



Rekomendacja nr 138/2014

z dnia 26 maja 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C81.9 i C83.9, 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 pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) i C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) i C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Dostępne dane naukowe w postaci jednoramiennych badań i opisów przypadków nie uzasadniają stosowania tej terapii w rozpatrywanych wskazaniach.

Nieliczne z odnalezionych rekomendacji klinicznych wymieniają stosowanie doksorubicyny w leczeniu chłoniaka Hodgkina, nie wskazując przy tym czy stosowana powinna być doksorubicyna konwencjonalna, liposomalna pegylowana czy liposomalna niepegylowana.

W odniesieniu do terapii chłoniaków nieziarnicznych rozlanych doksorubicyna rekomendowana jest w ramach złożonych schematów chemioterapii. Rekomendacje nie precyzują rodzaju stosowanej doksorubicyny, jedynie w jednym przypadku (ESMO 2012) pojawia się wzmianka o substytucji doksorubicyny etopozydem lub doksorubicyną liposomalną (bez wskazania czy dotyczy pegylowanej) u pacjentów po 80 r.ż, z dysfunkcją serca.

Brak wiarygodnych dowodów naukowych uniemożliwia przeprowadzenie analizy ekonomicznej i wskazania inkrementalnego kosztu za dodatkowy LYG lub QALY.



Terapia obejmująca zastosowanie dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej zamiast dokсорubicyny konwencjonalnej może wiązać się ze zwiększeniem kosztów o ok. 4965,24 PLN (3340,10 PLN - 8179,15 PLN) w horyzoncie czasowym równym 1. dniu terapii.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C81.9 i C83.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Chłoniak Hodgkina jest chorobą nowotworową węzłów chłonnych. U ponad 80% pacjentów umiejscawia się powyżej przepony. Objawy ogólne występują u około 30% chorych. Choroba ta została podzielona na dwie jednostki podkliniczne: postać guzkową z przewagą limfocytów i postać klasyczną, obejmującą typ włóknienia guzkowy, mieszanokomórkowy, z dużą ilością limfocytów bądź ich zanikiem.

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoxyczności (NK). Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, NHL są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną produktu Caelyx jest chlorowoderek dokсорubicyny, cytotoxyczny antybiotyk antracyklinowy otrzymywany z *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Dokładny mechanizm przeciwnowotworowego działania dokсорubicyny nie jest znany. Ogólnie uważa się, że zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białka jest odpowiedzialne za większość efektów cytotoxycznych. Jest to prawdopodobnie wynik wstawienia antracykliny między sąsiednie pary zasad w podwójnej helisie DNA, co uniemożliwia jej rozwinięcie konieczne do replikacji.

Dokсорubicyna liposomalna pegylowana ma postać farmaceutyczną koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawierający 2 mg chlorowodoru dokсорubicyny w pegylowanych liposomach (ChPL Caelyx),.

Alternatywna technologia medyczna

W przedmiotowych wskazaniach za główny komparator dla dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej uznano dokсорubicynę konwencjonalną.

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów, oceniających skuteczność kliniczną dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w populacjach zgodnych z wnioskowanymi.

Odnaleziono jedno badanie Batlett 2007 oceniające skuteczność dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w schemacie z gemcytabiną i winorelbina w chorobie Hodgkina (kod ICD-10: C81.9). Schemat leczenia stanowił terapię ostatniej szansy u pacjentów z chorobą nawrotową.

Publikacja Batlett 2007 stanowi opis niekomparatywnego badania I/II fazy CALGB 59804, do którego włączono 91 pacjentów, z których 40 otrzymało wcześniej autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych, po którym zaobserwowano nawrót choroby Hodgkina, pozostałych 51 pacjentów leczonych było wcześniej chemioterapią (79% jednokrotne leczenie, 17% dwukrotne leczenie,

4% trzykrotne leczenie), w skład której nie wchodził żaden z badanych leków (gemcytabiną, winorelbina, doksorubicyna liposomalna pegylovana - GVD). Mediana wieku pacjentów w chwili włączenia do badania wyniosła 33 lata. Terapię stosowano w dniach 1-8, 21 dniowego cyklu leczenia.

Odpowiedź na leczenie w badaniu uzyskało 70% chorych (95% CI: 59,8-79,7; całkowita odpowiedź 19%, częściowa odpowiedź 51%), wyższą skuteczność terapii uzyskano w subpopulacji pacjentów po wcześniejszym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. 4-letnie przeżycie całkowite uzyskało 70% (95%CI: 0,49-0,84) w subpopulacji pacjentów po przeszczepieniu oraz 34% (95%CI: 0,17-0,52) w subpopulacji pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią.

Do przeglądu systematycznego dotyczącego wskazania - rozlany chłoniak niezairniczy, nie oklreslony (kod ICD-10: C83.9) włączono ostatecznie 7 publikacji w tym: 1 przegląd systematyczny, 5 jednoramiennych badań prospektywnych oraz jedną analizę retrospektywną.

Odnaleziono przegląd systematyczny Sharpe 2002 dotyczący zastosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w schorzeniach hematologicznych. Przegląd odnosi się m.in. do zastosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w chłoniakach nie-Hodgkina, do których zaliczany jest rozlany chłoniak niezairniczy. Do przeglądu włączono badania jednoramiennie przeprowadzone w niewielkich grupach chorych.

Doksorubicyna liposomalna pegylovana stosowana może być w zastępstwie klasycznej doksorubicyny w połączeniu z cyklofosfamidem, winkrystyną oraz metyloprednizonem (CHOP). Doksorubicyna liposomalna pegylovana w dawce 20 mg/m² wykazała skuteczność w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku (77-81 lat) z agresywną postacią chłoniaków nie-Hodgkina. Odpowiedź na leczenie trwającą, co najmniej 6 miesięcy osiągnięto u wszystkich 8 pacjentów w badaniu Tsavaris 1999. W dwóch pozostałych publikacjach włączonych do przeglądu doksorubicynę liposomalną pegylowaną stosowano w dawce 20-40 mg/m². U 4 z 5 pacjentów badania Tulpule 1998 oraz u 5 z 6 pacjentów badania Wollina 2000 z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie.

Odnaleziono 5 jednoramiennych badań prospektywnych I/II fazy oceniających skuteczność doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w schematach złożonych.

Publikacja Levine 2013 stanowi opis wielośrodowego badania oceniającego skuteczność schematu: doksorubicyna liposomalna pegylovana + rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon. Do badania włączono 40 pacjentów zarażonych HIV z chłoniakiem rozlanym wielkokomórkowym. Mediana otrzymanych cykli leczenia wyniosła 6 (zakres: 1 – 8). Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 19 pacjentów (47,5%, 95% CI: 31,5%-63,9%), u kolejnych 8 pacjentów uzyskano częściową odpowiedź na leczenie (20%). U 13 pacjentów nie uzyskano odpowiedzi na leczenie (32,5%). Jednoroczne przeżycie uzyskano u 70,3% pacjentów (95% CI: 52,8-82,3%), a dwuletnie przeżycie u 61,6% pacjentów (95% CI: 43,9-75,2%). Jednoroczne przeżycie wolne od progresji choroby uzyskano u 60,6% (95% CI: 43,4-74,1%) a dwuletnie przeżycie wolne od progresji uzyskano u 52,1% chorych (95% CI: 35,1-66,6%).

Publikacja Pulini 2008 stanowi badanie skuteczności doksorubicyny liposomalnej pegylowanej stosowanej w monoterapii, do badania włączono 5 pacjentów z chłoniakiem rozlanym wielkokomórkowym. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź w krótkim okresie czasu (mediana 3 miesiące). Dwóch pacjentów doświadczyło nawrotu choroby, z których jeden zmarł w wyniku progresji choroby.

Publikacja Zaja 2006 stanowi opis jednoramiennego badania prospektywnego II fazy, w którym oceniano skuteczność schematu chemioterapii rytuksymab-CHOP w oparciu o doksorubicynę liposomalną pegylowaną. Do badania włączono pacjentów w podeszłym wieku (mediana 69 lat; zakres 60-75 lat) z chłoniakiem rozlanym wielkokomórkowym. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 76% pacjentów, w tym u 59% pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie. Szacowane dwuletnie przeżycie wyniosło 68,5%.

Publikacja Martino 2002 stanowi opis wyników prospektywnego badania oceniającego skuteczność schematu chemioterapii opartego o doksorubicynę liposomalną pegylowaną w leczeniu chłoniaka

rozlanego wielkokomórkowego u pacjentów powyżej 60 roku życia. Do badania włączono 33 pacjentów, których mediana wieku wyniosła 74 lata. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 64% pacjentów (u 49% całkowitą odpowiedź i u 15% częściową odpowiedź). Szacowany współczynnik przeżycia jednorocznego wyniósł 55% (95% CI: 38-72%).

Publikacja Aviles 2002 stanowi opis badania prospektywnego, do którego włączono 20 wcześniej nieleczonych pacjentów z diagnozą chłoniaka rozlanego wielkokomórkowego. Doksorubicyna liposomalna pegylowana podawana była w schemacie z cyklofosfamidem, winkrystyną, prednizonem oraz bleomycyną. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 17 pacjentów (85%). W medianie czasu obserwacji, która wyniosła 18,1 miesiący, nie zaobserwowano nawrotu choroby u jakiegokolwiek pacjenta.

Odnaleziono również jedną publikację Schmitt 2012 stanowiącą opis analizy retrospektywnej skuteczności doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu chłoniaków nie-Hodgkina u pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowych. Do analizy włączono 21 pacjentów, z których 18 spełniało kryteria włączenia do niniejszego raportu (15 pacjentów z chłoniakiem rozlanym wielkokomórkowym i 3 pacjentów z chłoniakiem z małych wpuklonych komórek). Odpowiedź na leczenie analizowano u 20 pacjentów. Całkowitą remisję uzyskano u 8 pacjentów (40%), a częściową remisję u 9 pacjentów (45%). Dwuletnie przeżycie całkowite uzyskało 58% pacjentów.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniach dotyczących zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej u pacjentów z guzami litymi wykazano, iż charakteryzują się ona niższą kardiotoxycnością w porównaniu z doksorubicyną konwencjonalną. Kardiotoxycność zdefiniowano, jako zmniejszenie wyjściowej wartości spoczynkowej frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. LVEF) o 20 punktów lub więcej, jeśli była w granicach normy, lub jej zmniejszenie o 10 punktów lub więcej, jeśli była poniżej normy. W podstawowym badaniu III fazy wobec doksorubicyny, 58 spośród 509 (11,4%) losowo przydzielonych pacjentów (10 leczonych produktem Caelyx w dawce 50 mg/m² pc., co 4 tygodnie wobec 48 leczonych doksorubicyną w dawce 60 mg/m² pc., co 3 tygodnie) spełniło zdefiniowane w protokole badania kryteria kardiotoxycności w czasie leczenia i(lub) w okresie obserwacji. Żaden z 10 pacjentów otrzymujących produkt Caelyx, który spełnił kryterium kardiotoxycności LVEF, nie miał objawów zastoinowej niewydolności serca. Natomiast u 10 spośród 48 pacjentów otrzymujących doksorubicynę, którzy spełnili kryterium kardiotoxycności LVEF, rozwinęły się także objawy zastoinowej niewydolności serca.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych zalicza się: mielotoksyčność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w populacji zgodnej z wnioskową. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o doksorubicynę liposomalną pegylowaną u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) lub C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony). Zgodnie

z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz wnioskowaniem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej za najbardziej odpowiedni komparator dla dokсорubicyny liposomalnej pegyłowanej uznano chemioterapię opartą o dokсорubicynę konwencjonalną. Horyzont czasowy ustalono na 1 dzień trwania terapii. Uzasadnieniem takiego wyboru jest różna długość trwania terapii ze względu zarówno na czas trwania cyklu terapii dla porównywanych interwencji, jak również różną liczbę cykli, którym poddawani są poszczególni pacjenci.

Zastosowanie dokсорubicyny liposomalnej pegyłowanej zamiast dokсорubicyny konwencjonalnej może wiązać się ze zwiększeniem kosztów o ok. 4965,24 PLN (3340,10 PLN - 8179,15 PLN) w horyzoncie czasowym równym 1 dniu terapii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Należy mieć na uwadze, iż z powodu trudności w określeniu dawkowania i czasu trwania terapii niniejsze dane mają charakter orientacyjny i nie stanowią wyników inkrementalnych. Roczne koszty stosowania dokсорubicyny liposomalnej pegyłowanej mogą wynosić od ok 27 tyś PLN (koszt 1 cyklu terapii) do ok. 883 mln PLN w przypadku pacjentów z rozpoznaniem choroby Hodgkina oraz od ok. 27 tyś PLN do ponad 1 mld PLN w przypadku chłoniaka nieziarniczego rozlanego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, w tym jedne polskie, odnoszących się do terapii chłoniaków nieziarnicznych rozlanych (PUO 2013 (Polska Unia Onkologii), NCCN 2013 (National Comprehensive Cancer Network), NCI 2013 (National Cancer Institute), AHS 2013 (Alberta Health Services), ESMO 2012 (European Society for Medical Oncology)). W polskich wytycznych PUO 2013 (Polska Unia Onkologii) dokсорubicyna rekomendowana jest w ramach złożonych schematów chemioterapii. Rekomendacje nie precyzują rodzaju stosowanej dokсорubicyny. Pozostałe rekomendacje również zalecają stosowanie dokсорubicyny w złożonych schematach chemioterapii. Wytyczne europejskie ESMO 2012 (European Society for Medical Oncology) oraz amerykańskie NCCN 2013 (National Comprehensive Cancer Network) zalecają substytucję konwencjonalnej dokсорubicyny, dokсорubicyną liposomalną (bez rozróżnienia na dokсорubicynę liposomalną pegyłowaną lub niepegyłowaną) u pacjentów z zaburzeniami serca.

Odnaleziono łącznie 11 rekomendacji klinicznych w tym jedne polskie, dotyczących postępowania w leczeniu chłoniaka Hodgkina (PUO 2013 (Polska Unia Onkologii), NCI 2013 (National Cancer Institute 2013r.), BCSH, BSBMT 2013 (British Committee for Standards in Haematology, British Society of Blood and Marrow Transplantation, British Society for Haematology), NCCN 2013 (National Comprehensive Cancer Network), NGC 2012 (National Guideline Clearinghouse), Cochrane 2010 (Cochrane Haematological Malignancies Group), Brusamolino 2009 (Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, Italian Group of Bone Marrow Transplantation), ESMO 2009 (European Society for Medical Oncology), NHMRC 2005 (Australian Government. National Health and Medical Research Council), GHSG 2005 (German Hodgkin Study Group)).

Tylko trzy z rekomendacji odnoszą się do stosowania dokсорubicyny (PUO 2013; BCSH, BSBMT 2013; NCCN 2013). Dokсорubicyna zalecana jest do stosowania w chemioterapii pacjentów z chorobą oporna na leczenie lub u pacjentów z nawrotem choroby. Wytyczne nie odnoszą się do rodzaju stosowanej dokсорubicyny. Wytyczne brytyjskie (BSCH, BSBMT 2013) zalecają stosowanie schematu gemcytabina-winorelbina-dokсорubicyna liposomalna pegyłowana, bez wskazania na konkretną linię leczenia. Wytyczne NCCN 2013 z kolei rekomendują stosowanie schematu leczenia Stanford V, który oparty jest m.in. o dokсорubicynę (dokсорubicyna + analog cyklofosfamidu + winblastyna +

winkrystyna + bleomycyną + etopozyd + prednizon). Wytyczne nie odnoszą się do rodzaju stosowanej doksorubicyny.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów dotyczących rekomendacji refundacyjnych w rozpatrywanych wskazaniach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 14.04.2014r. (znak: MZ-PLA-460-19199-104/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) oraz C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony) 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 160/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81.9, C83.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 160/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81.9, C83.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr: AOTM-RK-431-18/2014. Doksorubicyna liposomalna pegylowana, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81.9 i C83.9 Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Maj 2014