



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 182/2018 z dnia 16 lipca 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Caelyx (doksorubicyna liposomalna) we wskazaniu: rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu (ICD10: C76.7)

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Caelyx (doksorubicyna liposomalna), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 2 mg/ml, we wskazaniu: rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu (ICD10: C76.7).*

#### Uzasadnienie

*Pismem z dnia 12.06.2018 r., znak PLD.46434.2923.2018.1.SK (data wpływu do AOTMiT 18.06.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Caelyx we wskazaniu: rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu (ICD10: C76.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zgodnie z informacją przekazaną przez Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, która przygotowała opinię do wniosku dotyczącego powyższego produktu leczniczego, zastosowanie produktu leczniczego Caelyx będzie stanowiło terapię ostatniej szansy.*

*Lek miałby być stosowany w rozpoznaniu: rak komórek łojowych powieki dolnej z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych i klatki piersiowej - w zleceniu Ministra Zdrowia nazwa wskazania brzmi: „rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu” po zabiegu chirurgicznym, radioterapii oraz chemioterapii.*

*Zdaniem Rady, jedynym uzasadnieniem do zastosowania doksorubicyny liposomalnej byłaby sytuacja, w której pacjent zareagowałby pozytywnie na doksorubicynę, ale wystąpiłaby kardiotoksyczność.*



### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak gruczołu łojowego (łac. sebaceous carcinoma) to rzadki, wysoce złośliwy nowotwór. Może pojawić się w każdej części ciała, w której występują gruczoły łojowe, jednak najczęściej dotyczy głowy i szyi, a zwłaszcza okolicy oczu. Jest to guz o wysokim stopniu złośliwości, ale powolnym wzroście. Rak gruczołu łojowego powieki często mylony jest ze zmianami zapalnymi, takimi jak gradówka czy zapalenie spojówek. Skutkuje to opóźnioną diagnozą oraz słabszymi rokowaniami.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskowane wskazanie, rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu (ICD10; C76.7), nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (ocenię zastosowanie leku byłoby zastosowaniem off-label).

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analitycy nie odnaleźli badań spełniających kryteria włączenia, w związku z tym ocena skuteczności pegylowanej doksorubicyny liposomalnej wśród pacjentów z rakiem gruczołu łojowego powieki górnej nie była możliwa

Ekspert, od którego Agencja otrzymała opinię w przedmiotowej sprawie zaznaczył, że wskazanie podane w zleceniu Ministra Zdrowia, w którym lek Caelyx mógłby być zastosowany „rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu” dotyczy pojedynczych przypadków, a rokowanie pacjentów jest niepomysłne. Ocenię zastosowanie leku jest wskazaniem pozarejestracyjnym, i leczenie przy jego użyciu „(...) będzie miało charakter eksperymentu medycznego”.

### Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej występowały zaburzenia krwi i układu limfatycznego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Informacje te pokrywają się z danymi dot. częstości występowania działań niepożądanych przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Caelyx.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (ocenię zastosowanie leku byłoby zastosowaniem off-label). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została więc jeszcze oceniona przez EMA.

### Konkurencyjność cenowa

Produkt leczniczy Caelyx jest refundowany w ramach grupy limitowej 1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum, w następujących wskazaniach:

- mięsak Kaposi'ego (C46 wraz z rozszerzeniami: C46.0-C46.3, C46.7-C46.9); nowotwór złośliwy sutka (C50 wraz z rozszerzeniami: C50.0-C50.9);
- nowotwór złośliwy jajnika (C56);

- szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (C90 wraz z rozszerzeniami: C90.0C90.2) (oceniłoby zastosowanie leku byłoby zastosowaniem off-label).

Doksorubicyna konwencjonalna, jak i w postaci liposomalnej niepegylowanej nie stanowią technologii alternatywnej względem doksorubicyny pegylowanej.

#### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Do oszacowania całkowitych kosztów płatnika na finansowanie terapii produktem leczniczym Caelyx u pacjentów z rakiem z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu, wykorzystano opinię eksperta - płk. prof. dr. hab. n. med. Marka Rękaśa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki, który wskazał, że rakiem z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu może być dotkniętych od 2 do 5 pacjentów rocznie. Przyjmując podejście konserwatywne oszacowano koszty leczenia maksymalnej wielkości populacji wskazanej przez eksperta, tj. 5 pacjentów.

Koszt 3-miesięcznej terapii (4 cykle) 5 pacjentów może wynieść ok. ██████████ zł, natomiast roczny koszt – ok. ██████████ zł, co stanowi ok. ██████ średniej wartości refundacji produktu leczniczego Caelyx z lat 2015-2017.

Koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu.

#### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Biorąc pod uwagę fakt, że rak gruczołu łojowego należy do rzadko występujących nowotworów, większość dostępnych zaleceń terapeutycznych opiera się na opisach przypadków oraz pracach poglądowych. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 amerykańską rekomendację kliniczną (American Academy of Ophthalmology z 2001 r.), która odnosi się do leczenia raka z gruczołów łojowych powieki górnej. Nie odnaleziono informacji odnośnie zaleceń wśród pacjentów z rakiem gruczołu łojowego powieki w stadium rozsiewu. Zgodnie z rekomendacją, zalecaną terapią I rzutu jest chirurgia mikrograficzna metodą Mohsa lub wycięcie z wspomagającą krioterapią. W przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego lub braku zgody pacjenta na zabieg, stosuje się radioterapię. Należy jednak podkreślić, że rekomendacje te oparte są na przeglądzie publikacji opublikowanych w latach 1966-1999, co jest ich istotnym ograniczeniem, biorąc pod uwagę datę dopuszczenia do obrotu doksorubicyny liposomalnej. Na stronie American Academy of Ophthalmology odnaleziono

również pracę poglądową (opublikowaną w 2013 r.) odnoszącą się do sposobów terapii wśród pacjentów z ocenianym wskazaniem, w tym z przerzutami. Zgodnie z treścią publikacji w przypadku wystąpienia przerzutów wskazuje się na możliwość zastosowania chemioterapii systemowej nadzorowanej przez lekarza onkologa. W publikacji wskazano także na możliwość zastosowania terapii wspomagającej w postaci mitomycyny C w przypadku pagetoidalnego nacieku spojówki (Ling 2013). Źródło: <https://www.aaopt.org/eyenet/article/diagnosis-management-of-sebaceous-carcinoma-of-eye> [data dostępu: 25 czerwca 2018 r.]

*Caelyx (doksorubicyna liposomalna) OT.422.19.2018*

*Nie odnaleziono bardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej obejmujących postępowania we wnioskowanym wskazaniu.*

#### Główne argumenty decyzji

*Wnioskowane wskazanie, rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu, nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (oceniane wskazanie leku byłoby zastosowaniem off-label). Zdaniem ekspertów ma charakter eksperymentu medycznego.*

*Dodatkowo nie spełnia definicji RDTL zgodnie z Art 47d: „W przypadku uzasadnionej i wynikającej ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej potrzeby zastosowania u świadczeniobiorcy leku ...”*

*Wobec powyższych faktów Rada uznaje jak na wstępie.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.19.2018, „Caelyx (doksorubicyna liposomalna) we wskazaniu: rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu (ICD10: C76.7)”, data ukończenia: 11.07.2018.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen Cilag International NV).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Janssen Cilag International NV o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 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 i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Janssen Cilag International NV