



## Rekomendacja nr 35/2014

z dnia 28 stycznia 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1, 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 we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii doksorubicyną liposomalną niepegylowaną we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa. Odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w wymienionym wskazaniu, które ukazały się w latach 2012-2014 nie wymieniają przedmiotowej interwencji jako opcji terapeutycznej. Nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania tej technologii lekowej u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktu leczniczego doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

#### Problem zdrowotny

Przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*) definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej  $5 \times 10^9/l$  lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku.

Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata. Według



danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano 1 555 przypadków białaczki limfatycznej (jest to szersze wskazanie (C91) niż wnioskowane (C91.1)).

Jedynie 11% chorych ma mniej niż 55 lat w momencie rozpoznania choroby, co ogranicza możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego. Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio: powyżej 10 lat w przypadku wczesnego okresu choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), 3–10 lat w okresie pośrednim (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i poniżej 3 lat w okresie zaawansowanym (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C). Jediną szansą na uzyskanie wyleczenia, dostępną niestety u nie więcej niż 10% chorych, jest przeprowadzenie allo-HSCT.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Doksorubicyna może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoiizomerazy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) doksorubicyna w liposomach w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny nie okazała się bardziej aktywna w liniach komórek opornych na doksorubicynę *in vitro*. U zwierząt doksorubicyna w liposomach wykazywała zmniejszenie dystrybucji do serca, błony śluzowej żołądka i jelit w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną, jednocześnie utrzymując skuteczność przeciwnowotworową w doświadczalnych guzach.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z polskimi wytycznymi lekami stosowanymi w przewlekłej białaczce limfocytowej są: fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, chlorambucyl, bendamustyna, alemtuzumab .

### **Skuteczność kliniczna**

W trakcie przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono żadnych badań dotyczących zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej u chorych na CLL. Odnaleziono badania dotyczą oceny skuteczności doksorubicyny w schematach m.in. COP, CAP, CHOP i zostały opublikowane w latach 1988-1996.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z informacją zamieszczoną w Charakterystyce Produktu Leczniczego w badaniach klinicznych najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Myocet były nudności/wymioty (73%), leukopenia (70%), wyłuszenie (66%), neutropenia (46%), astenia/zmęczenie (46%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej (42%), trombocytopenia (31%) i niedokrwistość (30%).

Następujące reakcje niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu Myocet na rynek (reakcje występujące bardzo często bardzo często  $\geq 1/10$ ): gorączka neutropeniczna, zakażenia, neutropenia, trombocytopenia, anemia, leukopenia, anoreksja,

odwodnienie, nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej, biegunka, wyłysienie, astenia, zmęczenie, gorączka, ból, dreszcze.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z Obwieszczeniem 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. przedmiotowa substancja czynna jest refundowana w ramach środków publicznych. Należy jednak zaznaczyć, że refundacja dotyczy innych wskazań niż przewlekła białaczka limfocytowa.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem Ministra Zdrowia oraz w korespondencji Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dokсорubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniu: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w okresie 01.2012 – 06.2013 wpłynął jeden wniosek dotyczący finansowania dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej i wydano jedną zgodę na realizację tego świadczenia w ramach chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu (koszt 32 805,00 zł).

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014. W polskiej rekomendacji znajdującej się na stronie Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTOK) nie ma informacji o zastosowaniu przedmiotowej technologii medycznej. W rekomendacji The National Comprehensive Cancer Network 2014 wspomniano o dokсорubicynie podawanej w schemacie RCHOP jednak bez zaznaczenia że chodzi o dokсорubicynę liposomalną niepegylowaną.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w przewlekłej białaczce limfocytowej.

Firma TEVA Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. przekazała informacje o finansowaniu produktu leczniczego Myocet (dokсорubicyna liposomalna niepegylowana) w innych krajach.

Zgodnie z pismem z dnia 14.01.2014 r. produkt leczniczy Myocet w przewlekłej białaczce limfocytowej finansowany jest w 6 krajach europejskich (Dania, Islandia, Holandia, Norwegia, Portugalia, Rumunia) ze 100 % refundacją

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1, 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 39/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr. AOTM-OT-431-47/2013. Doksorubicyna liposomalna niepegylowana, lenalidomid we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.