



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 254/2018 z dnia 24 września 2018 roku
w sprawie substancji czynnej doxorubicinum liposomanum
we wskazaniach pozarejestacyjnych tj.: nowotwory u pacjentów,
u których występują istotne czynniki ryzyka
poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych**

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną doxorubicinum liposomanum we wskazaniach pozarejestacyjnych, innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: nowotwory u pacjentów, u których występuje łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50% lub którzy przebyli w przeszłości terapię doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200\text{mg/m}^2$, z uwzględnieniem przeciwwskazań:

- 1) objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA);
- 2) dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF<40%;
- 3) przebyty zawał serca < 6 tygodni;
- 4) udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie;
- 5) źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- 6) niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV);

zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10:

KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
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
C82	CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY)
C82.0	Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) KOMÓREK, GUZKOWY
C82.1	MIESZANY Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) I WIELKICH KOMÓREK, GUZKOWY
C82.2	WIELKOMÓRKOWY, GUZKOWY



KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
C82.7	INNE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO GUZKOWEGO
C82.9	CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY
C83	CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE
C83.0	Z MAŁYCH KOMÓREK (ROZLANY)
C83.1	Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) KOMÓREK (ROZLANY)
C83.2	MIESZANY Z DUŻYCH I MAŁYCH KOMÓREK (ROZLANY)
C83.3	WIELKOMÓRKOWY (ROZLANY)
C83.4	IMMUNOBLASTYCZNY (ROZLANY)
C83.5	LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY)
C83.6	NIEZRÓŻNICOWANY (ROZLANY)
C83.7	GUZ (CHŁONIAK) BURKITTA
C83.8	INNE POSTACIE ROZLANYCH CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH
C83.9	ROZLANY CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY
C84	OBWODOWY I SKÓRNY CHŁONIAK Z KOMÓREK T
C84.0	ZIARNINIAK GRZYBIASTY
C84.1	CHOROBA SEZARY' EGO
C84.2	CHŁONIAK STREFY T
C84.3	CHŁONIAK LIMFOEPITELIOIDALNY
C84.4	OBWODOWY CHŁONIAK Z KOMÓREK T
C84.5	INNE I NIEOKREŚLONE CHŁONIAKI T
C85	INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH
C85.0	MIĘSAK LIMFATYCZNY
C85.1	CHŁONIAK Z KOMÓREK B, NIEOKREŚLONY
C85.7	INNE OKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO
C85.9	CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY

Jednocześnie, Rada uważa za niezasadne stosowanie doxorubicinum liposomanum we wskazaniach pozarejestacyjnych, innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wymienione poniżej:

- 1) choroba wieńcowa;*
- 2) cukrzyca insulinozależna;*
- 3) utrwalone migotanie przedsionków;*
- 4) arytmia komorowa;*
- 5) umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej;*
- 6) nadciśnienie tętnicze z powikłaniami;*

zakwalifikowanych do powyższych rozpoznań wg ICD-10, określonych w tabeli.

Uzasadnienie

Doksorubicyna jest jednym z podstawowych środków stosowanych w schematach wielolekowych leczenia nowotworów w tym chłoniaków. Postać

liposomalna tego leku zapewnia dłuższą ekspozycję komórek nowotworowych na działanie tego preparatu oraz zmniejsza toksyczność w szczególności kardiotoxyczność. Doksorubicyna liposomalna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, w wyniku przeprowadzonych aktualizacji informacji:

- nie stwierdzono poszerzenia wskazań rejestracyjnych o wskazania związane leczeniem chłoniaków u osób, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo naczyniowych;
- zaktualizowano informacje dotyczące działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Myocet;
- w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono nowe wytyczne kliniczne;
- nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania przedmiotowego leku we wnioskowanych wskazaniach;
- odnaleziono 1 badanie RCT, oraz 4 badania skuteczności praktycznej, w tym 1 dwuramiennie i 3 badania jednoramiennie.

Problem zdrowotny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy stosowania leku w ramach katalogu chemioterapii, w terapii Chłoniaka Hodgkina oraz chłoniaków nieziarnicznych. Chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin's lymphoma – HL) obejmuje grupę chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej z charakterystycznymi komórkami Reed i Sternberga oraz Hodgkina (otoczonych komórkami odczynowymi). Wymienione komórki wywołują masywny odczyn normalnych limfocytów w węzłach chłonnych, co dominuje w obrazie mikroskopowym ziarniczo zmienionego węzła. Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych, ale wykazuje tendencję do szerzenia się początkowo na inne węzły chłonne przez ciągłość, a w bardziej zaawansowanych stadiach także drogą naczyń krwionośnych do odległych struktur limfatycznych i narządów wewnętrznych np. śledziony, wątroby, szpiku, kości. Chłoniaki nieziarniczne (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL) to grupa chorób nowotworowych charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub NK. Z powodu morfologicznej i funkcjonalnej heterogenności komórek limfoidalnych, a także ich obecności w wielu narządach, NHL są zróżnicowane pod względem histopatologicznym i klinicznym. Szacowana liczebność populacji, która może być objęta terapią wynosi od 400 do 1600 osób.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia DLBCL za komparator można by uznać pegylowaną doksorubicynę liposomalną. Obecnie finansowany ze środków publicznych produkt leczniczy Caelyx nie posiada rejestracji we wskazaniach zgodnych ze zleceniem, w takim przypadku, podobnie jak oceniany produkt leczniczy, byłby on używany w terapii jako off-label.

Opinia ekspercka

W toku prac otrzymano jedną opinię eksperta, który wskazuje, że: "u chorych obciążonych kardiologicznie istnieje konieczność usunięcia ze schematu antracykliny, co wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności leczenia. Włączenie leczenia opartego na doxorubicinum liposomanum (poza wskazaniami ChPL) pozwala na uzyskanie większej skuteczności leczenia".

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono 11 wytycznych klinicznych, różnych organizacji lub towarzystw naukowych odnoszących się do profilaktyki i leczenia chłoniaków (kody ICD-10: C81-C85). Opisano 5 rekomendacji, w których została wymieniona doksorubicyna liposomalna. Tylko jedna rekomendacja wymienia stosowanie niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej (NPLD). W stanowisku eksperckim (Szmit 2013) wskazano, że doksorubicyna jest podstawowym lekiem w standardowych protokołach chemioterapii w leczeniu różnych rodzajów chłoniaków niezziarniczych i zziarniczych. Poważnym ograniczeniem użycia doksorubicyny jest kardiotoksyczność, stwarzająca problemy zwłaszcza u chorych z już istniejącymi problemami kardiologicznymi. Usunięcie doksorubicyny z leczenia znacznie zmniejsza skuteczność przeciwnowotworową, w tej sytuacji celowe jest zastępowanie preparatu konwencjonalnego preparatem liposomalnym, który ma mniejszą kardiotoksyczność. Dokument ten podaje, że zastosowanie NPLD zamiast konwencjonalnej doksorubicyny jest wskazane w leczeniu chłoniaków (ICD10: C81–C85) w przypadku współwystępowania istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i z uwzględnieniem przeciwwskazań (wskazania i przeciwwskazania zgodne z załącznikiem C.21.b do Obwieszczenia).

Rekomendacje dotyczące finansowania

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących ocenianego leku.

Wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Na podstawie Fridrik 2016, dwuramiennego badania RCT dotyczącego leczenia DLBCL, porównującego leczenie chemioterapią z użyciem konwencjonalnej doxorubicyny do schematu z użyciem NPLD w badaniu po 52 mies. medianie obserwacji nie zaobserwowano istotnych różnic w przeżyciu wolnym od zdarzeń PFS oraz OS między grupami. Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań klinicznych spełniających kryteria włączenia dla wszystkich wskazań wymienianych w załączniku C.21.b do Obwieszczenia.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67), lek zawierający doxorubicinum liposomanum nonpegylatum jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce:

- w przedmiotowych wskazaniach określonych w załączniku C.21.b w katalogu chemioterapii (tj. w leczeniu chłoniaków (kody ICD-10: C81-C85) w przypadku współistnienia istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych z uwzględnieniem przeciwwskazań),
- oraz zgodnych z ChPL, określonych w załączniku C.21.a w katalogu chemioterapii (tj. nowotworze złośliwym sutka (ICD-10: C50, wraz z podkodami: C50.0, C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5, C50.6, C50.8, C50.9)).

Lek zawierający doxorubicinum liposomanum nonpegylatum w przedmiotowych wskazaniach jest obecnie dostępny dla pacjentów bezpłatnie.

Główne argumenty decyzji

Doksorubicyna jest jednym z podstawowych środków stosowanych w schematach wielolekowych leczenia nowotworów, w tym chłoniaków. Jednocześnie, pozostałe wskazania Rada uważa za zbyt szerokie, nie znajdujące uzasadnienia w praktyce klinicznej i dowodach naukowych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4604.825.2017.3.ISO z dnia 15 czerwca 2018 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości m. in. w sprawie substancji czynnej doxorubicinum we wskazaniach pozarejestrycyjnych, innych niż określone w ChPL, określonych w załączniku C.21.b. katalogu chemioterapii (rozpoznanie wg ICD-10).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), w związku z art. 40 ust. 4 ww. ustawy.

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr OT.4321.6.2018 „Doxorubicinum w leczeniu chłoniaków (kody ICD-10: C81-C85) w przypadku współistnienia istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych z uwzględnieniem przeciwwskazań”, 12 września 2018 r.