



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 99/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
doksorubicyny liposomalny niepegylowanej w rozpoznaniu  
zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 realizowanego w ramach  
„Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii  
niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalny niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu nie znajduje uzasadnienia w badaniach klinicznych, na co powołują się też eksperci. Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Również żadna z rekomendacji dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) lub drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34.8 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca.

Tryb zlecenia: art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyki płucne) określa się często wspólnym terminem rak płuca. Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych: dymu tytoniowego, azbestu oraz karcynogenów przemysłowych.

W praktyce klinicznej nie stosuje się podziału dotyczącego umiejscowienia zmian w obrębie płuca. W związku z powyższym do wskazania nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca



granice oskrzela i płuca odnoszą się odpowiednio wszystkie informacje dotyczące ogólnie pojęcia rak płuca.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Chlorowodorek doksorubicyny (Myocet) 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. Farmakokinetyka całkowitej doksorubicyny w osoczu u pacjentów otrzymujących Myocet wykazuje duży stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Ogólnie jednak stężenie całkowitej doksorubicyny w osoczu jest znacząco większe w przypadku stosowania produktu Myocet niż w przypadku stosowania konwencjonalnej doksorubicyny.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, stanowiska eksperckie uzyskane w trakcie prac nad tematem oraz dane dotyczące świadczeń finansowanych ze środków publicznych.

W piśmiennictwie brak jest danych dotyczących metod leczenia nowotworu złośliwego – zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca (C34.8 wg klasyfikacji ICD-10). Rodzaj leczenia zależy bowiem od typu histologicznego oraz stopnia zaawansowania choroby, nie zaś od lokalizacji nowotworu.

Ze względu na fakt stosowania w ramach chemioterapii niestandardowej (a więc wówczas gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu) oraz rodzaj wskazania (wskazanie określone lokalizacją guza – zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca, a nie typem histologicznym) niemożliwe jest jednoznaczne wskazanie komparatora dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu C34.8.

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

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych w zakresie wykorzystania NPLD w leczeniu nowotworów płuca i oskrzeli przeszukano bazy informacji medycznej PubMed, Embase i Cochrane Library. W strategiach wyszukiwania uwzględniono rodzaj interwencji oraz jednostkę chorobową (nie zawężając rozpoznania do zmian przekraczających granice oskrzela i płuca), nie zastosowano ograniczeń co do komparatorów, punktów końcowych ani rodzaju dowodów naukowych.

Nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Do najczęściej obserwowanych, poważnych działań niepożądanych w stopniu  $\geq 3$ , rejestrowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu wg ChPL produktu leczniczego Myocet należą: gorączka neutropeniczna, zakażenia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, anoreksja, nudności/wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej oraz biegunka.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ze względu na brak danych klinicznych (brak badań porównawczych dotyczących efektywności doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpatrywanym wskazaniu w porównaniu z aktywnym komparatorem) przeprowadzenie analizy ekonomicznej nie jest możliwe. Ponadto, biorąc pod uwagę niedookreślony charakter ocenianego wskazania (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca) oraz fakt, że w raku płuca sposób leczenia uzależniony jest ściśle od typu histologicznego nowotworu, niemożliwe jest nawet jednoznaczne wskazanie komparatora dla ocenianej substancji w omawianym rozpoznaniu. Należy podkreślić, że podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, zachodzących wówczas, gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu.

Obok braku danych dotyczących konsekwencji zdrowotnych, brak również danych pozwalających oszacować koszt stosowania ocenianej substancji. Wg danych NFZ, udostępnionych w piśmie z dnia 26 lutego 2014 r., znak NFZ/DGL/2014/073/0054/W/05489/TC, wartość jednej zgody udzielonej w 2013 r. na leczenie jednego pacjenta doksorubicyną liposomalną niepegylowaną we wskazaniu C34.8 wynosiła 10 701,6 zł; wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód to 240 mg, a więc wyliczana wartość

jednostki substancji czynnej ze zgód to 44,59 zł. Zastrzeżono przy tym, że struktura i architektura modułu zgód na chemioterapię niestandardową oraz komunikatu Kosztów Leczenia Pacjenta nie pozwala w jednoznaczny sposób na bezpośrednie powiązanie rzeczywistych kosztów poniesionych przez Płatnika w podziale na poszczególne substancje czynne w odniesieniu do nr PESEL, któremu udzielono świadczenia w zakresie chemioterapii niestandardowej, a co za tym idzie wyliczenia średniej ceny mg substancji czynnej. Dane przekazywane w rejestrze zgód na chemioterapię niestandardową nie zawierają ceny za 1 mg podanego leku i w związku z tym średnia cena za jednostkę substancji czynnej w chemioterapii niestandardowej musi być wielkością wyliczaną.

Brak jest danych odnośnie długości wnioskowanego leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia, czy pozycja „wartość zgód” jest wartością uśrednioną wynikającą z liczby cykli bez względu na długość ich trwania.

W ocenianym wskazaniu nie jest również znane dawkowanie rozpatrywanej substancji ani schemat jej podawania (eksperci kliniczni, do których zwrócono się z prośbą o opinię, nie wypowiedzieli się w tej materii, ponieważ uznają, że stosowanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu jest nieuzasadnione). We wskazaniu rejestracyjnym dokсорubicyna liposomalna niepegylowana stosowana jest w dawce 60–75 mg/m<sup>2</sup> p.c. dożylnie raz na trzy tygodnie, ale jest to dawka określona w przypadku skojarzonego leczenia dokсорubicyną z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m<sup>2</sup> p.c.

Obecnie dokсорubicyna liposomalna niepegylowana jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniu nowotwór złośliwy sutka, a także we wskazaniach pozarejestracyjnych: choroba Hodgkina, chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy), chłoniaki nieziarnicze rozlane, obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych pod warunkiem zachodzenia określonych istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo naczyniowych. Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (Dz.U.14.42), cena hurtowa brutto produktu leczniczego Myocet (dokсорubicyna liposomalna niepegylowana), proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. á 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor) (2 zest. á 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), kod EAN 5909990213559, wynosi 4 512,19 zł (45,12 zł za 1 mg bez RSS). Produkt leczniczy jest jedynym znajdującym się w grupie limitowej 1014.2 Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum) a więc cena hurtowa brutto jest tożsama z wysokością limitu finansowania.

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

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

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (Dz.U.14.42), dokсорubicyna liposomalna niepegylowana jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniu nowotwór złośliwy sutka, a także we wskazaniach pozarejestracyjnych: choroba Hodgkina, chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy), chłoniaki nieziarnicze rozlane, obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych pod warunkiem zachodzenia określonych istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo naczyniowych. Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie.

NPLD dla pacjentów z rozpoznaniem C34.8 jest natomiast finansowana wyłącznie w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W latach 2010 – 2013 (III kwartał) wydano łącznie jedną zgodę na leczenie dokсорubicyną liposomalną niepegylowaną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Koszt leczenia NPLD w tym wskazaniu wyniósł 10 701,60 PLN,

wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód to [REDAKTOWANE], a więc wyliczana wartość jednej jednostki substancji czynnej ze zgód to [REDAKTOWANE].

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

Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Również żadna z rekomendacji dotyczących leczenia NSCLC lub SCLC nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.

Część odnalezionych rekomendacji uwzględnia konwencjonalną doksorubicynę, głównie jako składową schematów terapeutycznych w leczeniu SCLC [w jednym spośród siedmiu dokumentów zawierających opis postępowania w nowotworach drobnokomórkowych (CCA 2013) DXR jest rekomendowana jako jedna ze składowych schematu CAV, wykorzystywanego w leczeniu II linii zaawansowanych postaci SCLC. Dodatkowo, cztery organizacje (PUO 2013, ESMO 2013\_2, NHMRC 2004, SIGN 2014) wymieniają DXR jako możliwą opcję terapeutyczną w zaawansowanych stadiach choroby. Substancja ta nie jest jednak uwzględniona w zalecanych opcjach terapeutycznych. Dwie z rekomendacji dotyczących leczenia SCLC nie zawierają odniesień do możliwości zastosowania DXR w omawianym typie histologicznym.]. Wytyczne sugerują jednak, że w aktualnej praktyce klinicznej coraz rzadziej stosuje się schematy oparte na antracyklinach.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy: Myocet) w rozpoznaniu C34.8.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko 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-431-3/2014, Doksorubicyna liposomalna niepegylowana we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca (C34.8), 19 marca 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: TEVA Pharma B.V.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane przekazane przez NFZ dotyczące wyciecznej wartości jednostki substancji czynnej stosowanej w chemioterapii niestandardowej dla leku podmiotu odpowiedzialnego: TEVA Pharma B.V.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** TEVA Pharma B.V.