



Rekomendacja nr 75/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 24 października 2011 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „zapobieganie powikłaniom kardiologicznym w przypadku stosowania schematów leczenia zawierających w swym składzie antybiotyki antracyklinowe przy wykorzystaniu produktu leczniczego dexrazoksani hydrochloridum (Cardioxane®)”

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „zapobieganie powikłaniom kardiologicznym w przypadku stosowania schematów leczenia zawierających w swym składzie antybiotyki antracyklinowe, przy wykorzystaniu produktu leczniczego dexrazoksani hydrochloridum (Cardioxane®)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „zapobieganie powikłaniom kardiologicznym w przypadku stosowania schematów leczenia zawierających w swym składzie antybiotyki antracyklinowe, przy wykorzystaniu produktu leczniczego dexrazoksani hydrochloridum (Cardioxane®)”.

Zgodnie z wnioskami uzyskanymi z przeglądu systematycznego dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny stosowanie deksrazoksanu w przedmiotowym wskazaniu zmniejsza ryzyko wystąpienia zaburzeń kardiotoksycznych, jednak nie ma wpływu na istotne klinicznie punkty końcowe związane z przeżyciem lub odpowiedzią na leczenie w porównaniu do placebo/nie stosowania leczenia.

Ponadto dla decyzji o niefinansowaniu przedmiotowego świadczenia ze środków publicznych kluczowe wydają się być wątpliwości dotyczące zarówno bezpieczeństwa stosowania deksrazoksanu, jak również jego wąskiego indeksu terapeutycznego. Dowody pochodzące z najświeższych doniesień naukowych wskazują na zwiększone ryzyko występowania nowotworów wtórnych, co skutkuje wprowadzeniem przez EMA i FDA istotnych ograniczeń (także wiekowych) odnośnie możliwości stosowania deksrazoksanu.

Problem zdrowotny

Antybiotyki z grupy antracyklin stosowane są w wielu rodzajach nowotworów. Może im towarzyszyć szereg działań niepożądanych, w tym kardiotoksyczność.

Kardiotoksyczność określana jest jako trwałe, często nieodwracalne uszkodzenie serca (wynikające z zaburzenia funkcji i struktury mitochondriów w kardiomiocytach). Uszkodzenie serca może przebiegać pod postacią zapalenia mięśnia, zapalenia osierdza, zawału serca, arytmii i rozwoju kardiomiopatii.²



Przyczyn kardiotoxycywności upatruje się w:

- wiązaniu się cytostatyków z błonami mitochondriów kardiomiocytów – peroksydacji lipidów błon, wyczerpaniu zapasów ATP – i interakcji w mechanizmy komórkowe,
- przeładowywaniu kardiomiocytów jonem wapnia – uwalnianie go z retikulum endoplazmatycznego,
- nitrowaniu miofibryli – zmniejszenie kurczliwości mięśnia sercowego,
- generacji wolnych rodników, które nasilają stres oksydacyjny (mięsień sercowy z powodu niskiej zawartości katalazy i dysmutazy ponadtlenkowej ma bardzo niskie zdolności antyoksydacyjne).²

Kardiomiopatię określa się, jako chorobę serca charakteryzującą się pierwotnym lub wtórnym zaburzeniem funkcji mechanicznej lub elektrycznej mikrokardium. Kardiomiopatię rozstrzeniową (DCM – ang. dilated cardiomyopathy) poantracyklinową definiuje się, jako upośledzenie kurczliwości lewej lub obu komór (frakcja wyrzutowa lewej komory mniejsza niż 40-45% z zazwyczaj towarzyszącym powiększeniem (rozstrzeń) końcowo-rozkurczowego wymiaru lewej komory powyżej 2,7cm/m²). DCM może przebiegać bezobjawowo lub pod postacią ostrej i/lub przewlekłej zastoinowej niewydolności serca (CHF – ang. congestive heart failure).²

Szacuje się, że u osoby poddanej w przeszłości chemioterapii zawierającej antracykliny ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest 8 razy większe niż w populacji ogólnej. Teoretycznie u ¼ chorych, jako ostateczny objaw kardiotoxycywności poantracyklinowej może wystąpić objawowa niewydolność serca.²

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez podmiot odpowiedzialny nie określono precyzyjnie populacji docelowej. Zauważono jedynie, że zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi dla przedmiotowego świadczenia do leczenia deksrazoksanem kwalifikują się pacjenci leczeni na chorobę nowotworową schematami zawierającymi antracykliny.²

Przywołano dane Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej z 2006 r., według których w Polsce żyje 390 000 pacjentów z nowotworem złośliwym, a zachorowalność roczna wynosi 138 500 osób.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Zgodnie z informacjami uzyskanymi z przeglądu systematycznego przekazanego przez podmiot odpowiedzialny, opracowanymi na podstawie wytycznych klinicznych światowych i polskich oraz na podstawie opinii ekspertów klinicznych wynika, że nie istnieje alternatywne świadczenie dla stosowaniu deksrazoksanu. Za takie należy uznać monitorowanie parametrów kardiologicznych.²

Aktualnie obowiązująca praktyka polega na stosowaniu chlorowodoru deksrazoksanu w zapobieganiu powikłaniom kardiotoxycywnym u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową i/lub przerzutami leczonych antracyklinami.²

W zakresie kontraktowania świadczeń przez Narodowy Fundusz Zdrowia chlorowodorek deksrazoksanu jest finansowany umowie w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, w katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej.²

Opis wnioskowanego świadczenia

Deksrazoksan należy do grupy farmakokinetycznej: leki osłaniające stosowane w chemioterapii przeciwnowotworowej. Deksrazoksan jest analogiem EDTA. Mechanizm działania opiera się na tworzeniu kompleksów chylatowych z jonami metali, które w kompleksie z deksorubicyną mogą powodować powstawanie reaktywnych rodników, a w konsekwencji kardiotoxycywność. Dawkowany jest w krótkotrwałym (15 min) wlewie dożylnym na około 30 min przed podaniem antracyklin, w dawce wynoszącej 20-krotność dawki doksorubicyny lub 10-krotność dawki epirubicyny.³

Deksrazoksan jest zarejestrowany w zapobieganiu powikłaniom kardiotoxycywnym wywołanym przez doksorubicynę lub epirubicynę u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową i (lub) przerzutami, u których zastosowano schemat leczenia zawierający antracykliny.²

Wskazanie, którego dotyczy wniosek jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Aktualnie stosowanie deksrazoksanu finansowane jest w ramach umowy w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, w Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej.²

Efektywność kliniczna

Celem opracowania przeglądu systematycznego była analiza skuteczności i bezpieczeństwa deksrazoksanu podawanego w trakcie leczenia zaawansowanych i(lub) przerzutowych nowotworów schematami chemioterapii zawierającymi antracykliny (ANT+DZX), w celu zapobiegania kardiotoxyczności powodowanej tą terapią, w porównaniu z obserwacją chorych. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono osiem publikacji. Wszystkie włączone do analizy badania są badaniami randomizowanymi, opisującymi kardioprotekcyjne działanie deksrazoksanu u chorych poddawanych terapii lekami z grupy antracyklin.

Odnalezione badania poddano analizie statystycznej w celu określenia efektywności oraz bezpieczeństwa. Dla punktów, dla których było to możliwe, przeprowadzono metaanalizę wyników.

Wszystkie włączone badania dotyczą oceny skuteczności deksrazoksanu w zapobieganiu kardiotoxyczności wywołanej leczeniem antracyklinami, w porównaniu do niestosowania leku wspomagającego.² Większość badań dotyczyła raka piersi, pojedyncze publikacje dotyczyły białaczki i mięsaka.

We włączonych do analizy badaniach oceniano następujące punkty końcowe: odpowiedź całkowitą (CR) i częściową (PR) na leczenie, odsetek odpowiedzi ogółem (ORR) (jeżeli nie został podany w badaniu, obliczano go, jako sumę CR i PR), czas wolny od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS). Po analizie wyników badań zarówno pojedynczych jak w ramach meta analizy nie stwierdzono, żeby stosowanie deksrazoksanu pozytywnie wpływało na którykolwiek z powyższych punktów końcowych. Dla większości porównań nie osiągnięto istotności statystycznej. Istotne statystycznie różnice zaobserwowano jedynie w badaniu Swain 1997a, gdzie prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby było istotnie wyższe w grupie antracyklin z deksrazoksanem niż antracyklin z placebo, a odsetek odpowiedzi ogółem wyższy w grupie antracyklin z placebo. Dla poszczególnych punktów końcowych w tym badaniu wyniki były następujące: ORR - RR=0,77 (95%CI: 0,62; 0,96) NNH=8 (95%CI: 4; 50); PD - RR=2,16 (95%CI: 1,21; 3,83) NNH=9 (95%CI: 5; 34).²

Bezpieczeństwo stosowania

We włączonych do analizy badaniach, oprócz kardiotoxyczności, oceniano także częstość występowania działań niepożądanych nie związanych z kardiotoxycznością. W ten sposób weryfikowano bezpieczeństwo deksrazoksanu oraz czy dodanie tego leku do schematu zawierającego antracykliny zmienia bezpieczeństwo jego stosowania.

W związku z tym, że stosowanie chemioterapii zawsze wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, analizę oparto (jeżeli było to możliwe) na częstości występowania działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu ciężkości.²

Analiza punktów końcowych związanych z działaniami niepożądanymi oparta jest na bezpieczeństwie antracyklin podawanych wraz z deksrazoksanem względem antracyklin stosowanych bez kardioprotekcji. Istotne statystycznie różnice zaobserwowano w przypadku:

- zmęczenia na korzyść schematów bez deksrazoksanu;
- nudności i wymiotów, bólu kości, redukcji dawki epirubicyny (na korzyść schematów z deksrazoksanem).²

Na podstawie powyższej analizy autorzy analizy wykonanej dla podmiotu odpowiedzialnego stwierdzili, że zastosowanie deksrazoksanu, jako kardioprotekcji przy leczeniu antracyklinami nie przyczynia się do wzrostu toksyczności tej terapii przeciwnowotworowej. Ograniczenia badania bezpieczeństwa jedynie do badań włączonych do efektywności klinicznej jest poważnym uchybieniem. Wnioski z tak zawężonego źródła informacji są niewystarczające do pełnej oceny profilu bezpieczeństwa.²

Profil bezpieczeństwa opisany w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy jest niepełny. Analizowano jedynie badania włączone do analizy efektywności klinicznej. Wnioski zawarte w podsumowaniu bezpieczeństwa należy traktować, jako obarczone potencjalnym błędem ze względu na pominięcie innych niż włączone do analizy skuteczności badań.

Istotne są komunikaty bezpieczeństwa, które pojawiły się w większości przypadków po zakończeniu prac nad przeglądem systematycznym wnioskodawcy i nie zostały w nim opisane.²

Dotyczą one ryzyka występowania ostrej białaczki limfoblastycznej (AML) oraz zespołów mielodysplastycznych (MDS). W związku z powyższym w komunikatach bezpieczeństwa zabrania się stosowania deksrazoksanu w leczeniu dzieci, a stosowanie u dorosłych poważnie się ogranicza nakazując ściśle analizowanie spodziewanych korzyści w porównaniu do ryzyka. Wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa i wąskiego indeksu terapeutycznego wydają się być kluczowe na co zwracają też uwagę eksperci kliniczni w swoich opiniach.²

Podmiot odpowiedzialny również zastrzega zalecenie ograniczeń w stosowaniu deksrazoksanu.²

Efektywność kosztowa oraz wpływ na budżet płatnika

Ze względu na brak danych nie oszacowano efektywności kosztowej ani wpływu na budżet.²

Dane przekazane przez NFZ wskazują, iż liczba pacjentów oraz koszty refundacji leczenia produktem leczniczym Cardioxane® stosowanym w ramach chemioterapii w latach 2008-2011 wyniosły ok. ■■■ PLN dla ■■■ pacjentów. W okresie od 1 stycznia do 6 października 2011 deksrazoksan podano ■■■ chorym, co kosztowało ok. ■■■ PLN.²

Aktualna wycena punktowa chlorowodoru deksrazoksanu w katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej wynosi: ■■■ pkt za 1 mg, czyli ■■■ zł za 1 mg.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje ASCO od 2002 r. pozostają niezmienione (2009). Deksrazoksan nie jest zalecany do rutynowego stosowania w leczeniu raka piersi w schemacie leczenia uzupełniającego czy w przypadku przerzutów stosując we wstępnej fazie doksorubicynę. Należy rozważyć użycie deksrazoksanu w przypadku przerzutowego raka piersi oraz innych nowotworów złośliwych w przypadku pacjentów którzy dostawali dawki doksyubicyny powyżej 300 mg/m², u których użycie doksyubicyny daje korzyści z prowadzonej terapii. Monitorowanie pracy serca należy kontrolować u pacjentów u których podawano doksyubicynę.

Cancer Care Ontario (2004) uważa za wskazane stosowanie deksrazoksanu w celu ochrony przed kardiotoxycnością związaną z konwencjonalnymi dawkami doksyubicyny lub epirubicyny u pacjentów z zaawansowanym rakiem, ale wrażliwych na podawanie antracykliny, u których dalsze stosowanie chemioterapii związanej z podawaniem antracykliny jest wskazane.

Europejska Agencja Leków (2011) zaleciła ograniczenie stosowania deksrazoksanu u dorosłych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali już pewną ilość antracyklin typu doksorubicyna i epirubicyna w leczeniu choroby nowotworowej. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) nie zaleca także stosowania tego leku u dzieci.

ESMO clinical practice guidelines (2010) podczas leczenia przeciwnowotworowego lekami o potencjalnej kardiotoxycności zaleca monitorowanie wielu parametrów kardiologicznych w trakcie terapii, jak również do 10 lat po jej zakończeniu. Podczas wystąpienia nieprawidłowości zaleca się leczenie inhibitorami ACE oraz betablokerami. Odniesienie się do zasadności stosowania deksrazoksanu nie jest bezpośrednio zapisane.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Scottish Medicines Consortium (2007) nie zaleca stosowania deksrazoksanu w ramach NHS Scotland w tym wskazaniu. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie przekazał do SMC danych dotyczących tego produktu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29 stycznia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-193/GB/10) oraz pism z dnia 25 sierpnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-455/GB/11) i 12 września 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-12508-5/GB/11), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „zapobieganie powikłaniom kardiologicznym w przypadku stosowania schematów leczenia zawierających w swym składzie antybiotyki antracyklinowe przy wykorzystaniu produktu leczniczego dexrazoksani hydrochloridum (Cardioxane®)”, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 90/2011 z dnia 24 października 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Zapobieganie powikłaniom kardiologicznym w przypadku stosowania schematów leczenia zawierających w swym składzie antybiotyki antracyklinowe przy wykorzystaniu produktu leczniczego dexrazoxani hydrochloridum (Cardioxane®)”

Piśmiennictwo

- 1.Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 90/2011 z dnia 24 października 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Zapobieganie powikłaniom kardiologicznym w przypadku stosowania schematów leczenia zawierających w swym składzie antybiotyki antracyklinowe przy wykorzystaniu produktu leczniczego dexrazoxani hydrochloridum (Cardioxane®)”.
- 2.Raport Nr: AOTM-OT-0328/2011. Zapobieganie powikłaniom kardiologicznym w przypadku stosowania schematów leczenia zawierających w swym składzie antybiotyki antracyklinowe przy wykorzystaniu produktu leczniczego dexrazoksani hydrochloridum (Cardioxane®). Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
- 3.Charakterystyka Produktu Leczniczego.