



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 90/2011 z dnia 24 października 2011 r.  
w sprawie 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®)”**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Zapobieganie powikłaniom kardiologicznym w przypadku stosowania schematów leczenia zawierających w swym składzie antybiotyki antracyklinowe przy wykorzystaniu produktu leczniczego dexrazoxani hydrochloridum (Cardioxane®)” z wykazu świadczeń gwarantowanych.*

**Uzasadnienie**

Stosowanie środka leczniczego Cardioxane® (chlorowoderek deksrazoksanu) nie powinno być finansowane z środków publicznych w ramach świadczenia gwarantowanego. Cardioxan nie jest w stanie w pełni zapobiec rozwojowi kardiomiopatii poantracyklinowej. W ostatnim czasie pojawiły się dowody niekorzystnego działania deksrazoksanu: może on powodować zwiększenie ryzyka występowania ostrej białaczki szpikowej oraz mielosupresji u dzieci i młodzieży. W związku z tym EMA<sup>4</sup> oraz FDA<sup>5</sup> ogłosiły alerty bezpieczeństwa, w których jednoznacznie nawołują do ograniczenia stosowania deksrazoksanu tylko do leczenia dorosłych, chorych na zaawansowanego i/lub przerzutowego raka piersi, którzy zaczęli już leczenie antracyklinami, w tym doksorubicyną lub epirubicyną. Jednocześnie nie zaleca się stosowania deksrazoksanu u pacjentów w okresie dojrzewania oraz zakazuje stosowania deksrazoksanu u dzieci. Podobne zalecenia znalazły się w komunikacie opublikowanym przez producenta preparatu. Zamiast profilaktycznego stosowania Cardioxanu lepszym rozwiązaniem wydaje się obecnie stosowanie leków o udowodnionych właściwościach kardioprotekcyjnych względem kardiomiopatii poantracyklinowej: inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, antagonistów receptora dla angiotensyny, beta-adrenolityków oraz leczenie niewydolności serca, jeśli już do niej doszło.<sup>1</sup>

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 02.02.2011 (znak pisma: MZ-PL-460-8365-193/GB/10) oraz opracowania AOTM-OT-0328 „Zapobieganie powikłaniom kardiologicznym w przypadku stosowania schematów leczenia zawierających w swym składzie antybiotyki antracyklinowe przy wykorzystaniu produktu leczniczego dexrazoxani hydrochloridum (Cardioxane®)”.<sup>1</sup>

Wobec braku kompletu analiz podmiotu odpowiedzialnego (wyłącznie analiza kliniczna), w porozumieniu z Ministrem Zdrowia<sup>6</sup> przygotowano skrócony raport, w którym odniesiono się do przesłanego przez podmiot odpowiedzialny przeglądu systematycznego, opisano stanowiska



ekspertów klinicznych oraz odnalezione rekomendacje kliniczne i finansowe z innych krajów dotyczące rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

### **Problem zdrowotny**

Antybiotyki z grupy antracyklin stosowane są w wielu rodzajach nowotworów. Terapii może towarzyszyć szereg działań niepożądanych, w tym kardiotoxycyżność. Kardiotoxycyżność okreřlana 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. Zależna od dawki kardiotoxycyżność, jaką obserwuje się podczas podawania antracyklin, może być wynikiem działania wolnych rodników powstających w wyniku działania cytostatyku, szkodliwego dla komórek mięśnia sercowego.<sup>7</sup>

Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM – ang. *dilated cardiomyopathy*) rozpoznawana jest na podstawie rozstrzeni i dysfunkcji skurczowej lewej komory przy nieobecności nieprawidłowych obciążeń hemodynamicznych lub choroby niedokrwiennej serca, mogących upořledzać kurczliwość mięśnia sercowego. DCM może przebiegać bezobjawowo lub pod postacią ostrej i/lub przewlekłej zastoinowej niewydolności serca (CHF – ang. *congestive heart failure*).<sup>12</sup>

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 kardiotoxycyżności poantracyklinowej może wystąpić objawowa niewydolność serca.<sup>1</sup>

### **Obecna standardowa terapia**

Deksrazoksan jest obecnie finansowany przez NFZ jako leczenie szpitalne w ramach chemioterapii, w katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej.<sup>1</sup>

Międzynarodowe wytyczne rekomendują wykorzystanie deksrazoksanu tylko u dorosłych pacjentów z zaawansowanymi nowotworami, u których zabserwowaną pozytywną reakcję na leczenie antracyklinami (doksorubicyną i epirubicyną).<sup>4,9,10,11</sup> Zdaniem ekspertów, w podanym wskazaniu lepszym rozwiązaniem jest zastosowanie leków kardiologicznych działających ochronnie na mięsień lewej komory oraz leczenie przeciwnowotworowe nowszymi bezpieczniejszymi kardiologicznie postaciami antracyklin, tj. doksorubicyną w postaci lizosomalnej lub doksorubicyną w postaci liposomalnej pegylowanej.<sup>1</sup>

### **Opis świadczenia**

Chlorowodorek deksrazoksanu (kod ATC: V03AF02) jest analogiem EDTA (kwasu etylenodiaminotetraoctowego). Tworzy kompleksy chelatowe z jonami metali. Dokładny mechanizm kardioprotekcyjnego działania deksrazoksanu nie został poznany. Występująca w wyniku podawania antracyklin kardiotoxycyżność związana jest z wolnymi rodnikami powstającymi w wyniku interakcji cytostatyku (antracykliny) z jonami żelaza. Deksrazoksan tworzy kompleksy z żelazem, co ma uniemożliwić powstawanie szkodliwych dla komórek serca wolnych rodników.<sup>7</sup>

Cardioxane® (chlorowodorek deksrazoksanu) ma postać jałowego proszku do sporządzania roztworu do infuzji. Lek dostępny jest w dawce 500 mg. Zarejestrowanym wskazaniem jest zapobieganie powikłaniom kardiotoxycyżnym wywołanym przez doksorubicynę lub epirubicynę u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową i (lub) przerzutami, u których zastosowano schemat leczenia zawierający antracykliny.<sup>7</sup>

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami (EMA 2011) produkt leczniczy Cardioxane® podaje się w krótkotrwałym wlewie dożylnym (15 min), na około 30 min przed podaniem antracyklin, w dawce wynoszącej 10-krotność dawki doksorubicyny lub epirubicyny.<sup>5,7</sup>

Istnieje inny produkt leczniczy zawierający deksrazoksan – Savene. Savene posiada centralne europejskie dopuszczenie do obrotu przez EMA w leczeniu wyznaczynienia antracyklin u dorosłych.<sup>1</sup>

## **Efektywność kliniczna**

Producent leku dostarczył przegląd systematyczny dotyczący efektywności klinicznej interwencji oraz bezpieczeństwa jej stosowania. Niestety jest on obarczony poważnymi ograniczeniami. Strategii wyszukiwania zastosowanej przez autorów nie udało się odtworzyć, a do oceny bezpieczeństwa interwencji włączono jedynie badania wykorzystane do analizy efektywności klinicznej.

Do przeglądu włączono 8 publikacji opisujących 9 badań (wszystkie RCT). Przedstawiły one zróżnicowany poziom wiarygodności (1-5 w skali JADAD). Wszystkie włączone badania dotyczyły oceny skuteczności deksrazoksanu w zapobieganiu kardi toksyczności wywołanej leczeniem antracyklinami (doksorubicyną lub epirubicyną) w porównaniu do niestosowania leku wspomagającego. Większość badań dotyczyła raka piersi, pojedyncze publikacje dotyczyły białaczki i mięsaka. Stosowano różne schematy chemioterapii przeciwnowotworowej. Populację stanowili głównie dorośli pacjenci, trzy badania dotyczyły dzieci. W badaniach oceniano następujące punkty końcowe:

- dotyczące działania kardioprotekcyjnego: częstość występowania zastoinowej niewydolności serca, występowanie zaburzeń kardiologicznych, wykluczenia chorych z badania ze względu na kardi toksyczność, przeżycie wolne od zaburzeń kardiologicznych, analiza zmian we frakcji wyrzutowej lewej komory serca,
- dotyczące przeżycia i odpowiedzi na leczenie: odpowiedź całkowitą (CR) i częściową (PR) na leczenie, odsetek odpowiedzi ogółem (ORR), czas wolny od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS).<sup>1</sup>

Analiza wyników badań zarówno pojedynczych, jak również w ramach metaanalizy, wykazała, że deksrazoksan w porównaniu z placebo obniża ryzyko zaburzeń kardiologicznych, w tym zastoinowej niewydolności serca, nie wykazano jednak istotnej statystycznie przewagi deksrazoksanu w którymkolwiek z punktów końcowych dotyczących przeżycia. W badaniu Swain 1997a 088001 stwierdzono i.s. większe prawdopodobieństwo progresji choroby nowotworowej w grupie antracyklin z deksrazoksanem niż antracyklin z placebo, a odsetek odpowiedzi ogółem był wyższy w grupie antracyklin z placebo (czyli wyniki na niekorzyść interwencji ocenianej).

## **Bezpieczeństwo stosowania**

Do oceny bezpieczeństwa interwencji włączono jedynie badania wykorzystane do analizy efektywności klinicznej. Istnieją poważne alerty dotyczące bezpieczeństwa, które co prawda pojawiły się już po dacie ukończenia przeglądu systematycznego, ale odwołują się do badań, które były opublikowane w momencie przeprowadzania przeglądu, takich jak publikacja Tebbi 2007<sup>8</sup>, której nie włączono do analizy bezpieczeństwa.

We włączonych do analizy badaniach oceniano częstość występowania działań niepożądanych niezwiązanych z kardi toksycznością, aby zweryfikować bezpieczeństwo deksrazoksanu oraz stwierdzić, czy dodanie tego leku do schematu zawierającego antracykliny zmienia bezpieczeństwo jego stosowania. W związku z tym, że chemioterapia zawsze wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, analizę oparto (jeżeli było to możliwe) na częstości występowania działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu ciężkości. Istotne statystycznie różnice zaobserwowano w przypadku: zmęczenia (na korzyść schematów bez deksrazoksanu), nudności i wymiotów, bólu kości oraz konieczności redukcji dawki epirubicyny (na korzyść schematu z deksrazoksanem). Jednakże wcześniej wspomniane ograniczenie (włączenie jedynie badań użytych do oceny efektywności klinicznej) powoduje, że ocena bezpieczeństwa jest niepełna.

Odnalezione badania (Tebbi 2007<sup>2</sup> oraz Salzer 2009<sup>3</sup>) wskazują na zwiększoną częstość występowania ostrej białaczki limfoblastycznej (AML) i zespołów mielodysplastycznych (MDS) oraz zwiększenie 10-letniej skumulowanej częstości wtórnych nowotworów. Z tego powodu EMA i FDA wydały alerty bezpieczeństwa,<sup>4,5</sup> w których ograniczają możliwość wykorzystania deksrazoksanu do leczenia dorosłych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem piersi, którzy zaczęli już leczenie antracyklinami i wykazują pozytywną reakcję. Nie zaleca się stosowania deksrazoksanu u pacjentów

w okresie dojrzewania oraz zakazuje stosowania u dzieci. Zalecenia te zostały powtórzone w komunikacie wydanym przez producenta.

Wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa i wąskiego indeksu terapeutycznego wydają się być kluczowe, na co zwracają również uwagę eksperci kliniczni w swoich opiniach na temat ocenianej interwencji. W opinii Rady Konsultacyjnej lepszym i bezpieczniejszym rozwiązaniem klinicznym wydaje się obecnie stosowanie leków o udowodnionych właściwościach kardioprotekcyjnych względem kardiomiopatii poantracyklinowej: inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, antagonistów receptora dla angiotensyny, beta-adrenolityków.

#### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

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

W przesłanych przez NFZ materiałach przedstawiono dane na temat liczby pacjentów oraz kosztów refundacji leczenia produktem leczniczym Cardioxane® stosowanym w ramach chemioterapii. W 2010 r. deksrazoksan podano 2846 chorym, a w okresie od 01 stycznia do 06 października 2011 – 2395 chorym, co kosztowało ok. 3,8 mln zł. Aktualna wycena punktowa chlorowodoru deksrazoksanu w katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej wynosi: 0,1044 pkt za 1 mg, czyli 1,044 zł za 1 mg.<sup>1</sup>

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

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski

Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

#### **Piśmiennictwo**

1. Raport skrócony Nr: AOTM-OT-0328 „Zapobieganie powikłaniom kardiologicznym w przypadku stosowania schematów leczenia zawierających w swym składzie antybiotyki antracyklinowe przy wykorzystaniu produktu leczniczego dexrazoxani hydrochloridum (Cardioxane®)”. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, październik 2011.
2. Tebbi CK i wsp. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol [Brak danych bibliograficznych]
3. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. Leukemia. 2010;24:355-70.
4. European Medicines Agency recommends restricting the use of dexrazoxane-containing medicines. 23 June 2011 EMA/491205/2011 Press Office.
5. FDA Statement on Dexrazoxane [07-20-2011] [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
6. Pismo Ministra Zdrowia z dnia 12 września 2011 r. znak MZ-PLA-460-12508-5/GB/11.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Cardioxane.
8. Tebbi CK et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2007;25:493-500.
9. Martee i wsp. American Society of Clinical Oncology 2008 Clinical Practice Guideline Update: Use of hemotherapy and Radiation Therapy Protectants. J Clin Oncol 27:127-145. © 2008 by American Society of Clinical Oncology
10. Seymour L, Bramwell V, Moran LA and the Provincial Systemic Treatment Disease Site Group. Use of dexrazoxane as a cardioprotectant in patients receiving doxorubicin or epirubicin chemotherapy for the treatment of cancer. Cancer Prev Control 1999;3(2):145-159
11. Bovell et al. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v277-v282, 2010
12. Pruszczyk P, Hryniewicki T, Drożdż J, „Wielka Interna Kardiologia cz. I”, Medical Tribune Polska 2010