



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”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie 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”.*

**Uzasadnienie**

*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. Zgodnie z polskimi wytycznymi lekami stosowanymi w przewlekłej białaczce limfocytowej są: fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, chlorambucyl, bendamustyna, alemtuzumab. W rekomendacji NCCN 2014 wspomniano o doksorubicynie podawanej w schemacie RCHOP, jednak bez zaznaczenia, że chodzi o doksorubicynę liposomalną niepegylowaną.*

*Nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących zastosowania tej technologii lekowej u pacjentów z CLL.*

*Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w przewlekłej białaczce limfocytowej.*



## **Przedmiot wniosku**

### **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.

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 wnioskowanej technologii medycznej**

Doksorubicyna może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoizomeryazy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. Zgodnie z zapisami 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.

### **Alternatywne technologie medyczne**

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

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

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.

Zgodnie z informacją zamieszczoną w ChPL w badaniach klinicznych najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Myocet były nudności/ wymioty (73%), leukopenia

(70%), wyłysienie (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  $\geq 1/10$ ): 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. w ramach środków publicznych refundowane są obie przedmiotowe substancje czynne. Należy jednak zaznaczyć, że refundacja dotyczy innych wskazań niż przewlekła białaczka limfocytowa.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA lenalidomid i doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniu: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w latach 2012 - 2013 wpłynęły łącznie 2 wnioski dotyczące finansowania lenalidomidu i doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej i wydano łącznie 2 zgody na realizację tych świadczeń w ramach chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014 (rekomendacja ESMO 2011 została przytoczona ze względu na fakt, iż wytyczne z 2013 stanowią jej uzupełnienie). W polskiej rekomendacji znajdującej się na stronie Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTOK) nie ma informacji o zastosowaniu przedmiotowych technologii medycznych. W rekomendacji NCCN 2014 wspomniano o doksorubicynie podawanej w schemacie RCHOP jednak bez zaznaczenia że chodzi o doksorubicynę liposomalną niepegylowaną.

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

### **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 niepegylowana, lenalidomid we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-47/2013, 23 stycznia 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.