



## Opinia nr 28/2018

z dnia 18 lipca 2018 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Caelyx (doksorubicyna liposomalna) we wskazaniu: rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu (ICD-10: C76.7)

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych doksorubicyny liposomalnej we wnioskowanym wskazaniu. Negatywna opinia jest związana z brakiem dostępnych dowodów naukowych wskazujących na skuteczność wnioskowanej technologii lekowej we wskazaniu rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu.

W toku analizy klinicznej nie odnaleziono badań, które wskazują na skuteczność oraz oceniają bezpieczeństwo stosowania doksorubicyny liposomalnej we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono opisy kilku przypadków zastosowania doksorubicyny, natomiast nie zawierają one pełnego obrazu skutków terapeutycznych. Nie wskazują również, czy dotyczyły one substancji czynnej, w tej samej formie, co zawarta w produkcie leczniczym Caelyx.

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych ani rekomendacji refundacyjnych w odniesieniu do stosowania doksorubicyny liposomalnej we wnioskowanym wskazaniu. Jedyne wytyczne odnoszące się do raka komórek łojowych powieki górnej (American Academy of Ophthalmology z 2001 r.) nie dotyczą stadium rozsiewu oraz nie wskazują na powyższą technologię lekową.



## **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Caelyx (doksorubicyna liposomalna) we wskazaniu: rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu (ICD10: C76.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

## **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Rak gruczołu łojowego (łac. sebaceous carcinoma) występuje rzadko, ale ma wysoki potencjał złośliwości. Może pojawić się w każdej części ciała, natomiast najczęściej jest obserwowany w okolicach głowy i szyi, zwłaszcza oka. W większości przypadków wywodzi się z gruczołów Meiboma w górnej powiece oraz z gruczołów Zeisa. Wczesna diagnoza jest utrudniona ze względu na niespecyficzny obraz kliniczny, który jest często mylony ze zmianami zapalnymi, co skutkuje opóźnionym wprowadzeniem odpowiedniej terapii i jednocześnie gorszym rokowaniem. Wczesna terapia jest istotna, ze względu na duży potencjał guza do rozprzestrzeniania się lokalnymi węzłami chłonnymi.

Nowotwór prezentuje się jako bezbolesny, okrągły guzek, który najczęściej ulokowany jest na górnej powiece. Charakteryzuje się żółtawym zabarwieniem widocznym w obrębie guza, które jest wynikiem obecności złogów lipidowych w komórkach nowotworowych. Często zdarza się, że nowotwór ma charakter wielogniskowy. W typowych przypadkach powoduje zatarcie się granic ujęć gruczołów Meiboma, zniszczenie mieszków włosowych rzęs lub utratę rzęs.

Rak gruczołu łojowego jest czwartym pod względem częstości występowania nowotworem skóry (po raku podstawnokomórkowym, kolczystokomórkowym oraz czerniaku). Należy on do rzadko występujących nowotworów skóry, wśród nowotworów powiek stanowi on 1,5-5%, a około 75% wszystkich przypadków raka gruczołu łojowego występuje w okolicy oczu. Szacowana częstość występowania choroby to około 1-2 pacjentów na 1 mln, każdego roku. Odsetek pacjentów z rozpoznaną chorobą i przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych wynosi 23%.

Rokowanie jest niepomyślne przy długo rosnących guzach, których średnica przekracza 10 mm. 5-letnie przeżycie w populacji amerykańskiej wynosi 78%. Ogólna śmiertelność wynosi 22%.

## **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z jedyną odnaną rekomendacją American Academy of Ophthalmology z 2001 r. (opartą na przeglądzie doniesień opublikowanych w latach 1966 -1999), zalecaną terapią I rzutu w leczeniu raka gruczołów łojowych powieki górnej jest chirurgia lub wycięcie z wspomagającą krioterapią, ewentualnie radioterapia. Należy jednak podkreślić, że powyższa rekomendacja nie dotyczyła stadium rozsiewu (co wskazano w zleceniu MZ).

Dodatkowo, na stronie American Academy of Ophthalmology odnaleziono pracę pogładową (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. W publikacji wskazano także na możliwość zastosowania terapii wspomagającej w postaci mitomycyny C w przypadku pagetoidalnego nacieku spojówki.

W przesłanych opiniach ekspertów nie wskazano terapii, która nie jest obecnie finansowana przez płatnika publicznego i którą można byłoby uznać jako terapię alternatywną do ocenianej.

Dane dotyczące farmakologicznej terapii raka z komórek gruczołowych powieki ograniczone są do opisów przypadków. Wynika z nich, że stosowane są zabiegi chirurgiczne, radioterapia oraz schematy chemioterapeutyczne właściwe dla terapii nowotworów głowy i szyi – 5-fluorouracyl i cisplatyna/karboplatyna.

Mając na uwadze powyższe, jak również charakter zlecenia MZ (zastosowanie terapii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych), za technologię alternatywną uznano najlepszą terapię wspomagającą BSC (ang. best supportive care).

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Caelyx zawiera pegylowaną doksorubicynę liposomalną i jest podawany w formie roztworu do infuzji.

Chlorowodorek doksorubicyny to cytotoksyczny antybiotyk antracyklinowy otrzymywany ze *Streptomyces peucetius var. caesius*. 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.

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Caelyx obejmują:

- monoterapię raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego;
- leczenie zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem;
- leczenie pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują;
- leczenie mięsaka Kaposiego (ang. KS) w przebiegu AIDS (zespół nabytego niedoboru odporności ang. acquired immunodeficiency syndrome) u pacjentów z małą liczbą CD4 (<200 limfocytów CD4/mm<sup>3</sup>) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych;
- leczenie u pacjentów z AIDS-KS w chemioterapii pierwszego lub drugiego rzutu, gdy pomimo wcześniej stosowanej chemioterapii skojarzonej złożonej z co najmniej dwóch spośród następujących leków: alkaloidów barwinka, bleomycyny i standardowej postaci farmaceutycznej doksorubicyny (lub innej antracykliny) obserwowano postęp choroby lub brak tolerancji.

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

### Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, odnaleziono jedynie informacje o przypadkach pacjentów z rakiem gruczolu łojowego powieki, u których zastosowano doksorubicynę:

- Misra 2013, Jung 2013, Koyama 1994, Paschal 1985;

W żadnym z ww. przypadków nie było możliwe ustalenie rodzaju stosowanej doksorubicyny, ani jaki był wynik leczenia. Z uwagi na fakt, że rejestracja leku Caelyx nastąpiła w 1995 r. w Stanach Zjednoczonych (pod nazwą Doxil) oraz w 1996 r. w EMA, tj. po dacie publikacji artykułów Koyama 1994 i Paschal 1985 można przypuszczać, że pacjenci w tych publikacjach nie byli leczeni pegylowaną doksorubicyną liposomalną. Dodatkowo nie ma pewności, czy w opisach przypadków Misra 2013 oraz Paschal 1985, u pacjentów występował rak gruczolu łojowego powieki w stadium rozsiania.

### Skuteczność kliniczna

Odnalezione badania nie umożliwiają ocenę skuteczności stosowania doksorubicyny we wskazaniu rak gruczołu łojowego powieki.

### Bezpieczeństwo

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Caelyx, działaniami niepożądanymi występującymi podczas stosowania doksorubicyny liposomalnej:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ), są: zaczerwienienie, obrzęk i owrzodzenia dłoni i podeszw; bóle i owrzodzenia ust lub gardła, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała; zmniejszenie liczby białych krwinek; niedokrwistość; ogólne uczucie zmęczenia, osłabienie, uczucie mrowienia i kłucia lub ból dłoni i stóp; utrata włosów.
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), są: bóle brzucha; pleśniawki (grzybicze zakażenie ust), owrzodzenia w nosie, krwawienia z nosa, opryszczka i zapalenie języka; wartości wyników badań laboratoryjnych czynności wątroby mogą ulec zarówno zwiększeniu jak i zmniejszeniu podczas stosowania leku Caelyx; senność, zawroty głowy, omdlenia, bóle kości, ból piersi, nieprawidłowe napięcie mięśni, bóle mięśni, kurcze lub obrzmienie nóg, uogólnione obrzęki, zapalenie siatkówki (struktury oka reagującej na światło), zwiększone wytwarzanie łoż, niewyraźne widzenie, uczucie mrowienia lub ból dłoni i stóp; zapalenie mieszków włosowych, łuskowata skóra, zapalenie skóry lub wysypka, zaburzenia pigmentacji (koloru) skóry i choroby paznokci; dolegliwości ze strony serca, nieregularna praca serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych; gorączka, podwyższona temperatura lub jakiegokolwiek inne objawy zakażenia, które mogą być związane z chorobą; zaburzenia oddychania, tj. trudności w oddychaniu lub kaszel, które mogą być spowodowane zakażeniami związanymi z chorobą; odwodnienie, znaczna utrata masy ciała i zanik mięśni, małe stężenie wapnia, magnezu, potasu lub sodu we krwi, duże stężenie potasu we krwi; zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, trudności w przełykaniu, suchość w ustach, oddawanie gazów, zapalenie dziąseł, zmiana odczuwania smaku; zapalenie pochwy; ból podczas oddawania moczu; jeśli wcześniej występowały objawy skórne, ból, zaczerwienienie i suchość skóry podczas radioterapii, mogą one również pojawić się podczas leczenia lekiem Caelyx; bóle stawów, osłabione lub nieprawidłowe odczuwanie bodźców, zapalenie rogówki, zaczerwienienie oczu, zaczerwienienie moszny – mogą wystąpić podczas jednoczesnego stosowania leku Caelyx i bortezomibu.

Podczas terapii produktem leczniczym Caelyx zaleca się, aby pacjenci byli rutynowo poddawani częstym badaniom elektrokardiografii (EKG) lub echokardiograficznemu (UKG) pomiarowi frakcji wyrzutowej lewej komory serca lub angiografii metodą wielobramkową ze względu na kardi toksyczność leku. Metody te muszą być stosowane rutynowo przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Caelyx i powtarzane okresowo podczas leczenia.

Na stronie internetowej *VigiAccess* Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych po zastosowaniu doksorubicyny liposomalnej. Najczęściej odnotowywane działania niepożądane to: zaburzenia krwi i układu limfatycznego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Powyższe dane pokrywają się z tymi pochodzącymi z ChPL Caelyx.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB), Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) i Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA).

### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających zastosowanie BSC w analizowanym wskazaniu, w związku z czym odniesiono się do rokowania pacjentów w stanie zbliżonym do ocenianego.

W publikacji Shields 2004, opisano serię przypadków, obejmującą 60 włączanych kolejno pacjentów z rakiem gruczołu łojowego powieki. Klinicznie potwierdzone przerzuty stwierdzono u 5 osób (8%). Proponuję dodać: Zgon nastąpił w 4 przypadkach w okresie od 15 do 47 mies. po rozpoczęciu obserwacji w stanie przerzutów regionalnych, w tym w 3 z powodu rozległych przerzutów.

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

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

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z Ministerstwa Zdrowia urzędowa cena zbytu jednego opakowania leku (1 fiol. po 10 ml, 2mg/ml) wynosi ██████ zł, natomiast cena hurtowa brutto wynosi ██████ zł.

Koszt 3-miesięcznej terapii (4 cykle) dla jednego pacjenta, przy uwzględnieniu ceny hurtowej brutto wynosiłby ██████ zł, natomiast roczny koszt ██████ zł.

Uwzględniając możliwe różnice w dawkowaniu oszacowano, że koszt 3-miesięcznej terapii (4 cykle) dla 1 pacjenta może wynieść od ok. ██████ zł do ok. ██████ zł, natomiast roczne koszty mogą wynieść od ok. ██████ zł do ok. ██████ zł.

Cena zbytu netto analizowanego produktu leczniczego przedstawiona w zleceniu jest ██████ od ceny widniejącej na aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, jednakże jest ██████ do ceny obliczonej na podstawie danych z komunikatów Departamentu Gospodarki Lekowej za lata 2015 – 2017.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia produkt leczniczy Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml jest aktualnie finansowany ze środków publicznych lecz w innych wskazaniach.

### *Ograniczenia analizy*

Z uwagi na dawkowanie zależne od powierzchni ciała pacjenta (50 mg/m<sup>2</sup>) przedstawione powyżej obliczenia dot. kosztu terapii mają charakter przybliżony.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Na podstawie opinii eksperta oszacowano, że pacjentów z rozpoznaniem wnioskowanego wskazania w Polsce, może być od 2 do 5 rocznie.

Uwzględniając cenę hurtową brutto, koszt refundacji 3-miesięcznej terapii (4 cykle) dla 5 pacjentów wynosiłby około ██████ zł, natomiast roczny około ██████ zł

### *Ograniczenia analizy*

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się różnić, w zależności od dawki (powierzchni ciała poszczególnych pacjentów) oraz rzeczywistej liczby pacjentów z rakiem z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu.

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

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych oraz refundacyjnych odnośnie zastosowania doksorubicyny liposomalnej we wnioskowanym wskazaniu.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.06.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2923.2018.1.SK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Caelyx, doksorubicyna liposomalna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka a 2mg/ml we wskazaniu: rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu (ICD-10: C76.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinii 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)