



Rekomendacja nr 110/2014

z dnia 28 kwietnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10 C34.9 i C49.2, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C34.9 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone) oraz C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie wnioskowanej technologii nie jest zasadne, z uwagi na brak dowodów naukowych dla skuteczności klinicznej stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C34.9 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone) oraz C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem). Nie odnaleziono także wytycznych praktyki klinicznej i rekomendacji refundacyjnych, które bezpośrednio odnoszą się do zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianych wskazaniach.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C34.9 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone) oraz C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem), na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

ICD-10: C34.9 – nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco, nieokreślone



Terminem rak płuca określa się często raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyki płucne). Typ nieokreślony dotyczy przy tym przypadku gdy rozpoznanie nie określa dokładnie pochodzenia tkankowego nowotworu.

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.

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.

Rak płuca jest najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów w Polsce - w 2011 r. zarejestrowano 22 216 zgonów, w tym 6 255 u kobiet i 15 961 u mężczyzn (standaryzowane współczynniki, odpowiednio, 16,2 i 54,1).

Nie odnaleziono odrębnych informacji na temat metod leczenia typów nieokreślonych raka płuca. Leczenie i rokowanie ustala się na podstawie typu histologicznego, stadium zaawansowania i sprawności chorego. Podstawą leczenia pacjentów z rakiem nie drobnokomórkowym płuca (NSCLC, ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*) jest możliwie szybka resekcja guza; radioterapia i chemioterapia są metodami wykorzystywanymi częściej w zaawansowanych stadiach choroby. Z kolei w terapii raka drobnokomórkowego płuca (SCLC, ang. *Small Cell Lung Cancer*) podstawą leczenia jest chemioterapia. Najczęściej stosowaną i rekomendowaną grupą leków, zarówno w NSCLC jak i SCLC, są związki platyny podawane najczęściej w skojarzeniu z innymi substancjami (zwykle etopozyd).

ICD-10: C49.2 - nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej kończyny dolnej łącznie z biodrem

Grupa C49 wg klasyfikacji ICD-10 uwzględnia nowotwory złośliwe tkanek miękkich wywodzących się z tkanki łącznej, z uwzględnieniem nowotworów złośliwych: naczyń krwionośnych; kaletki maziowej; tkanki chrzęstnej; powięzi; tkanki tłuszczowej; więzadła, z wyjątkiem więzadeł macicy; naczyń limfatycznych; mięśni; mazi stawowej; ścięgien.

W powyższej grupie C49 mieści się m.in. grupa nowotworów złośliwych C49.2, tj. nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej kończyny dolnej łącznie z biodrem.

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięsaki tkanek miękkich, MTM) wywodzą się z komórek mezodermy, obdarzonych znacznym potencjałem wielokierunkowego różnicowania się i tworzenia rozmaitych tkanek: łącznej, chrzęstnej, kostnej, mięśni gładkich i poprzecznie-prążkowanych, błony maziowej, śródbłonna naczyniowego i opłucnej. Mięsaki stanowią heterogenną grupę pod względem histogenetycznym, ponieważ mogą rozwijać się na każdym etapie różnicowania tych komórek (od prymitywnych, niezróżnicowanych do wysokodojrzałych, o niskim stopniu złośliwości). Mogą pojawiać się w każdym miejscu anatomicznym – ponad 50% mięsaków występuje na kończynach.

Mięsaki w populacji występują rzadko, stanowią mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych, aczkolwiek stanowią bezpośrednie zagrożenie zdrowia.

Podstawą leczenia MTM jest zapewnienie kontroli miejscowej nowotworu, co można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego oraz – w przypadku przerzutów – radykalne chirurgiczne usunięcie przerzutów. Chemioterapia u chorych na większość typów MTM powinna być przeprowadzana tylko w ramach badań klinicznych, a nie szeroko stosowanej praktyki.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ocenianą substancją leczniczą jest doksorubicyna liposomalna niepegylowana (preparat Myocet, 50 mg, kod EAN 13: 5909990213559). Lek podawany jest dożylnie, dostępny jest w formie trzech fiolek: proszku, dyspersji i rozpuszczalnika do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji. Chlorowoderek doksorubicyny może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za

pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoiizomerazy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową.

Oceniana doksorubicyna liposomalna niepegylowana (NPLD) jest refundowana jako lek dostępny w ramach chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.21.a oraz C.21.b. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Wskazania zarejestrowane zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazują, że produkt leczniczy Myocet należy stosować w skojarzeniu z cyklofosfamidem we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu –u dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z opiniami ekspertów oraz rekomendacjami klinicznymi chemioterapia pierwotnych nowotworów złośliwych płuca obejmuje stosowanie (w zależności od histologicznego typu nowotworu) cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z winorelbina, etopozydem, gemcytabiną, docetakselem, paklitakselem lub pemetreksedem (możliwe jest również stosowanie monoterapii jednym z wymienionych leków) oraz – w przypadku drobnokomórkowego raka – cyklofosfamidu, doksorubicyny w konwencjonalnej postaci, winkrystyny lub etopozydu, ifosfamidu.

Chemioterapia pierwotnych nowotworów złośliwych tkanki łącznej lub tkanki miękkiej obejmuje (w zależności od histologicznego typu nowotworu) stosowanie doksorubicyny w postaci konwencjonalnej, ifosfamidu, cisplatyny lub karboplatyny, dakarbazyny, daktynomycyny, winkrystyny, docetakselu, metotreksatu, gemcytabiny i trabektedyny w skojarzeniu lub pojedynczo.

Skuteczność kliniczna

W celu odnalezienia dowodów naukowych w zakresie wykorzystania NPLD w leczeniu nowotworów płuca i oskrzeli oraz nowotworów tkanki miękkiej i łącznej kończyny dolnej łącznie z biodrem przeszukano bazy informacji medycznej PubMed, Embase i Cochrane Library.

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, metaanaliz ani badań RCT poddających ocenie skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii medycznej w rozpatrywanych wskazaniach.

Skuteczność praktyczna

Nie analizowano skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Odnaleziono 2 publikacje stanowiące otwarte badania kliniczne I fazy (Mross 2004, Stroppa 2010), których głównym celem było określenie poziomu bezpieczeństwa stosowania NPLD.

Na podstawie badania Mross 2004 stwierdzono, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem NPLD należą: nudności (94%), zmęczenie (78%) oraz wymioty (67%). Zdarzenia niepożądane stopnia 3. w postaci gorączki, leukopenii, nudności i wymiotów zaobserwowano u 11% badanych każde, a anemię, zmęczenie i stany zapalne u 6% chorych każde. U 5 pacjentów zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane: sepsę oraz zaburzenia moczowodowe (1 pacjent), duszności i niewydolność oddechową (1 pacjent), sepsę (1 pacjent), zapalenie oskrzeli (1 pacjent) oraz stany zapalne (1 pacjent). Niemniej jednak, badana próba pacjentów (N=18) składała się jedynie w 22% z pacjentów z MTM.

Wyniki badania Stroppa 2010 przeprowadzonego wśród pacjentów z przerzutowymi MTM wykazały, że bezpieczną dawką produktu leczniczego Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana) jest 40 mg/m² leku w dniu 1 w skojarzeniu z ifosfamidem w dawce 3000 mg/m² w dniu 1-3 co 3 tygodnie. u wszystkich badanych pacjentów (N=8) wystąpiło zdarzenie niepożądane w postaci alopecji w stopniu 2., natomiast zdarzenia w stopniu 3. lub 4. występowały w postaci neutropenii lub anemii.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Myocet, do najczęściej obserwowanych (częstość określana jako $\geq 1/10$), poważnych działań niepożądanych w stopniu ≥ 3 , rejestrowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu zaliczono: gorączkę neutropeniczną, zakażenia, neutropenię, trombocytopenię, niedokrwistość, leukopenię, anoreksję, nudności/wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej oraz biegunkę.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność kliniczną doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w populacji zgodnej z wnioskowaną. Ponadto, nie otrzymano danych od NFZ na temat finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ramach chemioterapii niestandardowej we wnioskowanych wskazaniach. W związku z opisanym powyżej brakiem danych nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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), doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniu nowotwór złośliwy sutka, a także we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroba Hodgkina, chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy), chłoniaki nieziarnicze rozlane, obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarniczych pod warunkiem zachodzenia określonych istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo naczyniowych. Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie.

Cena produktu leczniczego Myocet (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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wytycznych praktyki klinicznej nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.9. Żadna z rekomendacji dotyczących leczenia NSCLC lub SCLC nie odnosi się do stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej. Część odnalezionych rekomendacji uwzględnia zaś konwencjonalną doksorubicynę, głównie jako składową schematów terapeutycznych w leczeniu SCLC.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy: Myocet) w rozpoznaniu C34.9.

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana nie została uwzględniona w rekomendacjach i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego wśród chorych ze zdiagnozowanym nowotworem tkanki łącznej i tkanki miękkiej. Chemioterapia, przyjęta jedynie za leczenie wspomagające, opiera się głównie na antracyklinach (najczęściej doksorubicyna konwencjonalna, epirubicyna).

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy Myocet) w rozpoznaniu C49.2.

Finansowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (Myocet) w rozpoznaniach zaklasyfikowanych wg ICD-10 do kodów C34.9 oraz C 49.2 wg danych przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego (firmy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) odbywa się w 9 krajach UE oraz

EFTA (Austria, Dania, Islandia, Lichtenstein, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Szwajcaria, Wielka Brytania), głównie na zasadzie leczenia szpitalnego, finansowania przez ubezpieczyciela zdrowotnego po uzyskaniu uprzedniej zgody na leczenie przedmiotową substancją oraz na zasadzie uczestnictwa w programie onkologicznym.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 25.03.2014 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-98/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10 C34.9 i C49.2, rozumianego jako wchodzącego w skład 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 124/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9 i C49.2 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9 i C49.2 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport nr: AOTM-RK-431-15/2014. Doksorubicyna liposomalna niepegylowana, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9 oraz C49.2. Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.