



Protokół nr 5/2014  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 28 stycznia 2014 roku  
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bieńkowska
2. Anna Cieślik
3. Lucjusz Jakubowski
4. Mariena Jankowiak
5. Andrzej Kokoszka
6. Aleksandra Michowicz
7. Michał Myśliwiec
8. Marek Wroński
9. Andrzej Wysocki

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. Paweł Grieb

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w pracach Rady w zakresie ujawnionego konfliktu.
4. Przedstawienie tematów w sprawie przygotowania stanowisk w sprawie usunięcia świadczeń obejmujących podawanie:
  - 1) sunitynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C41.4; C49.1; C49.2 (nowotwory kości i tkanki łącznej: kończyny, miednica),
  - 2) gemcytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C32.9; C64; C65; C54.8; C91.1; C69; C69.9 (nowotwory różne: krtań, nerki, macica, oko),
  - 3) irinotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.1 (trzon trzustki), C25 (trzustka nieokreślona, C25.8 (zmiana przekraczająca granice trzustki), C25.9 (trzustka, nieokreślona),
  - 4) temozolomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9 (trzustka, nieokreślona),
  - 5) kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9 (trzustka, nieokreślona),realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.



5. Przedstawienie tematów w sprawie przygotowania stanowisk o usunięciu świadczeń obejmujących podawanie:
  - 1) dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej oraz lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa),
  - 2) dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49 (tkanka łączna i tkanka miękka, nieokreślone), C49.5 (tkanka łączna i tkanka miękka miednicy), C57.0 (Trąbka Fallopie), C84.1 (choroba Sezary'ego),
  - 3) bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81 z rozszerzeniami (C81 choroba Hodgkina, C81.0 przewaga limfocytów, C81.1 stwardnienie guzkowe, C81.2 mieszanokomórkowa, C81.3 zmniejszenie limfocytów, C81.7 inna choroba Hodgkina C81.9 choroba Hodgkina, nieokreślona),
  - 4) lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 (choroba Hodgkina),
  - 5) deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 (przewlekła choroba mieloproliferacyjna),realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Botox (toksyna botulinowa typu A) we wskazaniu: leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD-10 G43).
7. Przygotowanie opinii odnośnie do zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych, niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne chlorambucilum, cyclophosphamidum we wskazaniu: amyloidoza.
8. Przygotowanie opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych, niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze określone w piśmie MZ-PLA-460-15020-826/ISU/14.
9. Przygotowanie opinii odnośnie utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego, objętych obecnie refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej: 217.7 Diety eliminacyjne mleko zastępcze - mieszanki elementarne.
10. Losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 24 lutego 2014 r.
11. Zamknięcie posiedzenia.

**Ad.1.** Posiedzenie o godzinie 10:10 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Michał Myśliwiec.

**Ad.2.** Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Michała Myśliwca.

**Ad.3.** Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów.

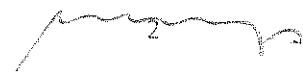
Na skutek zgłoszonych konfliktów, jeden z członków Rady został jednogłośnie wyłączony z głosowania i udziału w pracach nad tematem objętym pkt 4.3), 4) i 5).

**Ad.4.1)** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM- DS-431-29-2013 „Sunitynib w rozpoznaniach ICD-10: C41.4, C49.1, C49.2”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

Sformułowanie uchwały oraz głosowanie w tej sprawie przełożono na później, po przeprowadzeniu telekonferencji z ekspertem.

W tym miejscu posiedzenia Michał Myśliwiec zarządził przeprowadzenie nieplanowanej wcześniej telekonferencji z ekspertem z dziedziny pediatrii, na temat utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego, tj. temat przewidziany 9 pkt porządku obrad.



**4.2)** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-431-31/2013 „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - gemcytabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: kody ICD-10: C32.9, C64, C65, C69, C69.9, C54.8, C91.1”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

Sformułowanie uchwały oraz głosowanie w tej sprawie przełożono na później po przeprowadzeniu telekonferencji z ekspertem.

**4. 3), 4), 5)** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-43/2013 „1. Irinotekan w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9). 2. Temozolomid w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9). 3. Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

Z powodu trudności połączenia drogą telefoniczną, decyzją prowadzącego posiedzenie, przy akceptacji pozostałych członków Rady, zrezygnowano z przeprowadzenia telekonferencji z ekspertem.

**cd.Ad.4.1)** W wyniku przeprowadzonej dyskusji nt.: sunitynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C41.4, C49.1, C49.2 Rada, 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**cd.Ad.4.2)** W wyniku przeprowadzonej dyskusji nt.: gemcytabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: kody ICD-10: C32.9, C64, C65, C69, C69.9, C54.8, C91.1 Rada, 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**cd.Ad.4.3),4),5)** W wyniku przeprowadzonej dyskusji nt.: irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9, temozolomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9, kapecytabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9 Rada, 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.5.1)** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-47/2013 „Doksorubicyna liposomalna niepegylowana, lenalidomid we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będące jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.1 - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) lenalidomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.1 - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw.

**5.2)** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-45/2013 „Doksorubicyna liposomalna pegylowana we wskazaniach: nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone (C49), nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy (C49.5), nowotwór złośliwy trąbki Fallopi (C57.0), choroba Sézary’ego (C84.1)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

Sformułowanie uchwały oraz głosowanie w tej sprawie przełożono na później po przeprowadzeniu telekonferencji z ekspertem.

**5.3), 4)** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-50/2013 „Lenalidomid i Bendamustyna - we wskazaniach: C81 i C81 z rozszerzeniami.”

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

Sformułowanie uchwały oraz głosowanie w tej sprawie przełożono na później po przeprowadzeniu telekonferencji z ekspertem.

**5.5)** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu AOTM- DS-431-24-2013 „Deferazyroks w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: D47.1”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

Sformułowanie uchwały oraz głosowanie w tej sprawie przełożono na później po przeprowadzeniu telekonferencji z ekspertem.

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem w dziedzinie hematologii dot. tematów objętych pkt 5.2), 5.3), 5.4) oraz 5.5) porządku obrad.

**cd.Ad.5.2)** W wyniku przeprowadzonej dyskusji nt.: doksorubicyna liposomalna pegylowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C49, C49.5, C57.0 oraz C84.1 Rada, 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**cd.Ad.5.3)** W wyniku przeprowadzonej dyskusji nt.: bendamustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C81 i C81 z rozszerzeniami Rada, 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**cd.Ad.5.4)** W wyniku przeprowadzonej dyskusji nt.: lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C81 i C81 z rozszerzeniami Rada, 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**cd.Ad.5.5)** W wyniku przeprowadzonej dyskusji nt.: deferazyroks w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 Rada, 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.6.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-DS-4351-9/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek), we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.


**Ad.7.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-20/2013 „Stosowanie chlorambucilum oraz cyclophosphamidum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.8.** Projekt opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leków wymienionych w załączniku do pisma Ministra Zdrowia nr MZ-PLA-460-15020-826/ISU/14, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.



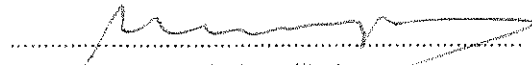
**Ad.9.** Projekt opinii na temat utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego objętych obecnie refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej: 217.7 Diety eliminacyjne mleko zastępcze przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 8 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.10.** Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 24 lutego 2014 r.

**Ad.11.** Prowadzący posiedzenie Michał Myśliwiec zakończył posiedzenie Rady o godzinie 14:30.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:



Michał Myśliwiec  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 37/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C32.9, C64, C65, C69, C69.9, C54.8, C91.1. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rady Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C32.9, C69, C69.9, C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

*Rady Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C64, C65, C54.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

*Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego gemcytabinę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.*

**Uzasadnienie**

*Brak jest przekonujących dowodów naukowych uzasadniających i potwierdzających skuteczność gemcytabiny w następujących przypadkach: C32.9 – rak krtani, C69, C69.9 – nowotwór złośliwy oka oraz w C91.1 – przewlekła białaczka limfocytowa. Nie odnaleziono obecnie rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.*

*Odnaleziono natomiast przekonujące dowody naukowe potwierdzające się w praktyce klinicznej, że gemcytabina jest skuteczna w leczeniu wąskiej grupy chorych na: C64 – raka nerkowo-komórkowego i raka miedniczki nerkowej z różnicowaniem mięsakowatym w stadium zaawansowanym, C65 – raka nerkowokomórkowego wywodzącego się z kanalików zbiorczych w stadium zaawansowanym, oraz C54.8 – gładkokomórkowego mięsaka trzonu macicy w leczeniu pooperacyjnym i stadium zaawansowanym. W tych przypadkach świadczenie powinno być finansowane.*

**Przedmiot wniosku**



Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktów leczniczych gemcytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C32.9, C64, C65, C69, C69.9, C54.8, C91.1. (C32.9 - krtań, nie określona, C54.8 - zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej, C69.9 - oko, nie określone, C69 - nowotwór złośliwy oka, C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa) w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

### **Problem zdrowotny**

Rak krtani (Carcinoma laryngis) należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych w obrębie głowy i szyi. Po raku płuca są to najliczniejsze nowotwory dróg oddechowych. Najczęstszym typem nowotworu złośliwego krtani jest rak płaskonabłonkowy (90%).

Rak nerki jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nerkowych i stanowi około 3% wszystkich nowotworów złośliwych u ludzi. Stwierdza się go 2-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Zachorowalność wzrasta z wiekiem i osiąga szczyt w szóstej dekadzie życia. W Polsce rejestruje się około 2500 nowych przypadków rocznie.

Rak trzonu macicy (ang. endometrial carcinoma) stanowi heterogenną grupę nowotworów pochodzenia nabłonkowego różniących się morfologią, drogą karcinogenezy i przebiegiem klinicznym. Do rozwoju raka trzonu macicy dochodzi, gdy jego zdrowe komórki zmieniają się i rozwijają w sposób niekontrolowany, tworząc masę zwaną guzem. Nowotwór złośliwy trzonu macicy charakteryzuje się powolnym wzrostem, dającym wcześniej pierwsze objawy. Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia – CLL) jest najczęściej rozpoznawanym typem białaczki u dorosłych. CLL jest chorobą nowotworową limfocytów B, w przebiegu której dochodzi do zahamowania apoptozy limfocytów, a w efekcie do ich akumulacji z naciekaniem szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz rzadziej innych narządów.

Nowotwory gałki ocznej i układu ochronnego oka stanowią niewielki procent nowotworów obserwowanych u ludzi, jednak ze względu na znaczenie okolic, w których się rozwijają, są poważnym problemem diagnostycznym, klinicznym i terapeutycznym. Oko wraz z jego aparatem ochronnym może wg klasyfikacji histologicznej Lorenza i Zimmermana stanowić punkt wyjścia dla 300 różnych nowotworów oka i jego przydatków.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy nukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie opinii Konsultanta Krajowego ds. ginekologii klinicznej alternatywnym schematem leczenia mogą być obecnie stosowane leczenie operacyjne, chemioterapia z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu oraz doksorubicyny i cisplatyny, radioterapia lub hormonoterapia.

Na podstawie opinii Konsultanta Wojewódzkiego ds. hematologii alternatywnym schematem leczenia mogą być obecnie stosowane - chemioimmunoterapia (60%); chemioterapia (20%); obserwacja (20%).

Na podstawie opinii Konsultanta Krajowego ds. onkologii klinicznej alternatywnym schematem leczenia mogą być obecnie stosowane w ramach leczenia chorych z C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy - doksorubicyna, ifosfamid i gemcytabina; C64 - Nowotwór złośliwy nerki za

wyjątkiem miedniczki nerkowej - doksorubicyna oraz docetaksel i gemcytabina; C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej - doksorubicyna oraz docetaksel i gemcytabina.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna**

Do analizy włączono 4 badania kliniczne dotyczące zastosowania gemcytabiny w leczeniu nowotworów głowy i szyi (HNC), w tym nowotworów krtani, a także 1 badanie kliniczne dotyczące skuteczności wnioskowanej substancji w leczeniu nowotworów macicy. W badaniu Fountzilias (1999) wykazano, że kombinacja paklitakselu i gemcytabiny jest aktywna i dobrze tolerowana u pacjentów z nawracającym i/lub przerzutowym HNC. W badaniu Benasso (2008) chemioterapia składała się z gemcytabiny, cisplatyny i 5-fluorouracylu wraz z radioterapią. Wyniki wskazały na korzystne rezultaty dołączenia małych dawek gemcytabiny do schematu leczenia. W badaniu opublikowanym w 2007, Labourey przedstawił, iż docetaksel w kombinacji z gemcytabiną jest aktywny w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka głowy i szyi, związany jest jednak z wysoką toksycznością hematologiczną. Xydakis (2006) wykazał, iż połączenie metotreksatu i gemcytabiny jest skuteczną i dobrze tolerowaną terapią drugiego rzutu u pacjentów z HNC. Natomiast Numico (2006) w swojej pracy zaprezentował wyniki, świadczące o tym, iż podawanie gemcytabiny i cisplatyny w schemacie przemianym i radioterapią jest aktywne, ale nie powoduje zmniejszenia miejscowej toksyczności.

Celem badania Miller (2010) była ocena aktywności przeciwnowotworowej i toksyczności docetakselu i gemcytabiny w leczeniu nowotworu macicy. Wykazano, że przedstawiony schemat nie jest aktywny u pacjentów z nawracającym mięśniakiem macicy jako druga linia chemioterapii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i alkalicznej fosfatazy zgłaszane u około 60% pacjentów, białkomocz i krwimocz zgłaszane u około 50% pacjentów, duszność zgłaszana u 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc), uczuleniowa wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów. Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw między podaniem kolejnych dawek. Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wg danych przekazanych przez NFZ w latach 2012-2013 nie prowadzono finansowania programów chemioterapii niestandardowej z wykorzystaniem gemcytabiny.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych odnoszących się do postępowania terapeutycznego we wnioskowanych wskazaniach. 5 rekomendacji dotyczyło wskazań: leczenie nowotworu nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej oraz nowotworu miedniczki nerkowej. Jedna z rekomendacji była negatywna. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej w swoich wytycznych zwróciło uwagę na brak randomizowanych badań dotyczących zastosowania gemcytabiny w leczeniu nowotworu urotelialnego. Odnaleziono 4 rekomendacje zastosowania gemcytabiny dla wskazania: Nowotwór złośliwy trzonu macicy. Wszystkie rekomendacje były pozytywne. Autorzy wytycznych zalecali zastosowanie skojarzonej terapii gemcytabiny i docetakselu w nowotworach macicy. Odnaleziono jedną, pozytywną rekomendację dotyczącą zastosowania gemcytabiny w leczeniu raka oka. Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanej substancji we wskazaniach: nowotwór złośliwy krtani i białaczka limfocytowa.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla wnioskowanej substancji czynnej we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia MZ

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.



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

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - gemcytabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: kody ICD-10: C32.9, C64, C65, C69, C69.9, C54.8, C91.1, AOTM-DS-431-31/2013, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie irinotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 oraz temozolomidu i kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9, realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie leków zawierających substancję czynną irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki, nowotwory złośliwe trzonu trzustki, nowotwory złośliwe trzustki przekraczające jej granice i nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) podawanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.*

*Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego irinotekan, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.*

*Rada Przejrzystości uważa za zadane usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancje czynne temozolomid i kapecytabinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.*

**Uzasadnienie**

*Irinotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 jest lekiem, w chemioterapii wielolekowej poprawiającym komfort i przedłużającym życie chorych na zaawansowanego raka trzustki.*

*Brak przekonujących dowodów naukowych wskazujących na przydatność w monoterapii i leczeniu skojarzonym leków zawierających substancje czynne temozolomid i kapecytabinę w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie substancji czynnych:

- Irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 (C25 - nowotwory złośliwe trzustki, natomiast kody: C25.1 – nowotwór złośliwy trzustki (trzon trzustki),



C25.8 – nowotwór złośliwy trzustki (zmiana przekraczająca granice trzustki), C25.9 – nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone)

- Temozolomid we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C25.9 (nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone))

- Kapecytabina we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C.25.9 (nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone))

w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

### **Problem zdrowotny**

Kod ICD-10: C25 - nowotwory złośliwe trzustki, natomiast kody: C25.1 – nowotwór złośliwy trzustki (trzon trzustki), C25.8 – nowotwór złośliwy trzustki (zmiana przekraczająca granice trzustki), C25.9 – nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone).

W Polsce zapadalność na raka trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 6,1/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 3,9/100 000/rok (dane z 2009 r.). Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem (jest rzadko diagnozowany u chorych do 30 r.ż., zaś najczęściej występuje po 50 r.ż. (>80% przypadków). W skali świata stanowi 2,1% rozpoznawanych corocznie nowotworów i stanowi 5. lub 6. przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych.

Ryzyko zachorowania na raka trzustki jest większe u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej rozwija się on w głowie trzustki (65%), rzadziej w trzonie i ogonie (15%) gruczołu, natomiast ok. 15% przypadków ma charakter wieloogniskowy.

Zgodnie z treścią wytycznych PUO: „zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Przyczyną tego jest znaczna biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów, co sprawia, że u większości chorych jest on rozpoznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20–30% przypadków jest możliwe podjęcie próby radykalnego leczenia operacyjnego, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%.”

Po resekcji stosuje się leczenie wspomagające – najczęściej jest to CTH z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną CTH i RTH.

W przypadku guza nieoperacyjnego chorego poddaje się leczeniu paliatywnemu, takie jak: protezowanie endoskopowe, zabiegi operacyjne omijające, leczenie przeciwbólowe, suplementację enzymów oraz chemioterapię (głównie gemcytabinę (GEM) w monoterapii, również w połączeniu z erlotynibem lub kapecytabiną – choć skutkuje to jedynie niewielką poprawą przeżywalności względem monoterapii GEM).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Irinotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest środkiem przeciwnowotworowym, działającym jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. Metabolizowany jest w większości tkanek przez karboksylesterazę do SN-38, związku o większej aktywności niż IRI w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I i o silniejszym działaniu cytotoksycznym wobec licznych linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich.

Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O6 guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N7. Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktów metylowych.

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). CAP jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna jest w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W trakcie opracowywania raportu wystąpiono do 8 ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowisk w przedmiotowej sprawie, otrzymano natomiast 2 odpowiedzi: Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz eksperta PUO. W swoich opiniach obaj eksperci podali, iż w leczeniu nowotworów trzustki w przypadku zaprzestania finansowania ze środków publicznych ocenianych substancji czynnych, może być stosowana gemcytabina w monoterapii, które jest obecnie powszechnie stosowaną, najtańszą metodą leczenia zaawansowanego raka gruczołowego. Ponadto zdaniem eksperta Polskiej Unii Onkologii, może być wówczas podawana gemcytabina w skojarzeniu (np. z cisplatyną lub oksaliplatyną).

Również w świetle treści odnalezionych wytycznych (zarówno Polskich jak i zagranicznych) najczęściej wymienioną metodą leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki jest monoterapia gemcytabiną.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzono, iż właściwym komparatorem, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, dla ocenianych substancji czynnych w analizowanym wskazaniu jest gemcytabina w monoterapii.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna**

W ramach oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library.

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych odnaleziono:

- dla irynotekanu: 3 badania RCT, spełniające kryteria włączenia do wykonanego przeglądu. Porównują one różne schematy chemioterapii, w której jednym ze stosowanych leków jest irynotekan względem gemcytabiny w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka trzustki. Jedna z włączonych publikacji (*Conroy 2011*) została wskazana również przez obu ekspertów klinicznych, jako uzasadnienie zasadności finansowania stosowania irynotekanu w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX w leczeniu nowotworów trzustki u części chorych;

- dla kapecytabiny: 3 badania RCT, spełniające kryteria włączenia do przeglądu, oraz 1 metaanalizę badań RCT wykonanej dla OS, w której przedstawiono wynik metaanalizy dla porównania terapii skojarzonej GCB+CAP vs. GCB. Ponadto odnaleziono również 5 innych opracowań wtórnych (metaanaliz i przeglądów literatury), jednakże przedstawiały one wyniki badań RCT włączonych przez analityka AOTM do niniejszego przeglądu, a ponadto w przypadku metaanaliz podawały wynik metaanalizy łączny dla porównania gemcytabiny w monoterapii z gemcytabiną podawaną w skojarzeniu z lekami, będącymi pochodnymi fluoropirymidyny (w tym np. kapecytabiny, czy 5-fluorouracylu). W związku z powyższym publikacje te nie zostały opisane w poniższym opracowaniu

Nie odnaleziono natomiast przeglądów systematycznych (zawierających bądź nie metaanalizę wyników) ani pierwotnych badań odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania temozolomidu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki, nieokreślone)

Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych:

- brak jakichkolwiek publikacji odnoszących się do temozolomidu, stosowanego w ocenianych rozpoznaniu;

- brak przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy dotyczących irynotekanu w ocenianych dla niego badaniach;

- w odnalezionych badaniach RCT, w których przedstawiono charakterystykę populacji z uwzględnieniem umiejscowienia guza, włączano również chorych z nowotworem trzustki kwalifikowanym do innych niż oceniane kody ICD-10. Z uwagi na powyższe należy podkreślić, iż wyniki w tych badaniach były raportowane łącznie, bez podziału na umiejscowienie guza. Dlatego też nie było możliwe uzyskanie wyników dotyczących jedynie populacji ocenianej, a w Analizie efektywności klinicznej przedstawiono wyniki łączne, niezależnie od umiejscowienia guza;

- jedno z odnalezionych dla irynotekanu badań porównującego jego stosowanie w terapii skojarzonej z gemcytabiną vs. monoterapia gemcytabiną zostało przeprowadzone na stosunkowo małej populacji

co może mieć istotny wpływ na wiarygodność zewnętrzną uzyskanych w nim wyników i wysnutych na ich podstawie wniosków.

#### Wyniki:

Na podstawie odnalezionych badań RCT III fazy dla zastosowania irynotekanu w leczeniu nowotworów trzustki wykazano, iż:

- na podstawie badania Conroy 2011: jego stosowanie w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX w porównaniu do monoterapii GEM wiąże się z uzyskaniem istotnie statystycznie: dłuższego przeżycia całkowitego [mediana OS wyniosła odpowiednio: 11,1 mies. vs. 6,8 mies., a HR= 0,57 (95%CI: 0,45; 0,73), p<0,001], dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby [mediana PFS wyniosła odpowiednio: 6,4 mies. vs. 3,3 mies., a HR=0,47 (95%CI: 0,37; 0,59), p<0,001]; większego odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie [odpowiednio ORR: 31,6% vs. 9,4%, p<0,001]; oraz wyższego odsetka chorych, u których uzyskano kontrolę przebiegu choroby [70,2% vs. 50,9%, p<0,001], przy jednoczesnym znamienne statystycznie częstszym występowaniu w tej grupie zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu ciężkości, takich jak: neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz trombocytopenia, jak również biegunka oraz neuropatia czuciowa.

- na podstawie badań Rocha Lima 2004 oraz Stathopoulos 2006: jego stosowanie w skojarzeniu z gemcytabiną (schemat IRINOgem) w porównaniu do monoterapii GEM wiązało się z uzyskaniem istotnie statystycznie wyższego odsetka odpowiedzi guza [badanie Rocha Lima 2004: TR wyniósł odpowiednio: 16,1% (95%CI: 11,1%; 22,3%) vs. 4,4% (95%CI:1,9%;8,6%), p<0,001. Jednakże w żadnych z tych badań nie osiągnięto znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy tymi grupami dla OS, czy TTP (czasu do progresji guza), zaś częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona w obu ramionach tych badań. Jedynie istotnie statystycznie częściej w badaniu Stathopoulos 2006 w grupie IRINOgem vs. grupy GEM raportowano trombocytopenię w 3/4 stopniu ciężkości. Natomiast w badaniu Rocha Lima 2004 w grupie IRINOgem częściej obserwowano biegunkę, wymioty oraz odwodnienie oraz leukopenię.

Na podstawie odnalezionych badań RCT III fazy (oraz odnalezionej metaanalizy tychże badań) dla zastosowania kapecytabiny w leczeniu nowotworów trzustki wykazano, iż:

- na podstawie badań: Cunningham 2009, Herrmann 2007: jej zastosowanie w terapii skojarzonej z gemcytabiną (schemat GEM-CAP) względem monoterapii GEM nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy badanymi grupami. Jedynie w analizie *post hoc* przeprowadzonej w badaniu Herrmann 2007, w subpopulacji chorych z dobrym stanem sprawności (90-100 punktów w skali Karnofsky'ego) wykazano znamienne statystycznie przewagę GEM-CAP względem GEM dla mediany OS (odpowiednio: 10,1 mies. vs. 7,4 mies.). Ponadto w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w 2 badaniach wykazano znamienne statystycznie przewagę terapii skojarzonej GEM-CAP względem GEM. W badaniu Cunningham 2009 mediana PFS w grupie GEM-CAP wynosiła: 5,3 mies. vs. 3,8 mies. w grupie GEM (HR=0,78 (95%CI:0,66;0,93), p=0,004). Natomiast w badaniu Herrmann 2007 znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupami (na korzyść GEM-CAP) wykazano dla podgrupy chorych o dobrym stanie sprawności (HR= 0,69 (95%CI: 0,50;0,95), p=0,022), nie została ona jednak wykazana dla populacji ogólnej (mediana PFS w grupie GEM-CAP: 4,3 mies., zaś w grupie GEM: 3,9 mies., p=0,103). W badaniu Cunningham 2009 wykazano istotnie statystycznie wyższy całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w grupie GEM-CAP vs. grupa GEM (odpowiednio 19,1% vs. 12,4%, p=0,034). Natomiast analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona w tych badaniach wykazała, iż w grupie GEM-CAP zaobserwowano więcej przypadków neutropenii, co nie wiązało się jednak z większą liczbą przypadków gorączki neutropenicznej. Ponadto stwierdzono, iż dołączenie CAP do GEM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopa (ang. *Hand-foot syndrome*, HFS), jednakże jedynie u 4% rozwinął się HFS w 3/4 stopniu ciężkości.

- na podstawie badania Bernhard 2008: nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą chorych leczonych GEM-CAP, a grupą pacjentów otrzymujących GEM w monoterapii dla jakości życia, a uzyskane odsetki korzyści klinicznych (CRB) były podobne w obu grupach (p=0,8).

- wyniki metaanalizy przeprowadzonej w badaniu Cunningham 2009 oraz metaanalizy Xie 2010: metaanaliza wykonana przez autorów badania Cunningham 2009 wykazała: znamienne statystycznie

dłuższy OS, na korzyść GEM-CAP względem GEM [HR=0,86 (95%CI: 0,75; 0,98), p=0,02]. Ponadto w metaanalizie *Xie 2010* wykazano istotnie statystycznie większą poprawę 6-mies. OS w grupie chorych, leczonych GEM-CAP względem grupy pacjentów, otrzymujących GEM.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy oraz badań pierwotnych dotyczących temozolomidu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C25.9 (nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone).

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Profil bezpieczeństwa z włączonych badań klinicznych został przedstawiony w powyższym rozdziale. Natomiast dodatkowa ocena bezpieczeństwa wykazała, iż stosowanie temozolomidu wiąże się z ciężkimi toksycznymi uszkodzeniami wątroby (komunikat URPL z dnia 20.12.2013 r., oraz komunikat EMA), natomiast stosowanie kapecytabiny może się wiązać z bardzo rzadkimi przypadkami ciężkich reakcji skórnych, takich jak: Zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (komunikat URPL z dnia 16.12.2013 r.)

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Irinotekan, temozolomid oraz kapecytabina są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce zarówno w ramach chemioterapii nowotworów jak i w programach lekowych. Szczegółowe wskazania wg ICD-10, w zakresie których powyższe substancje czynne są finansowane w ramach chemioterapii zdefiniowano w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

W ramach programów lekowych substancja czynna kapecytabina finansowana jest ze środków publicznych w programie lekowym (kategoria - B. Leki dostępne w ramach programu lekowego) „Leczenie raka piersi (C50)” natomiast temozolomid jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach dedykowanego programu lekowego „Leczenie glejaków mózgu (C71)”. Pacjenci są kwalifikowani do ww. programów lekowych po spełnieniu kryteriów włączenia do leczenia, natomiast poziom odpłatności dla chorego za lek w programie jest bezpłatny.

Ponadto temozolomid jest również finansowany w ramach leków stosowanych w ramach chemioterapii (kategoria C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) w leczeniu nowotworów u dzieci we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalifikowanych do rozpoznań wg ICD-10.

Irynotekan jest refundowany ze środków publicznych w ramach leków stosowanych w ramach chemioterapii (w kategorii C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), zakres rozpoznań wg ICD-10 dla irynotekanu dotyczy nowotworów układu pokarmowego, nowotworów układu oddechowego, nowotworów autonomicznego układu nerwowego oraz nowotworów kości i tkanki łącznej. Poziom odpłatności dla pacjenta w zakresie substancji czynnych finansowanych zarówno w ramach chemioterapii jak i w programach lekowych to – bezpłatnie.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ substancje czynne:

- Irinotekan w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9)
- Temozolomid w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9)
- Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C.25.9)

są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Dane przekazane przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji wskazują, że w 2013 roku wydano łącznie 2 zgody na leczenie temozolomidem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu, a liczba wniosków na leczenie temozolomidem w roku 2013 roku – 1 wniosek. W latach 2012 - 2013 wydano łącznie 3 zgody na leczenie kapecytabiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Natomiast liczba złożonych wniosków na leczenie z zastosowaniem tej substancji czynnej wyniosła w latach

2012-2013 roku – 2 wnioski. W odniesieniu do substancji czynnej irinotekan w 2012 roku złożono 11 wniosków oraz wydano tyle samo zgód na leczenie pacjentów z rozpoznaniem C25; C25.1; C25.8; C25.9. Podobnie w roku 2013 złożono 11 wniosków oraz wydano 11 zgód na leczenie z zastosowaniem tej substancji czynnej w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji klinicznych (NCCN 2014, NCI 2013, Ontario 2013 i 2011, ESMO-ESDO 2012, PUO 2011) oraz jedną pozytywną rekomendację refundacyjną (PTAC 2012) dla stosowania irynotekanu (w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX) w leczeniu miejscowo zaawansowanego (nieoperacyjnego) lub przerzutowego raka trzustki u chorych z dobrym stanem sprawności (0-1 w skali ECOG). Ponadto zidentyfikowano również jedną pozytywną (NCCN 2014) rekomendację kliniczną dla zastosowania kapecytabiny w leczeniu raka trzustki. Jednakże odnaleziono również negatywną rekomendację kliniczną (ESMO-ESDO 2012) dla jej zastosowaniu w tym wskazaniu, z uwagi na sprzeczne wyniki badań dotyczących zastosowania terapii skojarzonej gemcytabiny z kapecytabiną u chorych na przerzutowego raka trzustki. Stwierdzenie to zostało również zawarte w wytycznych PUO z 2011 r. Nie zidentyfikowano natomiast żadnych rekomendacji refundacyjnych dla kapecytabiny w leczeniu nowotworów trzustki.

Nie odnaleziono również żadnych rekomendacji klinicznych, ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania temozolomidu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu: 1. Irinotekan w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9), 2.Temozolomid w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9), 3.Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9), AOTM-OT-431-43/2013, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 39/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014. W polskiej rekomendacji znajdującej się na stronie Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTOK) nie ma informacji o zastosowaniu przedmiotowej technologii medycznej. Zgodnie z polskimi wytycznymi lekami stosowanymi w przewlekłej białaczce limfocytowej są: fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, chlorambucyl, bendamustyna, alemtuzumab. W rekomendacji NCCN 2014 wspomniano o doksorubicynie podawanej w schemacie RCHOP, jednak bez zaznaczenia, że chodzi o doksorubicynę liposomalną niepegylowaną.*

*Nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących zastosowania tej technologii lekowej u pacjentów z CLL.*

*Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w przewlekłej białaczce limfocytowej.*





## **Przedmiot wniosku**

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktu leczniczego doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

### **Problem zdrowotny**

Przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, ang. chronic lymphocytic leukemia) definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej  $5 \times 10^9/l$  lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku.

Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata. Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano 1 555 przypadków białaczki limfatycznej.

Jedynie 11% chorych ma mniej niż 55 lat w momencie rozpoznania choroby, co ogranicza możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation), jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego. Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio: powyżej 10 lat w przypadku wczesnego okresu choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), 3–10 lat w okresie pośrednim (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i poniżej 3 lat w okresie zaawansowanym (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C). Jediną szansą na uzyskanie wyleczenia, dostępną niestety u nie więcej niż 10% chorych, jest przeprowadzenie allo-HSCT.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Doksorubicyna może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoizomerazy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. Zgodnie z zapisami ChPL 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 w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną, jednocześnie utrzymując skuteczność przeciwnowotworową w doświadczalnych guzach.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z polskimi wytycznymi lekami stosowanymi w przewlekłej białaczce limfocytowej są: fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, chlorambucyl, bendamustyna, alemtuzumab.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W trakcie przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono żadnych badań dotyczących zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej u chorych na CLL. Odnaleziono badania dotyczą oceny skuteczności doksorubicyny w schematach m.in. COP, CAP, CHOP i zostały opublikowane w latach 1988-1996.

Zgodnie z informacją zamieszczoną w ChPL w badaniach klinicznych najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Myocet były nudności/ wymioty (73%), leukopenia

(70%), wyłysienie (66%), neutropenia (46%), astenia/zmęczenie (46%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej (42%), trombocytopenia (31%) i niedokrwistość (30%).

Następujące reakcje niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu Myocet na rynek (reakcje występujące bardzo często  $\geq 1/10$ ): gorączka neutropeniczna, zakażenia, neutropenia, trombocytopenia, anemia, leukopenia, anoreksja, odwodnienie, nudności, wymioty, Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej, biegunka, wyłysienie, astenia, zmęczenie, gorączka, ból, dreszcze.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. w ramach środków publicznych refundowane są obie przedmiotowe substancje czynne. Należy jednak zaznaczyć, że refundacja dotyczy innych wskazań niż przewlekła białaczka limfocytowa.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA lenalidomid i doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniu: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w latach 2012 - 2013 wpłynęły łącznie 2 wnioski dotyczące finansowania lenalidomidu i doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej i wydano łącznie 2 zgody na realizację tych świadczeń w ramach chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014 (rekomendacja ESMO 2011 została przytoczona ze względu na fakt, iż wytyczne z 2013 stanowią jej uzupełnienie). W polskiej rekomendacji znajdującej się na stronie Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTOK) nie ma informacji o zastosowaniu przedmiotowych technologii medycznych. W rekomendacji NCCN 2014 wspomniano o doksorubicynie podawanej w schemacie RCHOP jednak bez zaznaczenia że chodzi o doksorubicynę liposomalną niepegylowaną.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w przewlekłej białaczce limfocytowej.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Doksorubicyna liposomalna niepegylowana, lenalidomid we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-47/2013, 23 stycznia 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 40/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014. W wytycznych lenalidomid wymieniany jest jako jedna z opcji leczenia pacjentów z dużym ryzykiem (nawrót, oporność choroby, del (17p i 11q)). Jednakże podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z EMA i URPL wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Również FDA i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.*

*Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania lenalidomidu w przewlekłej białaczce limfocytowej.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktu leczniczego lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

**Problem zdrowotny**

Przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, ang. chronic lymphocytic leukemia) definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej  $5 \times 10^9/l$  lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku.

Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata. Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano 1 555 przypadków białaczki limfatycznej.



Jedynie 11% chorych ma mniej niż 55 lat w momencie rozpoznania choroby, co ogranicza możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation), jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego. Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio: powyżej 10 lat w przypadku wczesnego okresu choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), 3–10 lat w okresie pośrednim (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i poniżej 3 lat w okresie zaawansowanym (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C). Jedyną szansą na uzyskanie wyleczenia, dostępną niestety u nie więcej niż 10% chorych, jest przeprowadzenie allo-HSCT.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- $\alpha$  i IL-6) przez monocyty.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z polskimi wytycznymi lekami stosowanymi w przewlekłej białaczce limfocytowej są: fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, chlorambucyl, bendamustyna, alemtuzumab.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono ostatecznie trzy badania pierwotne: Chen 2011; badanie NCT00535873 publikacje Badoux 2011 i Strati 2013 (przedłużony czas obserwacji) oraz NCT00267059 publikacja Ferrajoli 2008 oceniające zastosowanie lenalidomidu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w trzech populacjach pacjentów: pacjenci wcześniej nieleczeni, starsi powyżej 65 r. i pacjenci ze wznową lub w przypadku oporności na leczenie. Wszystkie włączone badania były badaniami II fazy, jednoramiennymi tj. badaniami bez grupy kontrolnej. Na ich podstawie trudno więc wnioskować o skuteczności leku względem innych opcji medycznych.

W badaniu Chen 2011 w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu CLL B-komórkowej (I linia leczenia) wystąpienie częściowej odpowiedzi zaobserwowano u 56% badanych (14 pacjentów). Żaden z pacjentów nie uzyskał odpowiedzi całkowitej, a u 10 uzyskano stabilizację choroby. Wśród 25 badanych pacjentów 2 letni OS wyniósł 92 % (95% CI, 81%-100%) - 92% pacjentów żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 2 lata, a PFS 89% (95% CI, 74%-100%). Mediana czasu uzyskania odpowiedzi wyniosła 4,9 m-ca (1,8-19,6 m-ca), a czas jej trwania to 16,6 m-ca (5,0-28,7 m-ca).

W publikacji Badoux 2011 (badanie NCT00535873) w populacji pacjentów starszych wystąpienie jakiegokolwiek odpowiedzi zaobserwowano u 65% badanych (39 chorych), a całkowitą odpowiedź u 10% (6 pacjentów). 88% pacjentów żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 29 m-cy, wskaźnik dla PFS wyniósł 60% (95CI, 46%-72%). W dłuższym okresie obserwacji (Strati 2013) 82% pacjentów żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 4 lata (58% pacjentów miało długoterminową odpowiedź tj. powyżej 36 m-cy).

W badaniu Ferrajoli 2008 w populacji pacjentów ze wznową lub w przypadku oporności na leczenie jakiegokolwiek odpowiedzi zaobserwowano u 32% pacjentów (14 chorych), w tym odpowiedź całkowita wystąpiła u 7% pacjentów (3 chorych), stabilizację choroby uzyskano u 25% (11 chorych). U 43% (19 chorych) wystąpiła progresja. 32 (78%) pacjentów, żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 14 m-cy.

W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu CLL B-komórkowej (I linia leczenia, Chen 2011) najczęściej zaobserwowano występowanie neutropenii (72% tj. 18 chorych), a gorączka neutropeniczna wystąpiła u 5 pacjentów (20%). Zaobserwowano występowanie zaburzeń metabolicznych oraz niehematologicznych zdarzenia takie jak: tumor flare (syndrom paradoksalnego zwiększonego bólu), zmęczenie, wysypka skórna i świąd, bóle mięśni. W badaniu nie wystąpił zespół rozpadu guza.

W populacji pacjentów starszych (Badoux 2011) również najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia oraz infekcje. Z zaburzeń metabolicznych najczęściej występowała hyperglikemia. Odnotowano także bardzo często występowanie zmęczenia, biegunki i zaparcie, tumor flare, wysypki skórnej i pocenia.

W populacji pacjentów ze wznową lub w przypadku oporności na leczenie (Ferrajoli 2008) z zaburzeń hematologicznych również najczęściej występowała neutropenia. Z zaburzeń niehematologicznych najczęściej występowało zmęczenie, biegunka, tumor flare i wysypka skórna.

Zgodnie z informacją zamieszczoną w ChPL leku Revlimid do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często  $\geq 1/10$ ) związanych ze stosowaniem lenalidomidu należą: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), trombocytopenia, neutropenie, niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne, leukopenie, hipokaliemia, obniżony apetyt, neuropatie obwodowe (z wyłączeniem neuropatii ruchowej), zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy, niewyraźne widzenie, epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, duszność, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, zaparcia, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, wysypki, sucha skóra, świąd, kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie, obrzęk, gorączka, objawy grypopodobne.

Firma Celgene w porozumieniu z EMA i URPL wydała komunikaty nie zalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych.

Również FDA i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.

W 2008 r. FDA podała, że po terapii lenalidomidem raportowano przypadki ciężkich działań niepożądanych, w tym zespołu Stevens-Johnsona, toksycznej rozptywanej martwicy naskórka, rumienia wielopostaciowego.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. w ramach środków publicznych refundowane są obie przedmiotowe substancje czynne. Należy jednak zaznaczyć, że refundacja dotyczy innych wskazań niż przewlekła białaczka limfocytowa.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA lenalidomid i doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniu: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w latach 2012 - 2013 wpłynęły łącznie 2 wnioski dotyczące finansowania lenalidomidu i doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej i wydano łącznie 2 zgody na realizację tych świadczeń w ramach chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014 (rekomendacja ESMO 2011 została przytoczona ze względu na fakt, iż wytyczne z 2013 stanowią jej uzupełnienie). W polskiej rekomendacji znajdującej się na stronie Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTOK) nie ma informacji o zastosowaniu przedmiotowych technologii medycznych.

W pozostałych wytycznych wymieniany jest lenalidomid jako jedna z opcji leczenia pacjentów z dużym ryzykiem (nawrót, oporność choroby, del (17p i 11q)).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania lenalidomidu w przewlekłej białaczce limfocytowej.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Doksorubicyna liposomalna niepegylowana, lenalidomid we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-47/2013, 23 stycznia 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 41/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.  
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach  
zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49, C49.5, C57.0, C84.1  
realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia  
chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49, C49.5, C57.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, jednakże tylko u pacjentów z przeciwwskazaniami do doksorubicyny w innej postaci.*

*Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego doksorubicynę liposomalną pegylowaną, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.*

#### **Uzasadnienie**

*Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał, że doksorubicyna liposomalna pegylowana jest, ale stosunkowo rzadko, rekomendowana we wnioskowanych wskazaniach (częstsze są odwołania do doksorubicyny konwencjonalnej). Spośród sześciu rekomendacji dotyczących mięsaków tkanek miękkich (MTM), czterech dotyczących trąbki Fallopie oraz pięciu dotyczących choroby Sezary’ego, tylko trzy uwzględniały stosowanie doksorubicyny liposomalnej w toku leczenia. Amerykańska organizacja NCCN (2007, 2013) zaleca stosowanie przedmiotowej technologii lekowej w leczeniu nowotworów tkanek miękkich (jako jedną z opcji leczenia nowotworów nieoperacyjnych i/lub z przerzutami) oraz w nowotworze trąbki Fallopie (jako druga linia leczenia w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatyną). Inne*





*z amerykańskich towarzystw – USCLC, zaleca m.in. włączenie doksorubicyny liposomalnej do drugiej linii leczenia choroby Sezary’ego.*

*Liposomalna i liposomalna pegylowana postać doksorubicyny wykazały korzystny profil toksyczności z lepszymi wynikami dotyczącymi kardiotoxyczności, mniejszą liczbą zdarzeń w postaci mielosupresji, alopecji, mdłości oraz wymiotów. Korzystniejsza wartość indeksu terapeutycznego liposomalnych postaci antracyklin, bez pogarszania wyników skuteczności klinicznej, świadczy o korzyści z ich zastosowania, czyniąc je odpowiednim wyborem terapeutycznym w przypadku terapii osób starszych, pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności oraz chorych uprzednio poddawanych terapii antracyklinami.*

*W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w żadnym z omawianych wskazań.*

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktu leczniczego doksorubicyna liposomalna pegylowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C49 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone, C49.5 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy, C57.0 – nowotwór złośliwy trąbki Fallopie, C84.1 – choroba Sezary’ego w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

#### **Problem zdrowotny**

ICD-10: C49 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony

ICD-10: C49.5 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięśniaki tkanek miękkich, MTM) w populacji występują rzadko (mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych wśród ludzi), aczkolwiek stanowią bezpośrednie zagrożenie zdrowia. W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych, większość występuje sporadycznie. Kliniczny obraz MTM jest podobny mimo znacznego zróżnicowania licznych typów histologicznych. W większości przypadków jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, zlokalizowany najczęściej podpowięziowo.

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.

ICD-10: C57.0 – nowotwór złośliwy – trąbka Fallopie

Pierwotny rak jajowodu (trąbki Fallopie, rurki Fallopie) to najrzadszy nowotwór żeńskich narządów płciowych. Brak charakterystycznych objawów oraz sporadyczne występowanie sprawiają, że najczęściej nie bierze się go pod uwagę w różnicowaniu dolegliwości z zakresu miednicy mniejszej. Jest on najrzadziej diagnozowanym nowotworem złośliwym spośród wszystkich nowotworów układu rozrodczego u kobiet. Częstość występowania szacuje się na 0,18 – 1,8% wszystkich nowotworów narządu rodowego, z tego 10 – 26% guzów jest umiejscowionych obustronnie. Średni wiek w momencie rozpoznania raka jajowodu wynosi 55-60 lat.

Leczenie oparte jest na protokołach stosowanych w guzach jajnika. Podstawą jest leczenie operacyjne. W przypadku znacznego zaawansowania choroby należy dążyć do zmniejszenia masy guza (cytoredukcji). W leczeniu uzupełniającym stosuje się chemioterapię z użyciem pochodnych platyny oraz radioterapię.

ICD-10: C84.1 – choroba Sézary'ego

Choroba Sézary'ego (zespół Sézary'ego, ang. Sézary syndrome – SS) to jeden z najczęstszych, obok ziarniniaka grzybiastego MF, nowotworów z niejednorodnej grupy chłoniaków skóry T-komórkowych (ang. cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) – heterogennej grupy złośliwych rozrostów limfoproliferacyjnych, wywodzących się z komórek T i NK. Zespół Sézary'ego oraz ziarniniak grzybiasty stanowią łącznie 70–75% wszystkich CTCL, natomiast zapadalność roczną na wszystkie typy CTCL ocenia się na 6/1 mln populacji.

SS charakteryzuje się erytrodermią, uogólnioną limfadenopatią oraz obecnością komórek Sézary'ego we krwi obwodowej, węzłach chłonnych i skórze. Jest to przewlekła i obejmująca całe ciało choroba, dlatego najczęściej zalecane jest leczenie systemowe, w tym chemioterapia doustna lub dożylna.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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.

Pegylowane liposomy zawierają wszczepione w powierzchnię segmenty hydrofilowego polimeru - metoksy polietylenoglikolu (MPEG). Liniowe ugrupowania MPEG wystają z powierzchni liposomu, tworząc ochronną otoczkę, która zmniejsza interakcje między podwójną warstwą lipidową i składnikami osocza. Pozwala to na wydłużenie czasu przebywania liposomów produktu Caelyx w krążeniu. Pegylowane liposomy są dostatecznie małe (przeciętna średnica w przybliżeniu 100 nm), aby mogły w nienaruszonej formie opuścić uszkodzone naczynia zaopatrujące guzy. Dowody przenikania pegylowanych liposomów z naczyń krwionośnych, ich wnikania i kumulacji w guzie, uzyskano u myszy z guzami nowotworowymi okrężnicy C-26 i myszy transgenicznych z uszkodzeniami podobnymi do mięsaka Kaposi'ego. Pegylowane liposomy mają również słabo przepuszczalną strukturę lipidową i wewnętrzny wodny układ buforujący, które wspólnie utrzymują chlorowodorek doksorubicyny zamknięty w czasie przebywania liposomu w krążeniu.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, opinie ekspertów klinicznych oraz dane dotyczące finansowania chemioterapii u pacjentów z rozpoznaniem zaklasyfikowanymi do kodów ICD-10: C49, C49.5, C57.0 oraz C84.1. W tych wskazaniach zarejestrowanych i finansowanych jest wiele leków wchodzących w skład standardowej chemioterapii, m.in. konwencjonalna doksorubicyna i ifosfamid stosowane rutynowo w MTM, a także paklitaksel i karboplatyna (najczęściej rekomendowane w leczeniu nowotworu jajowodu) oraz metotreksat, beksaroten oraz alemtuzumab (jako leczenie w rozpoznaniu C84.1).

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w medycznych bazach danych PubMed, Embase oraz Cochrane Library, opartego na strategiach zamieszczonych w załącznikach do raportu, nie odnaleziono metaanaliz ani przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpatrywanych wskazaniach. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z ocenianą tematyką. W związku z brakiem najwyższej jakości dowodów, analizę efektywności klinicznej oparto na zidentyfikowanych próbach klinicznych o możliwie najwyższej jakości, tj. na badaniach III fazy oraz ewentualnie fazy II.

ICD-10: C49 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony

ICD-10: C49.5 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy

Do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa doksorubicyny liposomalnej pegylowanej stosowanej we wskazaniach C49 oraz C49.5 wykorzystano cztery badania:

- Judson 2001 – randomizowane, dwuramienne badanie kliniczne II fazy, porównujące liposomalną doksorubicynę pegylowaną z doksorubicyną konwencjonalną;
- Poveda 2005 – jednoramienne pilotowe badanie kliniczne II fazy;

- Chidiac 2000 – jednoramienne badanie kliniczne II fazy;
- Garcia 1998 – jednoramienne, pilotowe badanie kliniczne II fazy.

Należy podkreślić, że w przypadku rozpoznania typu nowotwory „inne” czy „nieokreślone” nie można spodziewać się dostępności danych wysokiej jakości ponieważ dostępne dowody naukowe z zasady odnoszą się do dobrze zdefiniowanych wskazań.

W badaniu Judson 2001, badającym łącznie 95 pacjentów z zaawansowanymi lub przerzutowymi MTM, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie okazał się być porównywalny w obydwu badanych grupach i wyniósł odpowiednio 10% dla grupy PLD (N=50) oraz 9% dla grupy DXR (N=44). W obydwu ramionach odnotowano po jednym przypadku wystąpienia odpowiedzi całkowitej (2% w obydwu grupach). Częściową odpowiedź uzyskano u 8% pacjentów z grupy PLD i u 7% z grupy DXR. Brak zmian obserwowano u 32% pacjentów z ramienia PLD oraz u 40% pacjentów leczonych DXR. Progresja choroby wystąpiła u 48% chorych z grupy PLD oraz u 44% z grupy DXR. Średni czas do progresji choroby w grupie PLD wyniósł 65 dni, natomiast w grupie komparatora 82 dni. Czas przeżycia całkowitego wyniósł natomiast odpowiednio dla PLD i DXR 320 i 246 dni. W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie zauważono różnic istotnych statystycznie.

W badaniu Poveda 2005 wzięło udział 28 pacjentów po uprzednim leczeniu jednym schematem chemioterapii, w tym 22 pacjentów leczonych wcześniej za pomocą DXR. Wśród poddawanych leczeniu pacjentów uzyskano wskaźnik odpowiedzi na leczenie 7,4% (95% CI: 0-17%). Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby po 3 i po 6 miesiącach wynosił odpowiednio 48 i 22% dla całej próby, 40 i 40% dla pacjentów nieeksponowanych wcześniej na DXR oraz 45 i 18% wśród pacjentów leczonych wcześniej DXR. Średnia długość trwania choroby stabilnej wyniosła 4,7 miesiąca (zakres: 2,7 – 12). Wyniki oceny jakości życia wg kwestionariusza QLQ C30 osiągnęły wystarczający poziom wiarygodności, by stwierdzić, że rozpoczęcie terapii nie powodowało pogorszenia jakości życia. PLD została uznana za opcję terapeutyczną tylko dla pacjentów nieleczonych wcześniej schematami opartymi na DXR.

W badaniu Chidiac 2000, wśród 15 obserwowanych pacjentów nie zarejestrowano żadnego przypadku uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie. Średni czas do progresji choroby wyniósł 1,9 mies., natomiast szacowany czas całkowitego przeżycia wyniósł 12,3 mies. Ze względu na niekorzystne wyniki uzyskane w próbie nie rozszerzano badanej populacji. Uznano, że mimo dobrej tolerancji PLD wśród pacjentów z zaawansowanymi MTM, nie ma ona klinicznie uzasadnionego zastosowania terapeutycznego w tym wskazaniu.

Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Garcia 1998 zaprezentowano dla 13 pacjentów (całkowita liczba włączonych do badania pacjentów to 16 osób), spośród których żaden nie uzyskał całkowitej bądź częściowej odpowiedzi na zastosowane leczenie. Najlepszym wynikiem była choroba stabilna stwierdzona u 25% pacjentów, trwająca od 2 do 4 miesięcy. Wycofanie się z badania następowało u większości pacjentów z powodu progresji choroby (13 pacjentów), ze względu na zły stan kliniczny (1 pacjent) oraz możliwość zmiany schematu leczenia (1 pacjent).

ICD-10: C57.0 – nowotwór złośliwy – trąbka Fallopie

Zgodnie z wszystkimi odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi (australijskimi: GMCT 2009 i AHS 2013, kanadyjską CCO 2013 oraz amerykańską NCCN 2013) w przedmiotowym wskazaniu zalecane są takie same schematy leczenia jak w przypadku nowotworu jajnika oraz pierwotnych nowotworów otrzewnej. Podaje się, że wszystkie z wymienionych w jednakowy sposób reagują na leczenie. Podejście takie jest zbieżne ze stanowiskiem eksperta klinicznego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej Prof. dr hab. n. med. Włodzimierza Sawickiego – który podał, że „zalecenia dotyczące chemioterapii raka jajowodu są takie same jak w przypadkach raka jajnika”. Mając powyższe na względzie można uznać, że stosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozważanym wskazaniu jest uzasadnione w takim samym stopniu jak jej stosowanie we wskazaniu zarejestrowanym, tj. „w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem.”

Dodatkowo w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono randomizowane badanie kliniczne III fazy (Colombo 2012, N=829), porównujące paupilon z pegylowaną doksorubicyną liposomalną u pacjentek opornych lub nieodpowiadających na leczenie związkami platyny chorych

na nabłonkowy nowotwór jajnika, pierwotny nowotwór jajowodu lub pierwotny nowotwór otrzewnej. W okresie obserwacji wynoszącym 27 miesięcy, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego tj. przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy grupą patupilonu a grupą PLD (HR=0,93, 95% CI 0,79-1,09; p=0,195). Średnie przeżycie całkowite wynosiło 13,2 miesiąca w grupie patupilonu oraz 12,7 miesiąca w grupie PLD, a odsetki jednorocznych przeżyć odpowiednio 53,8% oraz 52,0%. Zgodnie z analizą post hoc średni czas przeżycia całkowitego nie różnił się istotnie statystycznie w podgrupie pacjentów z nowotworem jajowodu (13,5 miesiąca w grupie patupilonu oraz 20,6 miesiąca w grupie PLD). Średni czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosił 3,7 miesiąca w obu porównywanych grupach (HR=1,05, 95% CI 0,89-1,24). Przy ocenie przeprowadzonej przez lokalnego badacza PFS pozostał niezmienny w grupie patupilonu natomiast obniżył się do 3,2 miesiąca w grupie PLD (HR=0,99, 95% CI 0,84-1,16). Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie niższy w grupie PLD (7,9% vs. 15,5%, OR=2,111; 95% CI 1,356-3,285). Wszystkie stwierdzone odpowiedzi na leczenie były odpowiedziami częściowymi i trwały średnio 6,3 miesiąca w grupie patupilonu oraz 7,2 miesiąca w grupie PLD. Jakość życia mierzona z użyciem indeksu Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary (FACT-O) była wyższa w grupie PLD niż w grupie patupilonu.

ICD-10: C84.1 – choroba Sézary’ego

Dowody naukowe na efektywność kliniczną pegylowanej doksorubicyny liposomalnej stosowanej ściśle w chorobie Sézary’ego są ograniczone, co może być skutkiem stosunkowej rzadkości tej jednostki chorobowej oraz częstego jej łącznego traktowania z powszechniejszym ziarniniakiem grzybiastym, kwalifikowanym do kodu ICD-10 C84.0. Zidentyfikowano dwie publikacje (Quereux 2008 oraz Pulini 2007) opisujące badania prospektywne dotyczące efektywności klinicznej doksorubicyny liposomalnej pegylowanej wśród pacjentów z zaawansowanym/nawracającym chłoniakiem T komórkowym, w tym syndromem Sézary’ego.

W badaniu Quereux 2008 u 10 pacjentów występował nieprzekształcony ziarniniak grzybiasty, u 5 choroba Sézary’ego, u 5 histologicznie przekształcona choroba Sézary’ego, a u kolejnych 5 przekształcony ziarniniak grzybiasty. Wcześniej chorzy przyjmowali: miejscową chemioterapię (karmustyna, iperyt azotowy), fototerapię, retinoidy, monochemioterapię (metotreksat, chlorambucil, cyklofosfamid, etopozyd), interferon alfa, radioterapię, pozaustrojową fotoferezę, polichemioterapię (najczęściej skojarzenie cyklofosfamidu, winkrystyny, doksorubicyny i prednizonu). Po zakończeniu leczenia odpowiedź na leczenie stwierdzono u 14 z 25 badanych (56%), w tym stwierdzono 5 (20%) odpowiedzi całkowitych, z czego 3 potwierdzono histologicznie, oraz 9 (36%) odpowiedzi częściowych. Dziewięciu pacjentów doświadczyło progresji choroby. Średni czas przeżycia wyniósł 43,7 miesiąca. Spośród 10 pacjentów z syndromem Sézary’ego u 60% stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie: 1 odpowiedź całkowitą oraz 5 odpowiedzi częściowych. Nie stwierdzono aby odpowiedź na leczenie zależała od wieku (p=0,23), płci (p=0,90), typu chłoniaka (p=0,14), przekształcenia histologicznego (p=0,20), stadium choroby (p=0,33) lub wcześniejszego stosowania chemioterapii (p=0,88).

Pośród 14 pacjentów, którzy doświadczyli obiektywnej odpowiedzi na leczenie, średni czas przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 5 miesięcy, a średni czas przeżycia całkowitego 45,8 miesiąca. Spośród 5 pacjentów, u których udało się uzyskać odpowiedź całkowitą na leczenie, u 3 wystąpił nawrót średnio po 358 dniach (60%). Średni czas przeżycia bez progresji choroby dla podgrupy pacjentów z SS wyniósł 2 miesiące.

Z kolei w prospektywnym badaniu II fazy Pulini 2007 uczestniczyło 19 pacjentów z zaawansowanym/nawracającym skórnym chłoniakiem T-komórkowym, w tych 3 pacjentów z chorobą Sézary’ego. Po podaniu średnio 6 dawek PLD (zakres 2-8), u 8/19 pacjentów stwierdzono odpowiedź całkowitą (42,1%), u 5 bardzo dobrą odpowiedź częściową (26,3%), a u 3 pacjentów odpowiedź częściową wg kryteriów Cheson 1999. Obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono zatem u 84,2% chorych (16/19). Spośród 3 pacjentów z SS, u jednego stwierdzono odpowiedź całkowitą, pozostali nie odnieśli korzyści z leczenia. U jednego z pacjentów z SS, którzy nie odpowiedzieli na leczenie po 6 podaniach PLD stwierdzono chorobę stabilną, u drugiego niewielką odpowiedź na leczenie (ang. minor response). Pacjenci ci nie odpowiadali również na leczenie z zastosowaniem fotoferezy pozaustrojowej, interferonu i fludarabiny (6 cykli), ale osiągnęli

odpowiednio odpowiedź częściową po doustnym chlorambucylu oraz bardzo dobrą odpowiedź częściową po doustnym beksarotenie.

Na dzień zakończenia badania, 12 pacjentów pozostawało żywych (6 z bardzo dobrą odpowiedzią częściową lub odpowiedzią częściową oraz 2 z odpowiedzią całkowitą), zmarło 7 chorych (2 z progresją choroby oraz 5 z przyczyn niezwiązanych z chorobą). Średni czas przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosiły odpowiednio 34, 18 i 19 miesięcy. OS, EFS oraz PFS dla 46 miesiąca wynosiły odpowiednio 44%, 30% i 37%.

Do bardzo częstych działań niepożądanych stopnia 3/4 związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Caelyx, w poszczególnych wskazaniach zarejestrowanych wg Charakterystyki Produktu Leczniczego, należą:

- w raku piersi: PPE;
- w raku jajnika: neutropenia, PPE;
- w szpiczaku mnogim: neutropenia, małopłytkowość;
- w mięsaku Kaposi'ego: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, nudności.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Rafiyath 2012, porównujący profil bezpieczeństwa liposomalnej doksorubicyny z konwencjonalnymi antracyklinami sugeruje, że pegylowana doksorubicyna liposomalna, na równi z doksorubicyną liposomalną niepegylowaną, charakteryzują się lepszym profilem toksyczności niż konwencjonalne formy. Zauważalny jest korzystniejszy profil kardiotoxyczności oraz rzadsze występowanie mielosupresji, alopecji, mdłości i wymiotów. Korzystniejsza wartość indeksu terapeutycznego liposomalnych postaci antracyklin bez pogarszania wyników skuteczności klinicznej świadczy na ich korzyść, czyniąc je odpowiednim wyborem terapeutycznym w przypadku terapii osób starszych, pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności oraz chorych uprzednio poddawanych terapii antracyklinami.

Profil bezpieczeństwa stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej we wskazaniu mięsaki tkanek miękkich określono na podstawie danych uzyskanych z czterech badań klinicznych, poddających próbie łączną liczbę 150 pacjentów. Najczęściej odnotowywane zdarzenia niepożądane to: reakcje skórne, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, anoreksja, zapalenie jamy ustnej.

Wszystkie z odnalezionych prób klinicznych podkreślają korzystny profil bezpieczeństwa PLD wśród pacjentów z zaawansowanymi MTM. Dwuramienne badanie Judson 2001, porównujące PLD z DXR, podkreśla przewagę badanego leku nad komparatorem względem redukcji hematologicznych zdarzeń nieporządkanych oraz gorączki neutropenicznej i alopecji. PLD natomiast powoduje częstsze występowanie PPE w porównaniu do DXR.

W nowotworze złośliwym trąbki Fallopa, na podstawie badania III fazy Colombo 2012 stwierdzono, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem PLD są: zapalenie jamy ustnej (43,0%), zespół ręka-stopa (41,8%) oraz neutropenia (21,8%), które w grupie patupilonu zaobserwowano odpowiednio u 9,0%, 1,2% oraz 8,2% pacjentów. W grupie patupilonu często występowały biegunka (85,3%) oraz neuropatia obwodowa (39,3%), które w grupie PLD wystąpiły odpowiednio u 17,1% oraz 16,1% pacjentów. Innymi częstymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w obu porównywanych grupach były: nudności (63,2% w grupie patupilonu oraz 46% w grupie PLD), zmęczenie (55,7% vs. 46,5%) oraz wymioty (46,3% vs. 32,0%). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 181 (45,0%) pacjentów w grupie patupilonu oraz 150 pacjentów (36,7%) w grupie PLD. Ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u  $\geq 5\%$  pacjentów w grupie patupilonu były: biegunka (17,9%), wymioty (11,7%), nudności (9,2%), ból brzucha (6,7%), odwodnienie (6,2%) oraz niedrożność jelit (5,0%), natomiast w grupie PLD wymioty (8,3%), ból brzucha (6,8%) oraz nudności (6,1%). Ciężkie zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia u 28 pacjentów (7,0%) w grupie patupilonu oraz 24 pacjentów (5,9%) w grupie PLD.

Oдноśnie choroby Sézary'ego w badaniu II fazy Quereux 2008 do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: anemia (36%, n=9), astenia (20%, n=5), mdłości i wymioty (20%, n=5), zespół ręka-stopa (12%, n=3), neutropenia (12%, n=3) oraz ból brzucha (12%, n=3). Stwierdzono 2 zdarzenia niepożądane stopnia 4 – były to hipertermia oraz hemofagocytoza stwierdzone u tego samego

pacjenta. U dwóch pacjentów stwierdzono kardiologiczne zdarzenia niepożądane: blok przedsionkowo-komorowy (stopień 3) oraz spadek frakcji wyrzutowej lewej komory do poniżej 50% (stopień 2). Dwóch pacjentów doznało poważnych infekcji.

Natomiast w badaniu Pulini 2007 zdarzenia niepożądane stwierdzono u 5 pacjentów (26%), ale zdarzenia 3 i 4 stopnia wystąpiły tylko u 2 pacjentów (11%). Konieczność przerwania leczenia po 2 cyklach terapii zaszła u jednego pacjenta z odpowiedzią częściową (zawieszenie za zgodą pacjenta) i u jednego pacjenta z bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie (ze względu na zespół przesiąkania włósniczek 3 stopnia). Toksyczność hematologiczna była łagodna – stwierdzono tylko jeden przypadek neutropenii > 2 stopnia. Nie stwierdzono oportunistycznych infekcji.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Dokсорubicyna liposomalna pegylowana obecnie refundowana jest jako lek dostępny w ramach chemioterapii (a więc bezpłatny dla pacjenta) we wskazaniach określonych w załączniku C.22 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r., tj. we wskazaniach: C46 Mięsak Kaposi'ego + podpunkty; C50 Nowotwór złośliwy sutka + podpunkty; C56 Nowotwór złośliwy jajnika; C90 Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych + podpunkty.

W leczeniu ocenianych wskazań pozarejestacyjnych dokсорubicyna liposomalna pegylowana jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. We wskazaniach C49, C49.5, C57.0 oraz C84.1, na przestrzeni lat 2012-2013 złożono łącznie 3 wnioski o finansowanie PLD, w tym dwa we wskazaniu C49 i jeden we wskazaniu C84.1.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

We wskazaniu mięsaki tkanek miękkich odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych. Chemioterapia określana jest we wszystkich z nich jako pomocniczy element terapeutyczny, zwłaszcza podczas leczenia nowotworów o wysokim stopniu złośliwości histologicznej oraz o znacznych rozmiarach guza (>10 cm). Większość wytycznych (dwie polskie, europejska oraz amerykańska) za podstawę leczenia cytostatycznego uznaje antracykliny (najczęściej dokсорubicyna konwencjonalna, epirubicyna) w terapii skojarzonej lub w monoterapii. NCCN (2007) zaleca stosowanie PLD jako jedną z opcji leczenia nowotworów nieoperacyjnych i/lub z przerzutami w leczeniu MTM.

Wszystkie z odnalezionych rekomendacji dotyczących nowotworów żeńskich narządów płciowych stawiają na równi leczenie nowotworu trąbki Fallopi z terapią nowotworu nabłonkowego jajnika, a spośród nich trzy (AHS 2013, CCO 2013, NCCN 2007) odnoszą się w ten sam sposób również do nowotworów pierwotnych otrzewnej. Chemioterapia rekomendowana jest jako leczenie wspomagające po zabiegach operacyjnych oraz jako leczenie podstawowe dla pacjentów z nawrotem lub w zaawansowanych stadiach rozwoju choroby. Wśród rekomendowanych schematów leczenia najczęściej wymieniane są związki platyny – karboplatyna i cisplatyna oraz paklitaksel i docetaksel. Dokсорubicyna liposomalna zalecana jest przez NCCN (2013) w leczeniu nawrotów nowotworu jajowodu w skojarzeniu z karboplatyną (gdy pacjent jest wrażliwy na związki platyny) lub w monoterapii.

Wytyczne dotyczące choroby Sezary'ego (C84.1 wg klasyfikacji ICD-10) podkreślają znaczącą rolę prowadzenia terapii systemowej. W leczeniu zaawansowanych stadiów zespołu Sezary'ego nie ma jednolitych wytycznych postępowania. Pośród najczęściej wymienianych pojawia się terapia metotreksatem, beksarotenem oraz alemtuzumabem. Dokсорubicyna liposomalna rekomendowana jest przez USCLC 2010 w drugiej linii leczenia w ramach terapii systemowej w zespole Sézary'ego.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej (produkty lecznicze: Caelyx, Doxil) w żadnym z wymienionych wskazań: nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony (C49), nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy (C49.5), nowotwór złośliwy jajowodu (C57.0), choroba Sézary'ego (C84.1).

## **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Doksorubicyna liposomalna pegylowana we wskazaniach: nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone (C49), nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy (C49.5), nowotwór złośliwy trąbki Fallopa (C57.0), choroba Sézary'ego (C84.1). Raport skrócony ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-45/2013, 22 stycznia 2014 r.

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

1. Stanowisko eksperta przekazane podczas posiedzenia 28.01.2014 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 42/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.  
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
bendamustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym  
do kodu ICD-10: C81 z rozszerzeniami  
realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia  
chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bendamustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 z rozszerzeniami, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, z jego ograniczeniem do uzasadnionych klinicznie przypadków, np. terapii pomostowej do planowanego przeszczepu komórek macierzystych u pacjentów, u których stwierdzono pierwotną lub wtórną oporność na wcześniej zastosowane schematy leczenia o potwierdzonej skuteczności.*

*Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego bendamustynę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.*

**Uzasadnienie**

*Nie odnaleziono rekomendacji ani mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania bendamustyny we wskazaniu C81 (choroba Hodgkina) wraz z rozszerzeniami. Znanych jest szereg komparatorów dla wymienionej technologii o potwierdzonej skuteczności.*

*Przesłanki do stosowania tej technologii wynikające z dowodów o słabej jakości naukowej odnaleziono jedynie w odniesieniu do nielicznych przypadków pierwotnie lub wtórnie opornych na wcześniej zastosowane schematy leczenia, wymagających wprowadzenia terapii pomostowej do planowanego przeszczepu komórek macierzystych, co podkreśla w swojej opinii także jeden z ekspertów.*

*Liczba dotychczas wydawanych zgód na leczenie bendamustyną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach jest znikoma i nie przekracza 5 rocznie.*





## Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktów leczniczych bendamustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C81 - Choroba Hodgkina wraz z rozszerzeniami w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

## Problem zdrowotny

Choroba Hodgkina, zwana też ziarnicą złośliwą, jest chorobą nowotworową węzłów chłonnych. U ponad 80% pacjentów umiejscawia się powyżej przepony. Objawy ogólne występują u około 30% chorych. Mogą to być: gorączka (powyżej 38°C), nocne poty oraz ubytek masy ciała.

Od kilku lat obowiązuje nowe podejście do klasyfikacji chłoniaka Hodgkina. Anglojęzyczne klasyfikacje histopatologiczne obecnie używają określenia *Hodgkin lymphoma*. Zgodnie z klasyfikacją WHO/REAL wprowadzoną w 1999 roku, 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.

Podstawę rozpoznania stanowi ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub innej nacieczonej tkanki. Natomiast podstawę klasyfikacji stanowią różnice w morfologii komórek nowotworowych oraz w otaczających je środowiskach. Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka Hodgkina musi być zawsze uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds. Według tej klasyfikacji stopień zaawansowania obejmuje liczbę i lokalizację zajętych węzłów chłonnych lub narządów pozalimfatycznych, oraz obecność objawów ogólnych.

Zgodnie z otrzymaną opinią konsultanta wojewódzkiego ds. hematologii w praktyce klinicznej rozpoznanie chłoniaka Hodgkina opiera się na histologicznym badaniu pobranego węzła chłonnego i mieści się w zakresie C81.0 do C81.3.

W dostępnej literaturze medycznej nie odnaleziono danych objaśniających znaczenie następujących klasyfikacji: C81.7 – inna choroba Hodgkina; C81.9 – choroba Hodgkina nie określona. Przypadki takie wynikają zdaniem eksperta raczej z trudności w ocenie przez patomorfologa i w codziennej praktyce występują sporadycznie lub wcale.

Występują dwa szczyty zachorowań: pierwszy około 25 r.ż. i drugi po 50 r.ż. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety. Dzieci poniżej 10 r.ż. chorują natomiast bardzo rzadko. Chłoniak Hodgkina stanowi około 5–7% chorób nowotworowych u dzieci, a roczna częstość zachorowań wynosi 5/100 000 osób poniżej 15 lat. Chłoniak ten częściej występuje również u osób z niedoborami odporności, zarówno wrodzonymi (m.in. ataksja-teleangiektazja, zespół Wiskotta-Aldricha i agammaglobulinemia typu szwajcarskiego), jak i nabytymi. W Polsce zgłasza się do rejestrów około 800 nowych zachorowań rocznie, co stanowi 0,8% wszystkich nowotworów i ok. 25% chłoniaków.

Dotychczas nie poznano przyczyn tej choroby. Pod uwagę brane są predyspozycje genetyczne i wpływ czynników środowiskowych lub infekcyjnych, szczególnie w dzieciństwie i młodym wieku. Coraz liczniejsze dowody wskazują na to, że patogenetycznie z rozwojem tej choroby wiąże się zakażenie wirusem Epsteina-Barr.

Choroba ta, zwana też ziarnicą złośliwą, jest chorobą nowotworową węzłów chłonnych. U ponad 80% pacjentów umiejscawia się powyżej przepony. Objawy ogólne występują u około 30% chorych. Mogą to być: gorączka (powyżej 38°C), nocne poty oraz ubytek masy ciała.

Podstawę rozpoznania stanowi ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub innej nacieczonej tkanki. Natomiast podstawę klasyfikacji stanowią różnice w morfologii komórek nowotworowych oraz w otaczających je środowiskach. Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka Hodgkina musi być zawsze uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds. Według tej klasyfikacji stopień zaawansowania obejmuje liczbę i lokalizację zajętych węzłów chłonnych lub narządów pozalimfatycznych, oraz obecność objawów ogólnych.

Ziarnica złośliwa jest rozrostem o dużej chemio- i promieniowrażliwości, stąd leczenie opiera się połączeniu wybranego schematu chemioterapeutycznego wraz z zastosowaniem radioterapii. W zależności od stopnia zaawansowania choroby wyleczalność ziarnicy złośliwej wynosi od 50 do 95%.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Bendamustyna jest lekiem o działaniu przeciwnowotworowym, o właściwościach alkilujących, analogiem purynowym, pochodną chlormetyny. Jego działanie polega na uszkodzeniu DNA komórek nowotworowych prowadząc do ich apoptozy i hamuje ich podział.

Stosuje się ją w leczeniu następujących nowotworów:

- przewlekła białaczka limfocytowa (nowotwór złośliwy limfocytów, rodzaju krwinek białych) u pacjentów, u których leczenie fludarabiną jest niewskazane;
- chłoniak nieziarniczny (non-Hodgkin) (nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, części układu odpornościowego) u pacjentów, u których doszło do pogorszenia w przebiegu choroby nowotworowej w czasie lub po leczeniu z zastosowaniem rituksymabu;
- szpiczak mnogi (nowotwór złośliwy szpiku kostnego) w skojarzeniu z prednizonem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych ani do leczenia talidomidem lub bortezomibem.

## Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych, a także nadesłanych opinii eksperckich stwierdza się, że obecnie opcjami alternatywnymi najczęściej stosowanymi w wskazaniu C 81 są schematy chemioterapii linii BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna), a także schematy DHAP (fosfodihydroksyaceton, fosforan dihydroksyacetonu)/IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina)/ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) stosowane u tzw. populacji obciążonej (*vulnerable*). Dodatkowo eksperci wskazują na możliwe zastosowanie substancji brentuksymab vedotin. Ponadto, w leczeniu chłoniaka Hodgkina stosuje się radioterapię miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT) jako monoterapię bądź terapię wspomagającą leczenie chemioterapeutykami.

## Skuteczność kliniczna, praktyczna

W wyniku przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych i/lub metaanaliz dotyczących przedmiotowej sprawy. Odnalezione badania wtórne były badaniami o nieokreślonej metodologii i z tego względu nie zostały włączone do niniejszej analizy.

Odnalezione i omówione w raporcie badania pierwotne były albo badaniami retrospektywnymi albo badaniami 1-2 fazy klinicznej. Brak jest obecnie wystarczających dowodów naukowych potwierdzających w sposób jednoznaczny efektywność bendamustyny zarówno jako monoterapii, jak również części schematu terapeutycznego we wskazaniu C 81 wraz z ew. rozszerzeniami. Odnalezione badania sugerują potencjalnie korzystny wpływ bendamustyny podawanej w schemacie terapeutycznym BeEAM (a więc łącznie z etopozydem, cytarabiną i mefalanem) w leczeniu opornego/nawrotowego chłoniaka Hodgkina. Terapia ta służy wówczas jako terapia pomostowa do planowanego przeszczepu komórek macierzystych. Najczęściej planuje się przeszczep allogeniczny (alloSCT, NMT), gdyż wcześniej zastosowany przeszczep autogeniczny (ASCT) nie był możliwy bądź nie przyniósł oczekiwanych rezultatów.

## Bezpieczeństwo stosowania

W 2010 r. Europejska Agencja Leków zakończyła procedurę arbitrażu w wyniku braku porozumienia między państwami członkowskimi Unii Europejskiej (UE) w kwestii dopuszczenia do obrotu preparatu bendamustyny – Levact i produktów z nim związanych. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Levact przewyższają ryzyko oraz że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu można przyznać w Niemczech i w następujących państwach członkowskich: w Austrii, Belgii, Danii, Finlandii, Francji, Hiszpanii, Irlandii, Luksemburgu, Norwegii, Polsce, Wielkiej Brytanii i we Włoszech. CHMP ocenił dwa badania kliniczne przedstawione przez firmę na poparcie wskazań do stosowania w szpiczaku mnogim i chłoniaku nieziarnicznym. Na podstawie oceny tych danych i w wyniku dyskusji naukowej przeprowadzonej wewnątrz Komitetu CHMP uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Levact przewyższają ryzyko w tych dwóch wskazaniach, w odniesieniu do których wniesiono sprzeciw.

Komitet zalecił więc przyznanie pozwolenia na dopuszczenie preparatu Levact do obrotu w Niemczech i wszystkich zainteresowanych państwach członkowskich w odniesieniu do wszystkich proponowanych we wniosku wskazań.

Większość odnalezionych informacji dotyczących bezpieczeństwa substancji bendamustyny dotyczyła jej stosowania we wskazaniach zarejestrowanych. Niemniej jednak, bendamustyna uznana jest za lek wywołujący wiele poważnych i zagrażających życiu działań niepożądanych, w tym zahamowanie czynności szpiku kostnego, infekcje oraz wtórne nowotwory. Bendamustyna została określona jako lek przeciwnowotworowy o umiarkowanym potencjale emetycznym u osób leczonych chemioterapią lub radioterapią. Nie zaleca się stosowania bendamustyny w ciąży ani podczas karmienia piersią. Co więcej, bezpieczeństwo jak i skuteczność stosowania tej substancji u dzieci nie zostały dotychczas określone na podstawie badań naukowych. W leczeniu chłoniaka Hodgkina do głównych zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych podczas badań klinicznych I i II fazy należały: silna neutropenia i trombocytopenia, jak również zakażenia/zapalenia oraz anemia. Niejednokrotnie stwierdzano przypadki śmiertelne podczas prowadzonych badań klinicznych, które mogły być jednak związane z samą progresją chorobą, a nie z zastosowanym leczeniem bendamustyną.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52): wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014, bendamustyna jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach następujących programów lekowych:

- Bendamustyna (załącznik programu B 51): Leczenie bendamustyną chłoniaków niezłośliwych o powolnym przebiegu opornych na rutyksymab (ICD-10: C82, C83, C85, C88.0)

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ bendamustyna w rozpoznaniu C81 wraz z rozszerzeniami jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez NFZ wskazują, że w latach 2012 - 2013 wydano łącznie 10 zgód na leczenie bendamustyną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach.

Liczba wniosków na leczenie bendamustyną w 2012 r. – 5 wniosków, oraz w 2013 r. – 4 wnioski.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Łącznie odnaleziono 11 rekomendacji dotyczących leczenia choroby Hodgkina. Żadna z odnalezionych rekomendacji poza jedną nie uwzględniła stosowania bendamustyny w chorobie Hodgkina.

Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby, z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia.

Odnalezione zalecenia dotyczące chorych w stadium wczesnym i pośrednim chłoniaka Hodgkina wskazują, że leczeniem z wyboru jest chemioterapia skojarzona z radioterapią. U chorych z grupy tzw. niskiego ryzyka wystarczające jest dwukrotne zastosowanie schematu chemioterapeutycznego ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) oraz radioterapii miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT) w dawce 20 Gy. U chorych z tzw. grupy niekorzystnego ryzyka powinno się stosować ten sam schemat chemioterapeutyczny, ale czterokrotnie oraz IFRT w dawce 30 Gy. Alternatywę w tej grupie pacjentów stanowią dwa cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) oraz 2 cykle ABVD, a następnie IFRT w dawce 30 Gy.

Odnalezione zalecenia dotyczące chorych w stadiach zaawansowanych chłoniaka Hodgkina wskazują z kolei, że leczeniem z wyboru jest zastosowanie chemioterapii według protokołu ABVD, podając 6 cykli u chorych z całkowitą remisją choroby lub 8 cykli u tych, którzy osiągają jedynie częściową remisję choroby. Alternatywnie można zastosować 4 cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP, a po uzyskaniu całkowitej remisji choroby kolejne 4 cykle BEACOPP w dawkach standardowych.

Warto zauważyć, że schemat BEACOPP nie powinien być stosowany u chorych powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną tego schematu.

W przypadku nawrotu lub opornej postaci chłoniaka Hodgkina standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii. To właśnie tych przypadków najczęściej dotyczyło ewentualne leczenie bendamustyną lub lenalidomidem, oceniane w odnalezionych przez analityka badaniach pierwotnych. Obecnie, optymalny protokół chemioterapii w tych wskazaniach powinien cechować się skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec krwiotwórczych komórek macierzystych, umożliwiając tym samym ich mobilizację i późniejsze przeszczepienie. Wobec braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatynie, takie jak DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon) oraz inne, jak np. IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina). Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową. Inną opcją jest także użycie nowych leków, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych, takich jak brentuksymab vedotin.

Odnaleziona rekomendacja Brytyjskiego Komitetu ds. Hematologii, wydana w 2013 r., a dotycząca schematów chemioterapii stosowanych jako terapia ratunkowa u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych, wskazała że wybór schematu chemioterapeutycznego powinien zostać oparty o rozpoznane u pacjenta czynniki ryzyka oraz od prowadzonych w danym ośrodku metod leczenia. Między innymi wskazała na możliwe zastosowanie bendamustyny, która w odnalezionym badaniu klinicznym Moskowitz et al. wykazała ogólną odpowiedź kliniczną badanych na poziomie 53%, a uzyskaną całkowitą remisję choroby u 33% chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkina.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianych substancji w wskazaniach pozarejestrycyjnych. Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestrycyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestrycyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Lenalidomid i Bendamustyna - we wskazaniach: C81 i C81 z rozszerzeniami AOTM-OT-431-50/2013, styczeń 2014 r.

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

1. Stanowisko eksperta przekazane podczas posiedzenia 28.01.2014 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 43/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Nie odnaleziono rekomendacji ani mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania lenalidomidu we wskazaniu C81 (choroba Hodgkina). Przestanek do stosowania tej technologii wobec możliwości wykorzystania szeregu komparatorów o udokumentowanej skuteczności, nie przedstawiają w swoich opiniach także eksperci. Podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z EMA i URPL wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Również FDA i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktów leczniczych lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C81 - Choroba Hodgkina w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

**Problem zdrowotny**

Choroba Hodgkina, zwana też ziarnicą złośliwą, jest chorobą nowotworową węzłów chłonnych. U ponad 80% pacjentów umiejscawia się powyżej przepony. Objawy ogólne występują u około 30% chorych. Mogą to być: gorączka (powyżej 38°C), nocne poty oraz ubytek masy ciała.

Podstawę rozpoznania stanowi ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub innej nacieczonej tkanki. Natomiast podstawę klasyfikacji stanowią różnice w morfologii komórek nowotworowych oraz w otaczających je środowiskach. Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka Hodgkina musi być zawsze uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds. Według tej klasyfikacji stopień zaawansowania obejmuje liczbę i lokalizację zajętych węzłów chłonnych lub narządów pozalimfatycznych, oraz obecność objawów ogólnych.



Zgodnie z otrzymaną opinią konsultanta wojewódzkiego ds. hematologii w praktyce klinicznej rozpoznanie chłoniaka Hodgkina opiera się na histologicznym badaniu pobranego węzła chłonnoego i mieści się w zakresie C81.0 do C81.3.

Od kilku lat obowiązuje nowe podejście do klasyfikacji chłoniaka Hodgkina. Anglojęzyczne klasyfikacje histopatologiczne obecnie używają określenia *Hodgkin lymphoma*. Zgodnie z klasyfikacją WHO/REAL wprowadzoną w 1999 roku, 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.

Występują dwa szczyty zachorowań: pierwszy około 25 r.ż. i drugi po 50 r.ż. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety. Dzieci poniżej 10 r.ż. chorują natomiast bardzo rzadko. Chłoniak Hodgkina stanowi około 5–7% chorób nowotworowych u dzieci, a roczna częstość zachorowań wynosi 5/100 000 osób poniżej 15 lat. Chłoniak ten częściej występuje również u osób z niedoborami odporności, zarówno wrodzonymi (m.in. ataksja-teleangiektazja, zespół Wiskotta-Aldricha i agammaglobulinemia typu szwajcarskiego), jak i nabytymi. W Polsce zgłasza się do rejestrów około 800 nowych zachorowań rocznie, co stanowi 0,8% wszystkich nowotworów i ok. 25% chłoniaków.

Dotychczas nie poznano przyczyn tej choroby. Pod uwagę brane są predyspozycje genetyczne i wpływ czynników środowiskowych lub infekcyjnych, szczególnie w dzieciństwie i młodym wieku. Coraz liczniejsze dowody wskazują na to, że patogenetycznie z rozwojem tej choroby wiąże się zakażenie wirusem Epsteina-Barr.

Ziarnica złośliwa jest rozrostem o dużej chemio- i promieniowrażliwości, stąd leczenie opiera się połączeniu wybranego schematu chemioterapeutycznego wraz z zastosowaniem radioterapii. W zależności od stopnia zaawansowania choroby wyleczalność ziarnicy złośliwej wynosi od 50 do 95%.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Lenalidomid jest analogiem talidomidu o działaniu immunomodulującym, przeciwnowotworowym i przeciwanngiogenym. Hamuje wydzielanie cytokin stymulujących procesy zapalne i powoduje zwiększenie wydzielania cytokin o działaniu przeciwzapalnym z jednojądrzastych komórek krwi. Działanie tego leku polega również na hamowaniu proliferacji komórkowej, wzroście komórek szpiczaka mnogiego przez zahamowanie cyklu komórkowego i apoptozę.

Stosuje się go w leczeniu następujących nowotworów:

- Szpiczak mnogi

W skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia; zwłaszcza u chorych, u których talidomid wykazał objawy neurotoksyczności

- Zespoły mielodysplastyczne

Wskazany do leczenia pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych, a także nadesłanych opinii eksperckich stwierdza się, że obecnie opcjami alternatywnymi najczęściej stosowanymi w wskazaniu C 81 są schematy chemioterapii linii BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna), a także schematy DHAP (fosfodihydroksyaceton, fosforan dihydroksyacetonu)/IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina)/ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) stosowane u tzw. populacji obciążonej (*vulnerable*). Dodatkowo eksperci wskazują na możliwe zastosowanie substancji brentuksymab vedotin. Ponadto, w leczeniu chłoniaka Hodgkina stosuje się radioterapię miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT) jako monoterapię bądź terapię wspomagającą leczenie chemioterapeutykami.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna**

W wyniku przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych i/lub metaanaliz dotyczących przedmiotowej sprawy. Odnalezione badania wtórne były badaniami o nieokreślonej metodologii i z tego względu nie zostały włączone do powyższej analizy. Odnalezione badania pierwotne były albo badaniami retrospektywnymi albo badaniami 1-2 fazy klinicznej.

Brakuje wystarczającej ilości danych, które potwierdziłyby skuteczność lenalidomidu w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Dotychczas przeprowadzone badania I i II fazy klinicznej miały na celu ocenę bezpiecznej tolerowanej dawki lenalidomidu w leczeniu grupy chorych z chłoniakiem opornym na dotychczas zastosowane leczenie bądź nawrotem choroby. Wskaźnik wstępnej odpowiedzi na zastosowane leczenie nie przekraczał 20%, a do najpoważniejszych i najczęściej występujących działań niepożądanych należała neutropenia, występująca u ponad połowy badanych.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Lenalidomid jako lek przeciwnowotworowy, może z kolei wywoływać neuropatię obwodową, na którą często składają się: bolesna neuropatia czuciowa, neuropatia czuciowo-ruchowa wraz z zajęciem lub bez zajęcia autonomicznego układu nerwowego. W przeprowadzonych badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano, że kumulatywna częstość wystąpienia wtórnych nowotworów była niemal siedmiokrotnie większa niż u pacjentów leczonych placebo, i to gdy stosowana we wskazaniach innych niż zarejestrowane. W 2010r. francuskie centrum ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zaraportowało, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania lenalidomidu są: zaburzenia hematologiczne takie jak neutropenia i trombocytopenia, reakcje skórne takie jak wysypka i świąd, zaburzenia płucne takie jak: zapalenie płuc i zator. W około ¼ przypadków lenalidomid był stosowany poza wskazaniami zarejestrowanymi, stąd zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania tego leku w chorobach innych niż wskazane w charakterystyce produktu leczniczego.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52): wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014, lenalidomid jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach następujących programów lekowych:

- Lenalidomid (załącznik programu B 54): Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90)

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ lenalidomid w rozpoznaniu C81 jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez NFZ wskazują, że w latach 2012 - 2013 wydano łącznie 1 zgodę na leczenie lenalidomidem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach.

Liczba wniosków na leczenie lenalidomidem w 2012 r. – wniosków oraz w 2013 r. – 1 wniosek

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

łącznie odnaleziono 11 rekomendacji, dotyczących leczenia choroby Hodgkina. Żadna z odnalezionych rekomendacji poza jedną nie uwzględniła stosowania lenalidomidu w chorobie Hodgkina.

Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby, z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia.

Odnalezione zalecenia dotyczące chorych w stadium wczesnym i pośrednim chłoniaka Hodgkina wskazują, że leczeniem z wyboru jest chemioterapia skojarzona z radioterapią. U chorych z grupy tzw. niskiego ryzyka wystarczające jest dwukrotne zastosowanie schematu chemioterapeutycznego ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) oraz radioterapii miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT) w dawce 20 Gy. U chorych z tzw. grupy niekorzystnego ryzyka powinno się

stosować ten sam schemat chemioterapeutyczny, ale czterokrotnie oraz IFRT w dawce 30 Gy. Alternatywę w tej grupie pacjentów stanowią dwa cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) oraz 2 cykle ABVD, a następnie IFRT w dawce 30 Gy.

Odnalezione zalecenia dotyczące chorych w stadiach zaawansowanych chłoniaka Hodgkina wskazują z kolei, że leczeniem z wyboru jest zastosowanie chemioterapii według protokołu ABVD, podając 6 cykli u chorych z całkowitą remisją choroby lub 8 cykli u tych, którzy osiągają jedynie częściową remisję choroby. Alternatywnie można zastosować 4 cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP, a po uzyskaniu całkowitej remisji choroby kolejne 4 cykle BEACOPP w dawkach standardowych.

Warto zauważyć, że schemat BEACOPP nie powinien być stosowany u chorych powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną tego schematu.

W przypadku nawrotu lub odpornej postaci chłoniaka Hodgkina standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii. To właśnie tych przypadków najczęściej dotyczyło ewentualne leczenie bendamustyną lub lenalidomidem, oceniane w odnalezionych przez analityka badaniach pierwotnych. Obecnie, optymalny protokół chemioterapii w tych wskazaniach powinien cechować się skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec krwiotwórczych komórek macierzystych, umożliwiając tym samym ich mobilizację i późniejsze przeszczepienie. Wobec braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się jednak schematy oparte na cisplatynie, takie jak DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon) oraz inne, jak np. IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina). Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową. Inną opcją jest także użycie nowych leków, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych, takich jak brentuksymab vedotin.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianych substancji w wskazaniach pozarejestacyjnych. Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Lenalidomid i Bendamustyna - we wskazaniach: C81 i C81 z rozszerzeniami AOTM-OT-431-50/2013, styczeń 2014 r.

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

1. Stanowisko eksperta przekazane podczas posiedzenia 28.01.2014 r.





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 44/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.  
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10  
D47.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach  
świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rady Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D47.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

*Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego deferazyroks, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.*

**Uzasadnienie**

*Brak jest przekonujących wyników potwierdzających skuteczność deferazyroksu w omawianym wskazaniu. Streszczenia doniesień konferencyjnych wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach i publikacji w postaci regularnych artykułów. Nie odnaleziono obecnie rekomendacji refundacyjnych w innych krajach. Obecnie istnieje jednak potrzeba pozostawienia tego leku w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” dostępnego dla chorych z nadmiarem żelaza w organizmie w przebiegu omawianej choroby, do czasu wprowadzenia programu „Leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi (ICD-10: D56, D57, D61, D64, D55, D46, D47.1, Z94.8)”*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 (data wpływu do AOTM 15 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: podanie deferazyroksu w rozpoznaniach określonych kodem ICD-10: D47.1.

Substancja lecznicza deferazyroks była już wcześniej przedmiotem oceny Rady Konsultacyjnej/ Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM, także w ocenianym wskazaniu, w ramach programu lekowego: „Leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi (ICD-10: D56, D57, D61, D64, D55, D46, D47.1, Z94.8)”. Wniosek refundacyjny uzyskał zarówno pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości



([REDACTED]), jak i pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji.

### **Problem zdrowotny**

Nowotwory mieloproliferacyjne są klonalnymi rozrostami komórki macierzystej szpiku charakteryzującymi się proliferacją jednej lub kilku linii komórek – granulocytów, erytrocytów, megakariocytów lub mastocytów. Nowotwory mieloproliferacyjne obejmują przewlekłą białaczkę szpikową, czerwienicę prawdziwą, nadpłytkowość samoistną, pierwotna mielofibroza, przewlekłą białaczkę eozynofilową i inne eozynofilie, mastocytozę, przewlekłą białaczkę neutrofilową, przewlekłą białaczkę mielomonocytową i atypową postać przewlekłej białaczki szpikowej (Szczeklik 2013). Częstość występowania zespołów nieproliferacyjnych szacuje się na około 6-9/100 tys. Przewlekłe choroby mieloproliferacyjne początkowo mają łagodny przebieg – zachowana hematopoeza, nadprodukcja określonej linii komórkowej, większa lub mniejsza tendencja do metaplastji szpikowej w śledzionie – po okresie kilku bądź kilkunastu lat dochodzi do nieefektywnej hematopoezy i pojawienia się form blastycznych w szpiku oraz we krwi obwodowej, co z reguły jest równoznaczne z transformacją do ostrej białaczki szpikowej. U podłoża większości chorób mieloproliferacyjnych leżą przyczyny molekularne, mianowicie powstanie genu fuzyjnego BCR-ABL lub FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , a także mutacja genu KIT lub JAK-2. Wyżej wymienione mutacje genowe powodują nadprodukcję białek o właściwościach kinaz tyrozynowych, odpowiedzialnych za proliferację określonych linii komórkowych.

Pierwotna mielofibroza (PMF) charakteryzuje się niedokrwistością, odmłodzeniem układu granulocytowego, występowaniem we krwi obwodowej erytoblastów i erytrocytów w kształcie łez, zwłóknieniem szpiku, powiększeniem śledziony i powstawaniem pozaszpikowych ognisk krwiotworzenia. Cechą charakterystyczną jest występowanie we krwi obwodowej progenitorowych komórek hematopoetycznych CD34+ oraz progenitorowych komórek śródbłonna. Roczna zapadalność na PMF wynosi 0,5-1,5/100 tys. W PMF występuje wzmożona synteza cytokin prozapalnych, przez co dochodzi do zwiększenia liczby nieprawidłowych megakariocytów. Czynniki wzrostu wytwarzane przez megakariocyty i monocyty stymulują proliferację nieklonalnych fibroblastów i angiogenezę, które wytwarzają włókna retikulino- i kolagenowe odkładające się w podścielisku szpiku. W konsekwencji dochodzi do wyparcia prawidłowego tkanki szpikowej i powstania pozaszpikowych ognisk krwiotworzenia. Początkowo choroba przebiega bezobjawowo, później pojawiają się objawy związane z metaplastją szpikową w śledzionie i wątrobie oraz narastającą niedokrwistością i małopłytkowością. U około 20% pacjentów dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (faza blastyczna) o bardzo niekorzystnym rokowaniu. Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badań morfologicznych krwi i szpiku, badań morfologicznych i cytogenetycznych oraz badań laboratoryjnych. Jedyną metodą dającą szansę całkowitego wyleczenia jest allo-HCT w pozostałych przypadkach leczenie ma charakter paliatywny.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Deferazyroks jest czynnym lekiem chelatującym działającym po podaniu doustnym, o działaniu wysoce selektywnym w stosunku do żelaza (III). Jest on trójwartościowym ligandem, wiążącym żelazo z dużym powinowactwem, w stosunku 2:1. Deferazyroks sprzyja wydalaniu żelaza, głównie z kałem. Deferazyroks charakteryzuje się małym powinowactwem do cynku i miedzi i nie powoduje stałego zmniejszania stężeń tych metali w surowicy. W chwili obecnej leczenie deferazyroksiem jest finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (ICD-10: E.83.1)”. Program odnosi się do populacji osób < 18 roku życia z przewlekłym obciążeniem żelazem wywołanym transfuzjami krwi w przebiegu talasemii, zespołów mielodysplastycznych, zespołów hemolitycznych, niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, niedokrwistości aplastycznych, innych bardzo rzadkich niedokrwistości wrodzonych i nabytych bądź transplantacji innego narządu lub tkanki (Z94.8). W większości przypadków deferazyroks może być stosowany dopiero po niepowodzeniu leczenia deferoksaminą.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami dotyczącymi postępowania w nowotworach mieloproliferacyjnych, terapia chelatująca odnosiła się jedynie do pacjentów z PMF. Pacjenci z PMF i towarzyszącymi objawami niedokrwistości są populacją, u której rekomendowane jest przeprowadzenie transfuzji krwi, a w wyniku przewlekłych transfuzji krwi może dojść do przeładowania żelazem. Jednak terapia chelatująca nie jest rekomendowana do rutynowego stosowania w tej grupie pacjentów z uwagi na brak dowodów dotyczących wpływu tejże terapii na wskaźniki przeżywalności (BSCH 2012).

Substancje lecznicze deferoksamina oraz deferypron, stanowiące alternatywę dla stosowania deferazyroksu, w chwili obecnej nie znajdują się na Wykazie Leków Refundowanych. Aktualnie, w praktyce klinicznej w Polsce deferoksamina podawana jest w trakcie wykonywania przetoczeń krwi i rozliczana łącznie jako świadczeniem przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania substancji leczniczej deferazyroksu w populacji pacjentów z chorobami mieloproliferacyjnymi. Do analizy klinicznej włączono 4 badania opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych (Latagliata 2013, Junghass 2011, Breccia 2009, Finelli 2009). Punktem końcowym w ocenie klinicznej była zmiana wartości SF (ang. serum ferritin).

Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że stosowanie deferazyroksu ma wpływ na obniżenie wartości SF. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że nie w każdym z badań była podana informacja o istotności statystycznej uzyskanych wyników. Ponadto, badania były prowadzone na niewielkiej populacji pacjentów i tylko w jednym badaniu (Latagliata 2013) populację włączoną do badania stanowili wyłącznie pacjenci z chorobami mieloproliferacyjnymi. Nie wykazano wpływu deferazyroksu na istotne klinicznie punkty końcowe (zachorowalność, śmiertelność).

Stosowanie deferazyroksu wiązało się z częstym występowaniem zdarzeń niepożądanych (w zależności od badania u 20-52% pacjentów), do których należały głównie toksyczność hematologiczna, podwyższenie stężenia kreatyniny oraz zaburzenia funkcji nerek. Niekiedy, z uwagi na występowanie zdarzeń niepożądanych, konieczna była redukcja stosowanej dawki bądź przerwanie terapii deferazyroksem.

Odnalezione na stronie FDA dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania deferazyroksu wskazują na występowanie toksyczności nerkowej i wątrobowej, mogących prowadzić do niewydolności tych narządów bądź śmierci pacjenta, oraz krwawień żołądkowo-jelitowych.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Z danych otrzymanych od NFZ wynika, że w 2012 roku deferazyroksem leczono jednego pacjenta z rozpoznaniem ICD-10: 47.1 a całkowita kwota terapii wyniosła 59 400,00 PLN, natomiast w roku 2013 również leczono jednego pacjenta a całkowita kwota terapii wyniosła 174 563,64 PLN. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną deferazyroks, stosowanego w chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania tejże substancji w ramach programu lekowego uwzględnionego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 25 rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania deferazyroksu. Najwięcej z nich dotyczy terapii chelatującej w zespołach mielodysplastycznych, talasemii oraz innych rodzajach niedokrwistości. Ponadto, FHCRC&SCCA rekomenduje podawanie deferazyroksu, obok deferoksaminy, u pacjentów po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Odnaleziono również 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do stosowania deferazyroksu w ogólnej populacji pacjentów z przeładowaniem żelazem (SEHH/SETS, DIHI o Prescrire). Deferazyroks jest rekomendowany do stosowania w II linii leczenia przez SEHH/SETS oraz DIHI, w przypadku nietolerancji lub niskiego compliance przy stosowaniu deferoksaminy lub deferypronu. Natomiast, francuski Prescrire rekomenduje stosowanie deferazyroksu w III linii leczenia z uwagi na mniejszą skuteczność i częstsze występowanie powikłań ze strony wątroby i nerek w porównaniu do deferoksaminy (terapia I linii). Prescrire w ramach terapii II linii zaleca stosowanie deferypronu. Jedynie National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes in Japan

rekomenduje stosowanie deferazyroksu w leczeniu pacjentów zależnych od transfuzji z pierwotnym lub wtórnym defektem szpiku kostnego jako wygodniejszej alternatywy do deferoksaminy, rekomendacja uwzględnia pacjentów z pierwotną mielofibrozą.

Odnaleziono 13 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ocenianej technologii. Odnalezione rekomendacje odnoszą się do finansowania deferazyroksu w populacji pacjentów z talasemią beta, zespołami mielodysplastycznymi (MDS) oraz przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi. Żadna z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych nie odnosi się bezpośrednio do finansowania deferazyroksu u pacjentów z chorobami mieloproliferacyjnymi. Jako, że pacjenci z zespołami mieloproliferacyjnymi wymagają niekiedy transfuzji krwi to rekomendacje dotyczące pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzją krwi mogą częściowo odnosić się również i do tej grupy pacjentów.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Deferazyroks w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: D47.1 Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej, AOTM- DS-431-24-2013, 21 stycznia 2014 r.

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

1. Stanowisko eksperta przekazane podczas posiedzenia 28.01.2014 r.

## **KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy – Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** - Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 45/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.  
w sprawie oceny leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek) we wskazaniu w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)”

*Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek) we wskazaniu w ramach programu lekowego „leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10:G43)”.*

**Uzasadnienie**

[Redacted]

*Populacja jest określona mało precyzyjnie. Zaproponowane w opisie programu lekowego kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia preparatem Botox są nieprecyzyjnie zdefiniowane i nie prowadzą do ścisłego określenia docelowej populacji pacjentów, która mogłaby zostać objęta przedmiotowym leczeniem. Zaproponowane kryteria opierają się jedynie na subiektywnej ocenie chorego, co może prowadzić do braku kontroli nad liczbą pacjentów włączanych do terapii. Ponadto, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Botox, nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.*

[Redacted]

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 13 listopada 2013 r. znak MZ-PLA-460-15149-260/BRB/13 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji



Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900kD)), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)”.

### **Problem zdrowotny**

Migrena jest przewlekłą chorobą neurologiczną manifestującą się napadami o charakterystycznej symptomatologii – epizodom bólów głowy towarzyszą objawy określone jako wegetatywne: nudności, wymioty, nadwrażliwość na czynniki zewnętrzne. Za nadmierną reaktywność neuronów, powodującą bóle migrenowe, odpowiadają czynniki genetyczne, jednak na ostateczną manifestację choroby wpływa również fenotyp. Zapadalność na tę chorobę w okresie roku wynosi około 13% i jest wyższa u kobiet. U pacjentów stwierdza się zwykle dysfunkcję neuropsychologiczną, a czasami dochodzi do wystąpienia przemijających neurologicznych objawów ogniskowych. W ostrej migrenie charakterystyczne objawy kliniczne są bardzo podobne, co jest warunkowane między mechanizmami leżącymi u ich podstawy. Wiele badań wskazuje na nadmierną reaktywność ośrodkowego układu nerwowego. Ze względu na znaczne nasilenie bólu oraz dolegliwości autonomicznych, napady migreny zazwyczaj wiążą się z przemijającą niesprawnością psychofizyczną, a w konsekwencji niezdolnością do pracy/nauki.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

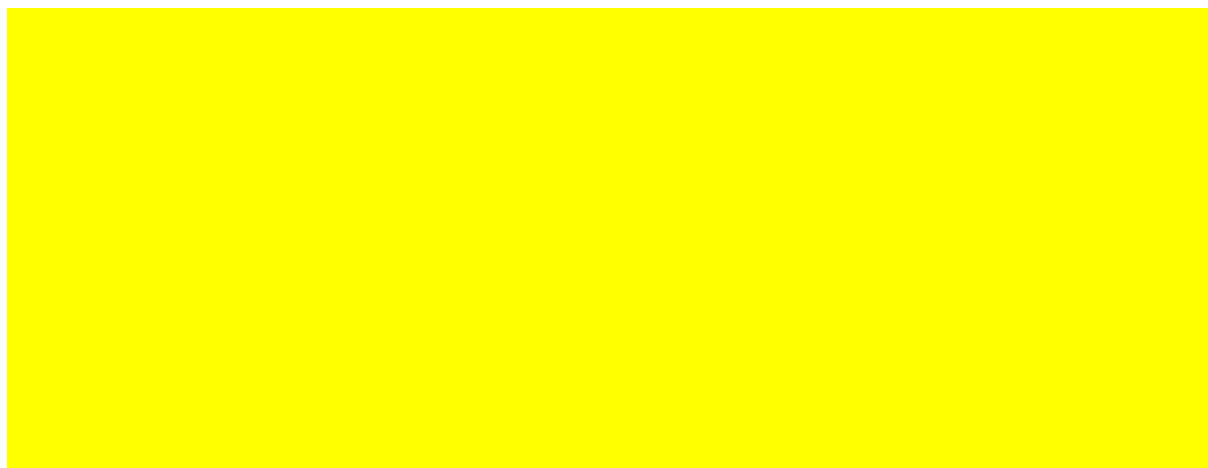
Toksyna botulinowa typu A hamuje uwalnianie acetylocholinę w presynaptycznych zakończeniach nerwów poprzez rozszczepianie struktury SNAP-25, białka koniecznego dla skutecznego łączenia i uwalniania form acetylocholinę z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwów.

Po wstrzyknięciu, następuje szybkie wiązanie ze specyficznymi powierzchniowymi receptorami komórkowymi o wysokim powinowactwie do toksyny. Następnie toksyna jest przenoszona poprzez błonę komórkową z udziałem receptorów pośredniczących. Ostatecznie, toksyna jest uwalniana do cytozolu. Procesowi temu towarzyszy postępujące hamowanie uwalniania acetylocholinę, kliniczne objawy pojawiają się w ciągu 2-3 dni. Maksymalny efekt terapeutyczny uzyskuje się w 5 – 6 tygodniu po wstrzyknięciu.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wytyczne europejskie (European Federation of Neurological Societies) rekomendują stosowanie topiramatu jako skutecznego preparatu stosowanego w profilaktyce migreny. Wytyczne włoskie (Italian Society for the Study of Headaches) rekomendują leki przeciwpadaczkowe: walproinian sodu i topiramat, które są lekami pierwszego wyboru w leczeniu częstych ataków migreny, przewlekłej migreny, z objawami i bez objawów nadużywania leków a także w przypadku współistniejącej padaczki. Wytyczne szkockie (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) zalecają u pacjentów z przewlekłą i epizodyczną migreną, topiramat (50-200 mg/dzień) i gabapentyna (1200 -2400 mg/dzień) w celu zmniejszenia częstości i nasilenia bólu głowy.

### **Skuteczność kliniczna**





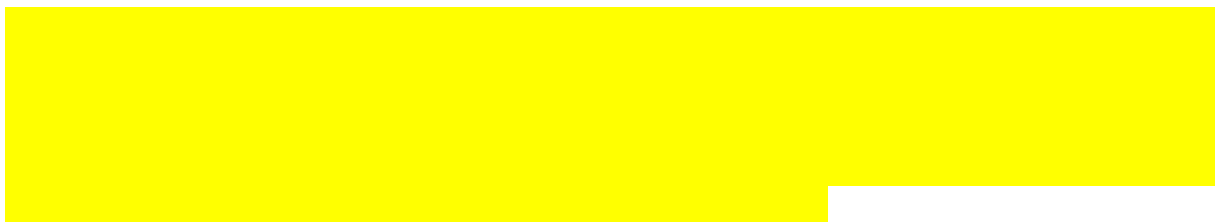
**Skuteczność praktyczna**

Nie oceniano.

**Bezpieczeństwo stosowania**



**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**



**Wpływ na budżet płatnika publicznego**



## Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



## Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych. Rekomendacje kliniczne autorstwa NICE, Italian Society for the Study of Headaches, British Association for the Study of Headache i Canadian Headache Society reprezentowały pozytywne stanowisko odnośnie stosowania toksyny botulinowej typu A we wnioskowanym wskazaniu. Natomiast Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Canadian Medical Association i European Headache Federation wyraziły w swoich rekomendacjach negatywną opinię na temat skuteczności i zasadności stosowania toksyny botulinowej w przewlekłej migrenie. W rekomendacjach autorstwa European Federation of Neurological Societies i American Headache Society/American Academy of Neurology brak jest zaleceń odnośnie preparatu Botox we wnioskowanym wskazaniu, jednakże autorzy powołują się na badania świadczące o skuteczności toksyny botulinowej typu A we wspomnianym zastosowaniu. Dodatkowo, w rekomendacjach AHS/AAN jako istotny fakt, przedstawione jest pozytywne stanowisko FDA w kwestii zatwierdzenia preparatu Botox w leczeniu przewlekłej migreny w USA.

Dodatkowo odnaleziono 4 rekomendacje finansowe. Organizacje NICE i PBAC wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny. Z kolei The NHS North East Treatment Advisory Group i MSAC wydały negatywną opinię, uzasadniając ją brakiem wystarczających klinicznych i ekonomicznych dowodów.

## Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

## Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4351-9/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek), we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)”, 17.01.2014 r.

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

1. Nie dotyczy



## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Allergan Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 94, 00-807 Warszawa, Polska

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Allergan Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 94, 00-807 Warszawa, Polska 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. Nr 112, poz. 1198 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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Allergan Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 94, 00-807 Warszawa, Polska



Opinia Rady Przejrzystości

nr 32/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: chlorambucyl oraz cyklofosfamid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: chlorambucyl oraz cyklofosfamid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.*

**Uzasadnienie**

*Badania dwóch ostatnich lat, w większości wykonane u kilkudziesięciu chorych, potwierdziły skuteczność cyklofosfamidu, stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem lub lenalidomidem, w leczeniu pierwotnej amyloidozy (typ AL).*

*Bardzo nieliczne badania, obejmujące małe grupy badanych lub opisy przypadków wskazują na możliwą skuteczność cyklofosfamidu i chlorambucilu w amyloidozie wtórnej (AA), np. w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.*

*Są to niezbyt drogie leki i stosowane są w leczeniu amyloidozy od wielu lat. Chlorambucil powinien być dostępny pacjentom za odpłatnością ryczałtową, a cyklofosfamid bezpłatnie.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **chlorambucilum** oraz **cyclophosphamidum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.



Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne chlorambucilum oraz cyclophosphamidum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
282	Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg, 25 tabl. 5909990345618	233.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - chlorambucyl	Leczenie amyloidozy
311	cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż. 5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	Leczenie amyloidozy

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

### Problem zdrowotny

Amyloidozą (skrobiawica) to grupa chorób, których wspólną cechą jest pozakomórkowe gromadzenie się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych białek o budowie włóknkowej, zwanych amyloidem. Amyloidozę dzieli się na kilka typów w zależności od gromadzonych białek we włóknach amyloidu oraz obrazu klinicznego.

Częstość występowania amyloidozy pierwotnej (AL) wynosi ~5/100 000. Rozpoczyna się zwykle po 40 r.ż.

Częstość amyloidozy wtórnej (AA) szacuje się na <1% przypadków przewlekłych chorób zapalnych, częściej w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) i łuszczykowym zapaleniu stawów (ŁZS) niż w innych układowych chorobach tkanki łącznej, a także w przebiegu np. choroby Leśniowskiego i Crohna oraz przewlekłych ropni. W Polsce częstość amyloidozy AA w przebiegu RZS wynosi 11-30%.

Rzadko występuje rodzinna postać amyloidozy, najczęściej związana z obecnością transtyretyny.

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Chlorambucilum (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkilujące, analogi iperytu azotowego, kod ATC: L01 AA 02). Przypuszczalny mechanizm działania chlorambucylu polega na tworzeniu przez pochodne rodnika etyleniomoniowego wiązań krzyżowych między dwoma łańcuchami spirali DNA, co w następstwie powoduje zaburzenia replikacji.

Cyclophosphamidum (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkilujące, analogi iperytu azotowego, kod ATC: L01 AA 01) jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny in vitro i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz rozerwanie wiązań krzyżowych DNA-białko. W cyklu komórkowym opóźnieniu ulega faza G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.

### Alternatywne technologie medyczne

Schematy leczenia amyloidozy AL zaproponowane w rekomendacji NCCN 2012: brotezonib ± deksametazon; brotezonib/melfalan/deksametazon; deksametazon/interferon-α; cyklofosfamid/talidomid/deksametazon; melfalan w wysokiej dawce + przeszczep komórek macierzystych; lenalidomid/deksametazon; melfalan doustnie/deksametazon; talidomid/deksametazon; opieka paliatywna.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku wyszukiwania na stronach PubMed, EmBase(OVID) oraz Cochrane odnaleziono 17 publikacji włączonych do niniejszego opracowania: 4 badania prospektywne, 1 retrospektywne badanie porównawcze, 8 retrospektywnych badań opisowych, 4 opisy przypadków (jedynie dowody dotyczące stosowania chlorambucylu w amyloidozie).

Większość publikacji dotyczyła zastosowania cyklofosfamidu w leczeniu amyloidozy AL i AA. Jedno badanie 1/2 fazy oraz 2 badania 2 fazy terapii trójlekowej: cyklofosfamid+deksametazon+lenalidomid wykazały wysoki stopień odpowiedzi na leczenie u chorych.

Badanie bezpośrednio porównujące cyklofosfamid z etanerceptem: w grupie leczonej entraceptem nastąpiła większa poprawa mierzonych parametrów.

W 2 retrospektywnych badaniach opisowych zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi hematologicznej u odpowiednio 94% i 81% pacjentów, w tym odpowiedzi całkowitej u odpowiednio 71% i 42%, na zastosowanie terapii trójlekowej składającej się z: cyklofosfamidu, bortezomibu i deksametazonu (CyBorD, lub CVD).

Odnaleziono 1 badanie opisowe oraz 4 opisy przypadków dotyczące zastosowania chlorambucylu w terapii amyloidozy. Był on wykorzystywany głównie w terapii pacjentów z reumatoidalnymi zapaleniem stawów i pojawiającą się w jego przebiegu amyloidozą wtórną. Użycie chlorambucylu wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Brak danych.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia amyloidozy AL: Bird 2004 i NCCN 2012.

Rekomendacja NCCN 2012 została wydana przez National Comprehensive Cancer Network i dotyczy leczenia amyloidozy AL. Opracowanie powstało na podstawie aktualnych dowodów naukowych oraz opinii ekspertów. Trójlekowa terapia z wykorzystaniem cyklofosfamidu, talidomidu i deksametazonu jest wymieniana jako jedna z opcji leczenia amyloidozy AL, przy czym jej zastosowanie powinno być każdorazowo indywidualnie rozważane na podstawie rodzaju oraz nasilenia występujących objawów klinicznych.

Rekomendacja Bird 2004 powstała na podstawie przeglądu publikacji oraz opinii ekspertów. Cyklofosfamid w leczeniu amyloidozy AL jest stosowany w monoterapii, jak również wchodzi w skład kilku schematów chemioterapii: VBMCP (winkrystyna, karmustyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon), ABCM (doksorubicyna, bleomycyna, cyklofosfamid, mitomycyna) i VMCP (winkrystyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon). Efekty kliniczne leczenia w monoterapii pojawiają się u 20-30% pacjentów po 12 miesiącach leczenia. Odnaleziono dowody wskazujące na bezcelowość stosowania schematu chemioterapii VBMCP w leczeniu amyloidozy AL. Nie odnaleziono dowodów, na podstawie których można rekomendować stosowanie schematów ABCM i VMCP.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

### **Tryb wydania stanowiska**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-20/2013, Stosowanie chlorambucilum oraz cyclophosphamidum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 34/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego objętych obecnie refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne utworzenie odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (mieszanek elementarnych) objętych dotąd obecnie refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej.*

*Opinia dotyczy mlekozastępczych mieszanek elementarnych (Neocate Advance, proszek, 400g, 5016533616170, Neocate LCP, proszek, 400 g, 5016533646740 oraz Nutramigen AA, proszek, 400g, 5909990799909) przepisywanych na receptę dla niemowląt i małych dzieci do 2 roku życia, które zostały zdiagnozowane posiadaniem ciężkiej postaci alergii na białka mleka krowiego i/lub złożonej nietolerancji białek pokarmowych.*

*Opłata za pojedyncze opakowanie powinna być ryczałtowa.*

**Uzasadnienie**

*Alergia na białka mleka krowiego występuje bardzo wcześnie u niemowląt i małych dzieci i nieleczona prowadzi do poważnych niedorozwojów u małych pacjentów. U części dzieci (ok.5%) choroba jest tak nasiloną, że objawy są widoczne mimo stosowania do karmienia hydrolizatów wysokiego stopnia takich jak Nutramigen. U tych pacjentów konieczne jest zastosowanie mieszanek elementarnych. Najwięcej opakowań potrzebują dzieci w okresie po zakończeniu karmienia piersią, a przed osiągnięciem takiej dojrzałości alimentacyjnej przewodu pokarmowego, która pozwala na rozszerzenie pobieranych składników pokarmowych. Następuje to zwykle po skończeniu pierwszego roku życia, ale zasadniczo dokarmianie mieszankami elementarnymi powinno trwać do skończenia drugiego roku życia.*

*Ze względu na równość społeczną, aby nie wykluczać dzieci pochodzących z biedniejszych rodzin, Rada Przejrzystości proponuje, by mlekozastępcze mieszanki elementarne były wydawane na receptę, z opłatą ryczałtową.*

**Przedmiot wniosku**



Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PLA-460-12525-510/KKU/14 dotyczyło przygotowania, na podstawie art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), opinii Rady Przejrzystości odnośnie zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego objętych obecnie refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej: 217.7 Diety eliminacyjne mlekozastępcze – mieszanki elementarne.

**Tabela 1. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego objęte obecnie refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej: 217.7 Diety eliminacyjne mlekozastępcze – mieszanki elementarne.**

Nazwa, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Urząd. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Wys. limitu finans.	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wys. dopl. świadcze niobiorcy
Neocate Advance, proszek, 400g, 5016533616170	217.7. Diety eliminacyjne mlekozastępcze - mieszanki elementarne	133,35	140,02	154,96	143,06	Postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych	ryczałt	15,1
Neocate LCP, proszek, 400 g, 5016533646740		133,35	140,02	155,52	155,52	Postępowanie dietetyczne u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych		3,2
Nutramigen AA, proszek do przygotowania roztworu doustnego, 400g, 5909990799909		125,28	131,54	145,93	130,8	Stosowanie dietetyczne u niemowląt od urodzenia i dzieci z ciężką postacią alergii na białko mleka krowiego oraz nietolerancją różnego rodzaju żywności, u których zastosowanie w postępowaniu dietetycznym hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy nie przyniosło efektu, a także w alergii na białko sojowe i w przypadkach, gdy wskazane jest zastosowanie mieszanki elementarnej zwyczajnej		18,33

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
 Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
 prof. Michał Myśliwiec

#### Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

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

1. 217.7 Diety eliminacyjne mlekozastępcze – mieszanki elementarne; Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego objętych obecnie refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej; nr AOTM-RK-434-2/2014, Warszawa, styczeń 2014 r.
2. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 28.01.2014 r.