



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 83/2012 z dnia 24 września 2012 r.

w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany sposobu finansowania „Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych”, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem NHL, leczonych z zastosowaniem schematu R-CHOP, u których przekroczona została skumulowana dawka życiowa antracyklin (500 mg/m²).

Uzasadnienie

Podawanie doksorubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową, zależną od wieku, chorób i terapii przebytych. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na doksorubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej. W przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną (przekroczenie skumulowanej dawki życiowej) zastosowanie postaci liposomalnych, pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych o ograniczonej wiarygodności, może umożliwić uzyskanie zamierzonej efektywności terapeutycznej. Ze względu na konieczność indywidualizacji kwalifikacji do leczenia i zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi, finansowanie powinno nadal odbywać się w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.

Przedmiot zlecenia

Zlecenia Ministra Zdrowia dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych.

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Chłoniaki nieziarnicze stanowią 4-5% nowotworów złośliwych w Polsce. Ryzyko zachorowań rośnie wraz z wiekiem, osiągając szczyt w VI i VII dekadzie życia.

Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarniczych może być powolny, agresywny lub bardzo agresywny i ma wpływ na rokowanie pacjentów odnośnie do długości przeżycia i wyboru leczenia. Klasyfikacja



nieziarniczych nowotworów układu chłonnego według WHO (wersja z 2008 r.) przyjmuje za podstawę diagnostyczną kryteria histologiczne, immunohistochemiczne, cytogenetyczne, molekularne oraz obraz kliniczny choroby. Do określenia stopnia zaawansowania chłoniaków nieziarniczych powszechnie używa się klasyfikacji Ann Arbor, która przypisuje chłoniakowi stopień I-IV i typ A lub B.

Opis ocenianego świadczenia

Substancją czynną produktu leczniczego Myocet (ATC: L01DB01, leki przeciwnowotworowe, antracykliny i związki pochodne) jest chlorowoderek doksorubicyny. Doksorubicyna, zaliczana do grupy antracyklin, wywiera działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoizomerazy II, jak również polimeraz DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. Topoizomeraza II jest enzymem niezbędnym do naprawy i replikacji DNA. Jej dysfunkcja na drodze aktywacji licznych mechanizmów spowodowanych uszkodzeniem DNA prowadzi do apoptozy komórki. Antracykliny mogą tworzyć wolne rodniki *in vitro* oraz w tkankach prawidłowych i nowotworowych, które uszkadzają struktury komórki, w szczególności DNA.

Doksorubicyna w liposomach w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny nie okazała się bardziej aktywna w liniach komórek opornych na doksorubicynę *in vitro*. U zwierząt doksorubicyna w liposomach wykazywała zmniejszenie dystrybucji do serca, błony śluzowej żołądka i jelit, wątroby i naczyń chłonnych w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną, jednocześnie utrzymując skuteczność przeciwnowotworową w doświadczalnych guzach. To wiąże się z mniejszą miejscową toksycznością, co sprawia, że u pacjentów, którzy otrzymywali preparat lizosomalny, rzadziej dochodzi do rozwoju objawowej i bezobjawowej niewydolności serca, obniżenia frakcji wyrzutowej i liczby zdarzeń kardiologicznych. Korzystny profil toksyczności doksorubicyny liposomalnej przemawia za jej stosowaniem u pacjentów osłabionych (ze względu na wiek, wcześniejsze leczenie, współistniejące choroby) (ChPL Myocet).

W porównaniu z doksorubicyną stosowaną w tradycyjnej postaci, formy liposomalne charakteryzują się wolniejszą eliminacją, większym AUC, mniejszym klirensiem osoczymym i mniejszą objętością dystrybucji.

W chłoniakach nieziarniczych doksorubicyna liposomalna niepegylowana może być stosowana w schemacie CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) i R-CHOP (rytuksymab + CHOP) w połączeniu z cyklofosfamidem, winkrystyną, prednizonem i rytuksymabem w leczeniu postaci o przebiegu powolnym, agresywnym oraz w schemacie CODOX-M w połączeniu z metotreksatem, cyklofosfamidem i winkrystyną w terapii chłoniaka Burkitta.

Myocet jest zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z cyklofosfamidem jako lek pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami. Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej w chłoniakach nieziarniczych jest zastosowaniem poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Myocet został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w ramach procedury centralnej 13 lipca 2000 r. Ostatnie przedłużenie zezwolenia nastąpiło 2 lipca 2010 r.

Alternatywne świadczenia

W NHL o powolnym przebiegu lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) lub analogi puryn (fludarabina, kladrybina) stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu. W przypadku planowanej kolekcji komórek macierzystych do autologicznego przeszczepienia oraz po stwierdzeniu oporności na wcześniejsze leczenie zaleca się chemioterapię wielolekową wg schematu CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), **CHOP** (cyklofosfamid, **doksorubicyna**, winkrystyna, prednizon) lub połączenie analogów puryn z cyklofosfamidem i mitoksantronem.

Leczenie NHL o agresywnym przebiegu u chorych obciążonych małym ryzykiem i uzyskujących całkowitą remisję wymaga zastosowania jedynie standardowej chemioterapii. W grupie wysokiego ryzyka należy zastosować wysokodawkową chemioterapię wspomaganą autologicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych (auto-HCT). Leczeniem z wyboru agresywnych chłoniaków B-

komórkowych (CD20+) o ograniczonym stopniu zaawansowania (I-II wg klasyfikacji z Ann Arbor) jest immunochemioterapia w 2-4 cyklach wg schematu **R-CHOP** (rytuksymab+CHOP) lub pochodnych, w odstępach 2 (R-CHOP-14) lub 3 (R-CHOP-21) tygodni i uzupełniające napromieniowanie miejsc pierwotnej lokalizacji chłoniaka.

W NHL o bardzo agresywnym przebiegu na początku leczenia stosuje się wstępną (kilkudniową) chemioterapię cytoredukcyjną opartą na schemacie CVP/**CHOP** (chłoniak Burkitta) w celu uniknięcia zespołu rozpadu guza. W przypadku chłoniaka Burkitta po nawodnieniu i wstępnej chemioterapii cytoredukcyjnej, u chorych obciążonych małym ryzykiem zaleca się podanie 3 cykli **CODOX-M**, w odstępach 3 tygodni, zawierających metotreksat w dużej dawce, cyklofosfamid, winkrystynę i **doksorubicynę**. Chorzy obciążeni dużym ryzykiem powinni otrzymać 2 cykle **CODOX-M** (cykl 1 i 3), naprzemiennie z 2 cyklami IVAC zawierającymi ifosfamid, etopozyd, cytarabinę (cykl 2 i 4). W każdym przypadku obowiązuje profilaktyka zmian w OUN poprzez dokanałowe podanie metotreksatu.

Wśród obecnie najczęściej stosowanych metod leczenia NHL eksperci zaliczyli chemioterapię, a w wyjątkowych przypadkach leczenie operacyjne lub radioterapia. Chemioterapia najczęściej opiera się na schemacie CHOP i R-CHOP. Do innych powszechnie wykorzystywanych schematów leczenia w zależności od postaci chłoniaka, stopnia zaawansowania oraz planowanego dalszego postępowania należy wymienić: CHOP+ bleomycyna, CHOP+ etopozyd, DHAP (cisplatyna, arabinozyd cytozyny, dexamethason), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cisplatyna, arabinozyd cytozyny). U chorych z całkowitą remisją możliwe jest skierowanie do transplantacji komórek macierzystych.

Z wyszukanej literatury wynika, że komparatorem dla ocenianej technologii medycznej, tj. niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej, jest doksorubicyna konwencjonalna; obie można zamiennie stosować w schematach CHOP, R-CHOP i CODOX-M. Doksorubicyna konwencjonalna charakteryzuje się większą kardiotoxycznością z powodu większej dystrybucji jej cząsteczek do komórek mięśnia sercowego. Skutkuje to bardziej obciążającym dla pacjenta procesem leczenia, częściej wiąże się z rozwojem objawowej i bezobjawowej niewydolności serca, obniżeniem frakcji wyrzutowej i wzrostem liczby zdarzeń kardiologicznych.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach medycznych nie odnaleziono badań porównawczych III fazy z zastosowaniem doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (NPDL) u chorych na chłoniaki nieziarnicze. Odnaleziono jedynie badania jednoramienne I/II fazy i wobec braku dowodów wyższej jakości wyniki tych badań zostały przedstawione w raporcie.

Ostatecznie, do analizy klinicznej włączono 9 jednoramiennych badań klinicznych I/II fazy (Tulpule 2006, Luminari 2009, Gimeno 2011, Corazzelli 2011, Rigacci 2007, Visani 2008, Orciuolo 2009, Levine 2004, Dell'Olivo 2011), dodatkowo odnaleziono jedno retrospektywne badanie obserwacyjne (Heintel 2009).

Badania Tulpule 2006, Luminari 2009, Gimeno 2011, Corazzelli 2011 oceniały terapię NPDL w schemacie CHOP (Tulpule 2006) lub R-CHOP (Luminari 2009, Gimeno 2011, Corazzelli 2011) w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) (Luminari 2009, Corazzelli 2011) lub nowo zdiagnozowanym agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (Tulpule 2006, Gimeno 2011). Badania Rigacci 2007, Visani 2008, Orciuolo 2009 badały efektywność NPDL jako leczenia I lub następnych linii: w schemacie R-CHOP u chorych z chłoniakami B-komórkowymi (Rigacci 2007, Visani 2008) oraz w połączeniu z rytuksymabem, fludarabiną i bortezomibem u chorych z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka (Orciuolo 2009). Badanie Levine 2004 oceniało leczenie skojarzone niepegylowaną doksorubicyną liposomalną jako leczenie I linii u chorych nosicieli HIV z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym. Badanie Dell'Olivo 2011 oceniało NPDL w schemacie R-CHOP u chorych z chłoniakiem rozlanym B-komórkowym (nie podano, w ramach której linii leczenia stosowano ocenianą terapię). Badanie Heintel 2009 to retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym oceniano terapię skojarzoną niepegylowaną doksorubicyną liposomalną u chorych z NHL, którzy byli zdyskwalifikowani do otrzymywania konwencjonalnej doksorubicyny.

Poniżej podano wyniki dla całkowitego przeżycia (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz odpowiedzi na leczenie (o ile były raportowane) w rozbiciu na badania w zależności od etapu leczenia.

Leczenie I linii

OS: w badaniu Tulpule 2006 oceniającym zastosowanie NPDL w schemacie CHOP wykazano 2-letni i 3-letni OS w wysokości odpowiednio 65% i 59%. Badania oceniające zastosowanie NPDL w schemacie RCHOP wykazały 1-roczy OS równy 74%, 2-letni OS – 70% (Gimeno 2011), 3-letni OS – 72% (Luminari 2009), 4-letni OS – 67% (Corazzelli 2011).

PFS: wśród pacjentów badania Luminari 2009 stosujących chemioterapię R-CHOP z NPDL przeżycie wolne od progresji choroby podczas 3-letniego okresu obserwacji wyniosło 69% (95% CI: 56%-79%). W badaniu Corazzelli 2011 przeżycie wolne od progresji choroby podczas 4-letniego okresu obserwacji wyniosło 77% (95% CI: 64%-91%). W badaniu Gimeno 2011 1-roczy wskaźnik PFS wyniósł 68% (95% CI: 52%-83%), a 2-letni 58% (95% CI: 40%-76%).

Odpowiedź na leczenie: w badaniu Tulpule 2006 oceniającym zastosowanie NPDL w schemacie CHOP wykazano CR w wysokości 67%, a PR – 15%, zatem OR wyniósł 82%, a RD $\geq 27,7$ miesięcy. Badania oceniające zastosowanie NPDL w schemacie R-CHOP wykazały CR między 57% a 69% (badania odpowiednio Luminari 2009 i Corazzelli 2011), PR między 5% a 17% (badania odpowiednio Corazzelli 2011 i Gimeno 2011). OR wyniósł od 71% w badaniu Luminari 2009 do 73% w badaniu Corazzelli 2011.

Leczenie I i kolejnych linii

OS: Wykazano 76% OS dla mediany follow-up równej 1,6 roku (Rigacci 2007) i 90% dla mediany followup 2-letniej (Visani 2008).

Odpowiedź na leczenie: badania oceniające zastosowanie NPDL w schemacie R-CHOP wykazały CR między 65% a 76% (badania odpowiednio Visani 2008 i Rigacci 2007), PR między 14% a 25% (badania odpowiednio Rigacci 2007 i Visani 2008). OR wyniósł 90% w obu badaniach badaniu oceniającym zastosowanie NPDL w schemacie R-FVMy wykazano CR w wysokości 60%, PR – ok. 13%, zatem OR wyniósł ok. 73%.

Leczenie I linii u nosicieli HIV (Levine 2004)

OS: w momencie prowadzenia analizy dane dotyczące mediany OS nie zostały osiągnięte. Roczny i 2-letni OS i wyniósł odpowiednio 58% i 38%.

Odpowiedź na leczenie: spośród uczestników badania leczonych NPDL w schemacie R-CHOP 18 (75%) chorych uzyskało CR, a trzech PR (13%, zatem OR=88%). Mediana czasu trwania CR wyniosła 15,6 miesięcy (zakres 1,7 do 43,5+ miesięcy). Nawrót chłoniaka zaobserwowano u 4 chorych, a progresja choroby nastąpiła u wszystkich trzech pacjentów z wcześniejszą odpowiedzią częściową.

Brak danych na temat linii leczenia (Dell'Olio 2011)

OS: mediana okresu obserwacji nie została osiągnięta. OS dla 12 miesięcy wynosił 93,5%, a dla 24 miesięcy 87,3% (brak danych o CI w obu przypadkach).

Odpowiedź na leczenie: spośród uczestników badania 63 chorych, to jest 79%, uzyskało CR, 11 chorych (13,7%) miało PR. Trzech chorych (3,7%) w wyniku leczenia uzyskało odpowiedź mniejszą niż częściową, a u trzech następnych (3,7%) doszło do nawrotu.

Retrospektywne badanie obserwacyjne (Heintel 2009)

Odpowiedź na leczenie: w badaniu CR uzyskano ogółem u 23 pacjentów (63%), PR u 7 (20%), SD u 1 (3%), PD u 6 (16%), OR wyniósł 83%.

Przy ocenie włączonych do analizy badań klinicznych należy zwrócić uwagę na podstawowe ograniczenie, jakim jest fakt, że badania te są badaniami nieporównawczymi, jednoramiennymi, a więc nie można na ich podstawie jednoznacznie zinterpretować efektywności klinicznej ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Poza tym, w toku prowadzenia oceny dostępnych

dowodów analitycy AOTM zidentyfikowali inne ich ograniczenia, m.in.: mało liczne populacje włączone do badań – od kilkunastu do maksymalnie około 80 osób, dość krótki termin obserwacji/follow-up w poszczególnych badaniach, np. do maksymalnie ok. 3 lat w badaniach oceniających zastosowanie NPDL w pierwszej linii leczenia, niejednorodne populacje w poszczególnych badaniach i pomiędzy badaniami.

Bezpieczeństwo stosowania

W analizie dotyczącej bezpieczeństwa stosowania korzystano z danych z badań wykorzystanych w analizie klinicznej oraz z publikacji *Smith 2010*, w której przedstawiono informacje na temat kardiotoksyczności antracyklin stosowanych w terapii nowotworów – głównie piersi, jajnika, chłoniaków, szpiczaków i mięsaków – na podstawie przeglądu systematycznego oraz metaanalizy randomizowanych badań klinicznych.

Kardiotoksyczność: spadek LVEF pojawiał się z częstością od 0% do 31,7%, przy czym objawowy spadek frakcji wyrzutowej i rozwinięcie się objawów przewlekłej niewydolności serca obserwowano u 0% do 10% chorych. Drugim co do częstości obserwowanym kardiologicznym zdarzeniem niepożądanym była arytmia.

Neutropenia: najczęściej raportowanym we włączonych badaniach zdarzeniem niepożądanym była neutropenia. Odsetek występowania neutropenii sięga od 13,6% do 87%, z czego neutropenia 3-4 st. sięgała nawet 75%. Częstość występowania gorączki neutropenicznej sięgała niemal 28%.

Poza ww. zdarzeniami niepożądanymi często wymieniano: *trombocytopenie, anemię, nudności, wymioty, zmęczenie*.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę ekonomiczną, w której porównano schemat leczenia R-COMP z wykorzystaniem doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej i R-CHOP, w wykorzystaniem doksorubicyny konwencjonalnej.

Skonstruowano model Markowa, w którym strukturę i parametry modelu przyjęto w oparciu o dane z badań klinicznych. W analizie przyjęto horyzont dożywności. Dane dotyczące kosztów uwzględniały koszty leków, koszty podania terapii, koszty monitorowania, koszty leków dodatkowych, koszty leczenia ciężkich hematologicznych i kardiologicznych działań niepożądanych, koszty terapii kolejnej linii oraz koszty opieki terminalnej.

Według analiz podmiotu odpowiedzialnego główne różnice w kosztach terapii R-COMP i R-CHOP są spowodowane wyższą ceną doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej. Różnica ta wynosi ok. 23 tys. zł. Skalkulowany współczynnik ICUR oszacowano na ok. 44 300 zł/QALY.

Należy podkreślić, że wyniki przedstawionej analizy ekonomicznej są obciążone dużym ryzykiem błędu z powodu braku dobrej jakości badań klinicznych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Bazując na liczbowych z DGL NFZ można założyć, że średnio 16 pacjentów było leczonych rocznie z zastosowaniem Myocet w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” we wskazaniu chłoniak nieziarniczy, a średnia wartość świadczeń wyniosła 1 252 171,27 zł rocznie. Zatem można przypuszczać, że usunięcie świadczenia „podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych” z wykazu świadczeń gwarantowanych przyniesie oszczędności roczne ok. 1,25 mln zł dla budżetu NFZ. Należy przy tym pamiętać, że powyższe szacowanie kosztów jest obciążone błędem.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych na temat zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu chłoniaków nieziarniczych. Odnaleziona została jedynie rekomendacja Towarzystwa Onkologii Geriatrycznej wskazująca, że dostępne badania bez grupy kontrolnej sugerują, że u chorych z chłoniakami nieziarniczymi antracykliny w postaci liposomalnej (dla których maksymalna dawka skumulowana nie jest określona) dają szansę na utrzymanie skuteczności terapii

przy obniżonej kardiotoxycywności. Dlatego ich stosowanie jest wskazane u pacjentów, u których konwencjonalna dokсорubicyna może być źle tolerowana.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Myocet (dokсорubicyna liposomalna) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych wydanych przez organizacje HTA różnych krajów. Z danych na temat refundacji produktu leczniczego Myocet w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych w innych krajach (dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny) wynika, że lek jest refundowany w Austrii, we Włoszech, w Holandii, Portugalii, Rumunii, Hiszpanii, Szwecji, Wielkiej Brytanii oraz na Węgrzech.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
[Redacted signature area]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej AOTM-OT-431-23/2011, „Podanie dokсорubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych”, wrzesień 2012.

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

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia RP w dniu 24.09.2012 r.