek Sézary'ego we krwi obwodowej, węzłach chłonnych i skórze. Jest to przewlekła i obejmująca całe ciało choroba, dlatego najczęściej zalecane jest leczenie systemowe, w tym chemioterapia doustna lub dożylna.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dokładny mechanizm przeciwnowotworowego działania doksorubicyny nie jest znany. Ogólnie uważa się, że zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białka jest odpowiedzialne za większość efektów cytotoksycznych. Jest to prawdopodobnie wynik wstawienia antracykliny między sąsiednie pary zasad w podwójnej helisie DNA, co uniemożliwia jej rozwinięcie konieczne do replikacji.

Pegylowane liposomy zawierają wszczepione w powierzchnię segmenty hydrofilowego polimeru - metoksy polietylenoglikolu (MPEG). Liniowe ugrupowania MPEG wystają z powierzchni liposomu, tworząc ochronną otoczkę, która zmniejsza interakcje między podwójną warstwą lipidową i składnikami osocza. Pozwala to na wydłużenie czasu przebywania liposomów produktu Caelyx w krążeniu. Pegylowane liposomy są dostatecznie małe (przeciętna średnica w przybliżeniu 100 nm), aby mogły w nienaruszonej formie opuścić uszkodzone naczynia zaopatrujące guzy. Dowody przenikania pegylowanych liposomów z naczyń krwionośnych, ich wnikania i kumulacji w guzie, uzyskano u myszy z guzami nowotworowymi okrężnicy C-26 i myszy transgenicznych z uszkodzeniami podobnymi do mięsaka Kaposi'ego. Pegylowane liposomy mają również słabo przepuszczalną strukturę lipidową i wewnętrzny wodny układ buforujący, które wspólnie utrzymują chlorowodorek doksorubicyny zamknięty w czasie przebywania liposomu w krążeniu.

Alternatywne technologie medyczne

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, opinie ekspertów klinicznych oraz dane dotyczące finansowania chemioterapii u pacjentów z rozpoznaniem zaklasyfikowanymi do kodów ICD-10: C49, C49.5, C57.0 oraz C84.1. W tych wskazaniach zarejestrowanych i finansowanych jest wiele leków wchodzących w skład standardowej chemioterapii, m.in. konwencjonalna doksorubicyna i ifosfamid stosowane rutynowo w MTM, a także paklitaksel i karboplatyna (najczęściej rekomendowane w leczeniu nowotworu jajowodu) oraz metotreksat, beksaroten oraz alemtuzumab (jako leczenie w rozpoznaniu C84.1).

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w medycznych bazach danych PubMed, Embase oraz Cochrane Library, opartego na strategiach zamieszczonych w załącznikach do raportu, nie odnaleziono metaanaliz ani przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpatrywanych wskazaniach. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z ocenianą tematyką. W związku z brakiem najwyższej jakości dowodów, analizę efektywności klinicznej oparto na zidentyfikowanych próbach klinicznych o możliwie najwyższej jakości, tj. na badaniach III fazy oraz ewentualnie fazy II.

ICD-10: C49 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony

ICD-10: C49.5 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy

Do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa doksorubicyny liposomalnej pegylowanej stosowanej we wskazaniach C49 oraz C49.5 wykorzystano cztery badania:

- Judson 2001 – randomizowane, dwuramienne badanie kliniczne II fazy, porównujące liposomalną doksorubicynę pegylowaną z doksorubicyną konwencjonalną;
- Poveda 2005 – jednoramienne pilotowe badanie kliniczne II fazy;

- Chidiac 2000 – jednoramienne badanie kliniczne II fazy;
- Garcia 1998 – jednoramienne, pilotowe badanie kliniczne II fazy.

Należy podkreślić, że w przypadku rozpoznania typu nowotwory „inne” czy „nieokreślone” nie można spodziewać się dostępności danych wysokiej jakości ponieważ dostępne dowody naukowe z zasady odnoszą się do dobrze zdefiniowanych wskazań.

W badaniu Judson 2001, badającym łącznie 95 pacjentów z zaawansowanymi lub przerzutowymi MTM, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie okazał się być porównywalny w obydwu badanych grupach i wyniósł odpowiednio 10% dla grupy PLD (N=50) oraz 9% dla grupy DXR (N=44). W obydwu ramionach odnotowano po jednym przypadku wystąpienia odpowiedzi całkowitej (2% w obydwu grupach). Częściową odpowiedź uzyskano u 8% pacjentów z grupy PLD i u 7% z grupy DXR. Brak zmian obserwowano u 32% pacjentów z ramienia PLD oraz u 40% pacjentów leczonych DXR. Progresja choroby wystąpiła u 48% chorych z grupy PLD oraz u 44% z grupy DXR. Średni czas do progresji choroby w grupie PLD wyniósł 65 dni, natomiast w grupie komparatora 82 dni. Czas przeżycia całkowitego wyniósł natomiast odpowiednio dla PLD i DXR 320 i 246 dni. W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie zauważono różnic istotnych statystycznie.

W badaniu Poveda 2005 wzięło udział 28 pacjentów po uprzednim leczeniu jednym schematem chemioterapii, w tym 22 pacjentów leczonych wcześniej za pomocą DXR. Wśród poddawanych leczeniu pacjentów uzyskano wskaźnik odpowiedzi na leczenie 7,4% (95% CI: 0-17%). Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby po 3 i po 6 miesiącach wynosił odpowiednio 48 i 22% dla całej próby, 40 i 40% dla pacjentów nieeksponowanych wcześniej na DXR oraz 45 i 18% wśród pacjentów leczonych wcześniej DXR. Średnia długość trwania choroby stabilnej wyniosła 4,7 miesiąca (zakres: 2,7 – 12). Wyniki oceny jakości życia wg kwestionariusza QLQ C30 osiągnęły wystarczający poziom wiarygodności, by stwierdzić, że rozpoczęcie terapii nie powodowało pogorszenia jakości życia. PLD została uznana za opcję terapeutyczną tylko dla pacjentów nieleczonych wcześniej schematami opartymi na DXR.

W badaniu Chidiac 2000, wśród 15 obserwowanych pacjentów nie zarejestrowano żadnego przypadku uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie. Średni czas do progresji choroby wyniósł 1,9 mies., natomiast szacowany czas całkowitego przeżycia wyniósł 12,3 mies. Ze względu na niekorzystne wyniki uzyskane w próbie nie rozszerzano badanej populacji. Uznano, że mimo dobrej tolerancji PLD wśród pacjentów z zaawansowanymi MTM, nie ma ona klinicznie uzasadnionego zastosowania terapeutycznego w tym wskazaniu.

Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Garcia 1998 zaprezentowano dla 13 pacjentów (całkowita liczba włączonych do badania pacjentów to 16 osób), spośród których żaden nie uzyskał całkowitej bądź częściowej odpowiedzi na zastosowane leczenie. Najlepszym wynikiem była choroba stabilna stwierdzona u 25% pacjentów, trwająca od 2 do 4 miesięcy. Wycofanie się z badania następowało u większości pacjentów z powodu progresji choroby (13 pacjentów), ze względu na zły stan kliniczny (1 pacjent) oraz możliwość zmiany schematu leczenia (1 pacjent).

ICD-10: C57.0 – nowotwór złośliwy – trąbka Fallopie

Zgodnie z wszystkimi odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi (australijskimi: GMCT 2009 i AHS 2013, kanadyjską CCO 2013 oraz amerykańską NCCN 2013) w przedmiotowym wskazaniu zalecane są takie same schematy leczenia jak w przypadku nowotworu jajnika oraz pierwotnych nowotworów otrzewnej. Podaje się, że wszystkie z wymienionych w jednakowy sposób reagują na leczenie. Podejście takie jest zbieżne ze stanowiskiem eksperta klinicznego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej Prof. dr hab. n. med. Włodzimierza Sawickiego – który podał, że „zalecenia dotyczące chemioterapii raka jajowodu są takie same jak w przypadkach raka jajnika”. Mając powyższe na względzie można uznać, że stosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozważanym wskazaniu jest uzasadnione w takim samym stopniu jak jej stosowanie we wskazaniu zarejestrowanym, tj. „w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem.”

Dodatkowo w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono randomizowane badanie kliniczne III fazy (Colombo 2012, N=829), porównujące paupirion z pegylowaną doksorubicyną liposomalną u pacjentek opornych lub nieodpowiadających na leczenie związkami platyny chorych

na nabłonkowy nowotwór jajnika, pierwotny nowotwór jajowodu lub pierwotny nowotwór otrzewnej. W okresie obserwacji wynoszącym 27 miesięcy, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego tj. przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy grupą patupilonu a grupą PLD (HR=0,93, 95% CI 0,79-1,09; p=0,195). Średnie przeżycie całkowite wynosiło 13,2 miesiąca w grupie patupilonu oraz 12,7 miesiąca w grupie PLD, a odsetki jednorocznych przeżyć odpowiednio 53,8% oraz 52,0%. Zgodnie z analizą post hoc średni czas przeżycia całkowitego nie różnił się istotnie statystycznie w podgrupie pacjentów z nowotworem jajowodu (13,5 miesiąca w grupie patupilonu oraz 20,6 miesiąca w grupie PLD). Średni czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosił 3,7 miesiąca w obu porównywanych grupach (HR=1,05, 95% CI 0,89-1,24). Przy ocenie przeprowadzonej przez lokalnego badacza PFS pozostał niezmienny w grupie patupilonu natomiast obniżył się do 3,2 miesiąca w grupie PLD (HR=0,99, 95% CI 0,84-1,16). Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie niższy w grupie PLD (7,9% vs. 15,5%, OR=2,111; 95% CI 1,356-3,285). Wszystkie stwierdzone odpowiedzi na leczenie były odpowiedziami częściowymi i trwały średnio 6,3 miesiąca w grupie patupilonu oraz 7,2 miesiąca w grupie PLD. Jakość życia mierzona z użyciem indeksu Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary (FACT-O) była wyższa w grupie PLD niż w grupie patupilonu.

ICD-10: C84.1 – choroba Sézary’ego

Dowody naukowe na efektywność kliniczną pegylowanej doksorubicyny liposomalnej stosowanej ściśle w chorobie Sézary’ego są ograniczone, co może być skutkiem stosunkowej rzadkości tej jednostki chorobowej oraz częstego jej łącznego traktowania z powszechniejszym ziarniniakiem grzybiastym, kwalifikowanym do kodu ICD-10 C84.0. Zidentyfikowano dwie publikacje (Quereux 2008 oraz Pulini 2007) opisujące badania prospektywne dotyczące efektywności klinicznej doksorubicyny liposomalnej pegylowanej wśród pacjentów z zaawansowanym/nawracającym chłoniakiem T komórkowym, w tym syndromem Sézary’ego.

W badaniu Quereux 2008 u 10 pacjentów występował nieprzekształcony ziarniniak grzybiasty, u 5 choroba Sézary’ego, u 5 histologicznie przekształcona choroba Sézary’ego, a u kolejnych 5 przekształcony ziarniniak grzybiasty. Wcześniej chorzy przyjmowali: miejscową chemioterapię (karmustyna, iperyt azotowy), fototerapię, retinoidy, monochemioterapię (metotreksat, chlorambucil, cyklofosfamid, etopozyd), interferon alfa, radioterapię, pozaustrojową fotoferezę, polichemioterapię (najczęściej skojarzenie cyklofosfamidu, winkrystyny, doksorubicyny i prednizonu). Po zakończeniu leczenia odpowiedź na leczenie stwierdzono u 14 z 25 badanych (56%), w tym stwierdzono 5 (20%) odpowiedzi całkowitych, z czego 3 potwierdzono histologicznie, oraz 9 (36%) odpowiedzi częściowych. Dziewięciu pacjentów doświadczyło progresji choroby. Średni czas przeżycia wyniósł 43,7 miesiąca. Spośród 10 pacjentów z syndromem Sézary’ego u 60% stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie: 1 odpowiedź całkowitą oraz 5 odpowiedzi częściowych. Nie stwierdzono aby odpowiedź na leczenie zależała od wieku (p=0,23), płci (p=0,90), typu chłoniaka (p=0,14), przekształcenia histologicznego (p=0,20), stadium choroby (p=0,33) lub wcześniejszego stosowania chemioterapii (p=0,88).

Pośród 14 pacjentów, którzy doświadczyli obiektywnej odpowiedzi na leczenie, średni czas przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 5 miesięcy, a średni czas przeżycia całkowitego 45,8 miesiąca. Spośród 5 pacjentów, u których udało się uzyskać odpowiedź całkowitą na leczenie, u 3 wystąpił nawrót średnio po 358 dniach (60%). Średni czas przeżycia bez progresji choroby dla podgrupy pacjentów z SS wyniósł 2 miesiące.

Z kolei w prospektywnym badaniu II fazy Pulini 2007 uczestniczyło 19 pacjentów z zaawansowanym/nawracającym skórnym chłoniakiem T-komórkowym, w tych 3 pacjentów z chorobą Sézary’ego. Po podaniu średnio 6 dawek PLD (zakres 2-8), u 8/19 pacjentów stwierdzono odpowiedź całkowitą (42,1%), u 5 bardzo dobrą odpowiedź częściową (26,3%), a u 3 pacjentów odpowiedź częściową wg kryteriów Cheson 1999. Obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono zatem u 84,2% chorych (16/19). Spośród 3 pacjentów z SS, u jednego stwierdzono odpowiedź całkowitą, pozostali nie odnieśli korzyści z leczenia. U jednego z pacjentów z SS, którzy nie odpowiedzieli na leczenie po 6 podaniach PLD stwierdzono chorobę stabilną, u drugiego niewielką odpowiedź na leczenie (ang. minor response). Pacjenci ci nie odpowiadali również na leczenie z zastosowaniem fotoferezy pozaustrojowej, interferonu i fludarabiny (6 cykli), ale osiągnęli

odpowiednio odpowiedź częściową po doustnym chlorambucylu oraz bardzo dobrą odpowiedź częściową po doustnym beksarotenie.

Na dzień zakończenia badania, 12 pacjentów pozostawało żywych (6 z bardzo dobrą odpowiedzią częściową lub odpowiedzią częściową oraz 2 z odpowiedzią całkowitą), zmarło 7 chorych (2 z progresją choroby oraz 5 z przyczyn niezwiązanych z chorobą). Średni czas przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosiły odpowiednio 34, 18 i 19 miesięcy. OS, EFS oraz PFS dla 46 miesiąca wynosiły odpowiednio 44%, 30% i 37%.

Do bardzo częstych działań niepożądanych stopnia 3/4 związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Caelyx, w poszczególnych wskazaniach zarejestrowanych wg Charakterystyki Produktu Leczniczego, należą:

- w raku piersi: PPE;
- w raku jajnika: neutropenia, PPE;
- w szpiczaku mnogim: neutropenia, małopłytkowość;
- w mięsaku Kaposi'ego: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, nudności.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Rafiyath 2012, porównujący profil bezpieczeństwa liposomalnej doksorubicyny z konwencjonalnymi antracyklinami sugeruje, że pegylowana doksorubicyna liposomalna, na równi z doksorubicyną liposomalną niepegylowaną, charakteryzują się lepszym profilem toksyczności niż konwencjonalne formy. Zauważalny jest korzystniejszy profil kardiotoxyczności oraz rzadsze występowanie mielosupresji, alopecji, mdłości i wymiotów. Korzystniejsza wartość indeksu terapeutycznego liposomalnych postaci antracyklin bez pogarszania wyników skuteczności klinicznej świadczy na ich korzyść, czyniąc je odpowiednim wyborem terapeutycznym w przypadku terapii osób starszych, pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności oraz chorych uprzednio poddawanych terapii antracyklinami.

Profil bezpieczeństwa stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej we wskazaniu mięsaki tkanek miękkich określono na podstawie danych uzyskanych z czterech badań klinicznych, poddających próbie łączną liczbę 150 pacjentów. Najczęściej odnotowywane zdarzenia niepożądane to: reakcje skórne, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, anoreksja, zapalenie jamy ustnej.

Wszystkie z odnalezionych prób klinicznych podkreślają korzystny profil bezpieczeństwa PLD wśród pacjentów z zaawansowanymi MTM. Dwuramienne badanie Judson 2001, porównujące PLD z DXR, podkreśla przewagę badanego leku nad komparatorem względem redukcji hematologicznych zdarzeń nieporządkanych oraz gorączki neutropenicznej i alopecji. PLD natomiast powoduje częstsze występowanie PPE w porównaniu do DXR.

W nowotworze złośliwym trąbki Fallopa, na podstawie badania III fazy Colombo 2012 stwierdzono, że najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi związanymi ze stosowaniem PLD są: zapalenie jamy ustnej (43,0%), zespół ręka-stopa (41,8%) oraz neutropenia (21,8%), które w grupie patupilonu zaobserwowano odpowiednio u 9,0%, 1,2% oraz 8,2% pacjentów. W grupie patupilonu często występowały biegunka (85,3%) oraz neuropatia obwodowa (39,3%), które w grupie PLD wystąpiły odpowiednio u 17,1% oraz 16,1% pacjentów. Innymi częstymi zdarzeniami niepożadanymi obserwowanymi w obu porównywanych grupach były: nudności (63,2% w grupie patupilonu oraz 46% w grupie PLD), zmęczenie (55,7% vs. 46,5%) oraz wymioty (46,3% vs. 32,0%). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 181 (45,0%) pacjentów w grupie patupilonu oraz 150 pacjentów (36,7%) w grupie PLD. Ciężkimi zdarzeniami niepożadanymi występującymi u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie patupilonu były: biegunka (17,9%), wymioty (11,7%), nudności (9,2%), ból brzucha (6,7%), odwodnienie (6,2%) oraz niedrożność jelit (5,0%), natomiast w grupie PLD wymioty (8,3%), ból brzucha (6,8%) oraz nudności (6,1%). Ciężkie zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia u 28 pacjentów (7,0%) w grupie patupilonu oraz 24 pacjentów (5,9%) w grupie PLD.

Oдноśnie choroby Sézary'ego w badaniu II fazy Quereux 2008 do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: anemia (36%, n=9), astenia (20%, n=5), mdłości i wymioty (20%, n=5), zespół ręka-stopa (12%, n=3), neutropenia (12%, n=3) oraz ból brzucha (12%, n=3). Stwierdzono 2 zdarzenia niepożądane stopnia 4 – były to hipertermia oraz hemofagocytoza stwierdzone u tego samego

pacjenta. U dwóch pacjentów stwierdzono kardiologiczne zdarzenia niepożądane: blok przedsionkowo-komorowy (stopień 3) oraz spadek frakcji wyrzutowej lewej komory do poniżej 50% (stopień 2). Dwóch pacjentów doznało poważnych infekcji.

Natomiast w badaniu Pulini 2007 zdarzenia niepożądane stwierdzono u 5 pacjentów (26%), ale zdarzenia 3 i 4 stopnia wystąpiły tylko u 2 pacjentów (11%). Konieczność przerwania leczenia po 2 cyklach terapii zaszła u jednego pacjenta z odpowiedzią częściową (zawieszenie za zgodą pacjenta) i u jednego pacjenta z bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie (ze względu na zespół przesiąkania włóścików 3 stopnia). Toksyczność hematologiczna była łagodna – stwierdzono tylko jeden przypadek neutropenii > 2 stopnia. Nie stwierdzono oportunistycznych infekcji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Doksorubicyna liposomalna pegylowana obecnie refundowana jest jako lek dostępny w ramach chemioterapii (a więc bezpłatny dla pacjenta) we wskazaniach określonych w załączniku C.22 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r., tj. we wskazaniach: C46 Mięsak Kaposi'ego + podpunkty; C50 Nowotwór złośliwy sutka + podpunkty; C56 Nowotwór złośliwy jajnika; C90 Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych + podpunkty.

W leczeniu ocenianych wskazań pozarejestacyjnych doksorubicyna liposomalna pegylowana jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. We wskazaniach C49, C49.5, C57.0 oraz C84.1, na przestrzeni lat 2012-2013 złożono łącznie 3 wnioski o finansowanie PLD, w tym dwa we wskazaniu C49 i jeden we wskazaniu C84.1.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

We wskazaniu mięsaki tkanek miękkich odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych. Chemioterapia określana jest we wszystkich z nich jako pomocniczy element terapeutyczny, zwłaszcza podczas leczenia nowotworów o wysokim stopniu złośliwości histologicznej oraz o znacznych rozmiarach guza (>10 cm). Większość wytycznych (dwie polskie, europejska oraz amerykańska) za podstawę leczenia cytostatycznego uznaje antracykliny (najczęściej doksorubicyna konwencjonalna, epirubicyna) w terapii skojarzonej lub w monoterapii. NCCN (2007) zaleca stosowanie PLD jako jedną z opcji leczenia nowotworów nieoperacyjnych i/lub z przerzutami w leczeniu MTM.

Wszystkie z odnalezionych rekomendacji dotyczących nowotworów żeńskich narządów płciowych stawiają na równi leczenie nowotworu trąbki Fallopie z terapią nowotworu nabłonkowego jajnika, a spośród nich trzy (AHS 2013, CCO 2013, NCCN 2007) odnoszą się w ten sam sposób również do nowotworów pierwotnych otrzewnej. Chemioterapia rekomendowana jest jako leczenie wspomagające po zabiegach operacyjnych oraz jako leczenie podstawowe dla pacjentów z nawrotem lub w zaawansowanych stadiach rozwoju choroby. Wśród rekomendowanych schematów leczenia najczęściej wymieniane są związki platyny – karboplatyna i cisplatyna oraz paklitaksel i docetaksel. Doksorubicyna liposomalna zalecana jest przez NCCN (2013) w leczeniu nawrotów nowotworu jajowodu w skojarzeniu z karboplatyną (gdy pacjent jest wrażliwy na związki platyny) lub w monoterapii.

Wytyczne dotyczące choroby Sezary'ego (C84.1 wg klasyfikacji ICD-10) podkreślają znaczącą rolę prowadzenia terapii systemowej. W leczeniu zaawansowanych stadiów zespołu Sezary'ego nie ma jednolitych wytycznych postępowania. Pośród najczęściej wymienianych pojawia się terapia metotreksatem, beksarotenem oraz alemtuzumabem. Doksorubicyna liposomalna rekomendowana jest przez USCLC 2010 w drugiej linii leczenia w ramach terapii systemowej w zespole Sézary'ego.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej (produkty lecznicze: Caelyx, Doxil) w żadnym z wymienionych wskazań: nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony (C49), nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy (C49.5), nowotwór złośliwy jajowodu (C57.0), choroba Sézary'ego (C84.1).

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

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 Doksorubicyna liposomalna pegylowana we wskazaniach: nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone (C49), nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy (C49.5), nowotwór złośliwy trąbki Fallopie (C57.0), choroba Sézary'ego (C84.1). Raport skrócony ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-45/2013, 22 stycznia 2014 r.

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

1. Stanowisko eksperta przekazane podczas posiedzenia 28.01.2014 r.