



Rekomendacja nr 73/2012

z dnia 24 września 2012 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie dokсорubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie dokсорubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie dokсорubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych”, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaków nieziarniczych NHL (ang. *non-Hodgkin's lymphoma*).

Prezes Agencji przychyliła się do wnioskowania zawartego w stanowisku Rady Przejrzystości¹, iż podawanie dokсорubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową, zależną od wieku, chorób i przebytych terapii.

Dokсорubicyna liposomalna w porównaniu do konwencjonalnej dokсорubicyny wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa odnośnie kardiotoksyczności, wyjaśniany mechanizmem polegającym na zmniejszeniu dystrybucji leku do serca, błony śluzowej żołądka i jelit w porównaniu z konwencjonalną dokсорubicyną, przy równoczesnym utrzymaniu skuteczności przeciwnowotworowej.

Pomimo niewielkiej ilości dostępnych danych klinicznych (ponadto o ograniczonej wiarygodności), można wnioskować, że w przypadku braku możliwości leczenia dokсорubicyną konwencjonalną spowodowanego występowaniem przeciwwskazań kardiologicznych, zastosowanie postaci liposomalnej umożliwi dostęp do leczenia m. in. dla tej populacji chorych.

Ze względu na stosowanie Myocetu® w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, jako terapii poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz z uwagi na konieczność zindywidualizowania kwalifikacji pacjentów do leczenia, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie niepegylowanej



doksorubicyny liposomalnej powinno nadal odbywać się w ramach programu lekowego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Przedmiot wniosku

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

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn.zm.), świadczenia chemioterapii niestandardowej, których dotyczy rozpatrywane zlecenie MZ, mają być realizowane na dotychczasowych zasadach (w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”), do końca 2013 roku.

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK).

Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. takich jak skóra bądź żołądek.

Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarniczych może być powolny, agresywny lub bardzo agresywny. Chorych na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, nazywane także indolentnymi, cechuje długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat), natomiast w chłoniakach agresywnych lub bardzo agresywnych czas przeżycia jest zdecydowanie krótszy (miesiące lub tygodnie).

Ryzyko zachorowań rośnie wraz z wiekiem, osiągając szczyt w VI i VII dekadzie życia. Wyjątkiem są chłoniaki limfoblastyczne, które są najczęstszym typem choroby u dzieci i młodych dorosłych.

Etiologia chłoniaków nie jest poznana, wśród domniemyanych czynników sprzyjających powstawaniu nowotworów układu chłonnego wymienia się: wirusy (*Epstein-Barr*, HTLV-1, HIV, HHC-8, HCV); bakterie (np.: *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdoferi*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psitaci*); choroby autoimmunologiczne; wrodzone niedobory immunologiczne; nabyte niedobory immunologiczne (AIDS, immunosupresyjny zespół przeszczepowy); leki cytostatyczne i immunologiczne; związki chemiczne; czynniki fizyczne (np.: promieniowanie jonizujące). W patogenezie istotną rolę odgrywiają zaburzenia genetyczne.

Klasyfikacja nieziarniczych nowotworów układu chłonnego według WHO (wersja z 2008 r.) przyjmuje za podstawę m. in. diagnostyczne kryteria histologiczne, immunohistochemiczne, cytogenetyczne, molekularne oraz obraz kliniczny choroby i wskazuje na następujące kategorie chłoniaków nieziarniczych:

I. nowotwory z komórek B

I-1. Nowotwór komórki prekursorowej linii B

I-2. Nowotwory dojrzałych komórek linii B, w tym chłoniak grudkowy i chłoniak rozlany wielkokomórkowy linii B

II. nowotwory z komórek linii T i NK

Do określenia stopnia zaawansowania chłoniaków nieziarniczych powszechnie używa się klasyfikacji Ann Arbor, która przypisuje chłoniakowi stopień I-IV i typ A lub B.

NHL powolne – do tej grupy zalicza się: większość chłoniaków B-komórkowych, w tym chłoniaka grudkowego (FL), chłoniaka z małych limfocytów, białaczkę prolimfocytową B-komórkową, chłoniaka limfoplazmocytozowego (makroglobulinemię Waldenströma), śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej, śledzionowego chłoniaka B-komórkowego, pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej układu MALT, węzłowego chłoniaka strefy brzeżnej oraz pierwotnego skórniego chłoniaka ośrodków rozmnażania] i

niektóre chłoniaki linii T (ziarniniaka grzybiastego, białaczkę prolimfocytową T-komórkową, białaczkę z dużych ziarnistych limfocytów T, przewlekłe choroby limfoproliferacyjne z komórek NK). Większość chłoniaków powolnych może ulec histologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, wymagające leczenia jak postaci agresywne.

Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) lub analogi puryn (fludarabina, kladrybina) stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu. Po stwierdzeniu oporności na wcześniejsze leczenie zaleca się chemioterapię wielolekową wg schematu CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub połączenie analogów puryn z cyklofosfamidem i mitoksantronem. Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania wielu różnych schematów chemioterapii w pierwszej linii leczenia chłoniaków nieziarnicznych.

W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji choroby stosuje się różne formy immunoterapii. W chłoniakach B-komórkowych najczęściej stosowany jest rytuksymab – przeciwciało monoklonalne, podawane w połączeniu z terapią pierwszego rzutu, a następnie w monoterapii jako leczenie podtrzymujące remisję choroby.

NHL agresywne – do tej grupy zalicza się chłoniaki B-komórkowe: chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) oraz jego liczne warianty morfologiczne i kliniczne. Cechują się one znaczną chemiowrażliwością. Odsetek uzyskiwanych całkowitych remisji (CR) przekracza 60%, a częstość wyleczeń wynosi 40-50%. U chorych na DLBCL z ≥ 3 obciążającymi czynnikami rokowniczymi, odsetek CR nie przekracza 45%, a 5 lat przeżywa tylko 25% chorych. U chorych dobrze rokujących (<3 obciążające czynniki rokownicze) wyniki leczenia są znacznie lepsze: odsetek CR wynosi >80%, a 5-letnich przeżyć ok. 70%.

Leczenie NHL agresywnych powinno być zastosowane jak najwcześniej, z uwzględnieniem czynników rokowniczych oraz założeniem uzyskania CR (*ang. complete response/remission* – całkowita odpowiedź na leczenie/całkowita remisja) i wyleczenia. Zastosowanie jedynie standardowej chemioterapii u chorych obciążonych małym ryzykiem i uzyskujących CR jest wystarczające. Leczeniem z wyboru agresywnych chłoniaków B-komórkowych (CD20+) o ograniczonym stopniu zaawansowania (I-II wg klasyfikacji z Ann Arbor) jest immunochemioterapia w 2-4 cyklach wg schematu R-CHOP (rytuksymab+CHOP) lub pochodnych, w odstępach 2 (R-CHOP-14) lub 3 (R-CHOP-21) tygodni i uzupełniające napromieniowanie miejsc pierwotnej lokalizacji chłoniaka.

NHL bardzo agresywne – do tej grupy zalicza się białaczkę B-limfoblastyczną, białaczkę limfoblastyczną T-komórkową oraz chłoniaka Burkitta. Ze względu na znaczną dynamikę procesu nowotworowego należy jak najszybciej rozpocząć chemioterapię i profilaktykę zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Chłoniaki nieziarniczne stanowią 4-5% nowotworów złośliwych w Polsce. Rzeczywista zapadalność jest najprawdopodobniej większa. Na świecie częstość występowania chłoniaków rośnie o ok. 5% rocznie i jest to jeden z najwyższych wskaźników spośród wszystkich rodzajów nowotworów. Tendencja ta może wiązać się głównie z wysoką zachorowalnością na chłoniaki u młodych mężczyzn z zakażeniem wirusem HIV. Nie bez znaczenia jest także fakt, że chłoniaki mogą rozwijać się u innych osób z zaburzoną odpornością, szczególnie u pacjentów poddawanych długotrwałej immunosupresji, np. po przebytej transplantacji, czy leczonych z powodu chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Myocet w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest wskazany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami.

Substancją czynną produktu leczniczego Myocet jest chlorowodorek doksorubicyny. 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. 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.

Produkt leczniczy Myocet w leczeniu chłoniaków nieziarniczych jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” - świadczenia gwarantowanego na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148 z późn. zm.).

Alternatywna technologia medyczna

Z doniesień literaturowych wynika, iż komparatorem dla ocenianej technologii medycznej, tj. niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej, jest doksorubicyna konwencjonalna.

Niepegylowana doksorubicyna liposomalna, w porównaniu z doksorubicyną konwencjonalną, ma zmienioną farmakokinetykę: charakteryzuje się większym polem pod krzywą stężeń (AUC), mniejszą objętością dystrybucji oraz zmniejszoną dystrybucją do serca, wątroby, śledziony i naczyń chłonnych. Zastąpienie doksorubicyny konwencjonalnej jej postacią liposomalną ma na celu głównie zmniejszenie ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności typowej dla antracyklin. Analiza kardiotoxyczności podczas badań klinicznych u pacjentek z rakiem piersi (wskazanie zarejestrowane dla ocenianej technologii) wykazała statystycznie istotne zmniejszenie liczby zdarzeń kardiologicznych u pacjentek leczonych produktem Myocet w porównaniu z liczbą, jaka wystąpiła u pacjentów leczonych konwencjonalną doksorubicyną w takiej samej dawce w mg. Metaanaliza wykazała istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zarówno klinicznie objawowej niewydolności serca (RR = 0,20, p=0,02) jak i łącznie klinicznie objawowej i bezobjawowej niewydolności serca (RR = 0,38, p<0,0001) u pacjentek leczonych produktem Myocet, niż u pacjentek leczonych konwencjonalną doksorubicyną. W retrospektywnej analizie również wykazano zmniejszone ryzyko kardiotoxyczności u pacjentek otrzymujących wcześniej wspomagająco doksorubicynę (test log-rank P=0,001, współczynnik ryzyka=5,42).

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach medycznych nie odnaleziono badań porównawczych III fazy z zastosowaniem doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (NPDL) u chorych na chłoniaki nieziarnicze.

Zidentyfikowano jedynie badania jednoramienne I/II fazy i wobec braku dowodów wyższej jakości wykorzystano wyniki tych badań. Ostatecznie, do analizy klinicznej włączono 9 jednoramiennych badań klinicznych I/II fazy, dodatkowo odnaleziono jedno retrospektywne badanie obserwacyjne. W badaniach oceniono terapię NPDL w schemacie CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w populacji chorych z nowozdiagnozowanym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) lub nowozdiagnozowanym agresywnym chłoniakiem nieziarniczym. Oceniano również efektywność leczenia NPDL, jako leczenia I lub następnych linii: w schemacie R-CHOP u chorych z chłoniakami B-komórkowymi oraz w połączeniu z rytuksymabem, fludarabiną i bortezomibem u chorych z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczą.

Jedno badanie oceniało leczenie skojarzone niepegylowaną doksorubicyną liposomalną jako leczenie I linii u nosicieli wirusa HIV z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym, inne oceniało NPDL w schemacie R-CHOP u chorych z chłoniakiem rozlanym B komórkowym lecz nie podano, w ramach której linii leczenia podawano ocenianą terapię.

W odnalezionym jednym retrospektywnym badaniu obserwacyjnym oceniano terapię skojarzoną niepegylowaną doksorubicyną liposomalną u chorych z NHL, którzy byli zdyskwalifikowani do otrzymywania konwencjonalnej doksorubicyny.

Odnosząc się do wyników badań klinicznych włączonych do oceny przedmiotowego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu należy mieć na uwadze, że badania te są badaniami nieporównawczymi, jednoramiennymi, ponadto oparte są o m.in.: niejednorodną i mało liczną populację (od kilkunastu do maksymalnie około 80 osób), mają dość krótki termin obserwacji/*follow-up* w poszczególnych badaniach (np. do maksymalnie ok. 3 lat w badaniach oceniających zastosowanie NPDL w pierwszej linii leczenia), więc nie można na ich podstawie jednoznacznie zinterpretować efektywności klinicznej ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

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

Leczenie I linii

OS: w badaniu oceniającym zastosowanie NPDL w schemacie CHOP wykazano 2-letni i 3-letni OS w wysokości odpowiednio 65% i 59%. Badania oceniające zastosowanie NPDL w schemacie RCHOP wykazały 1-roczy OS równy 74%, 2-letni OS – 70%, 3-letni OS – 72%, 4-letni OS – 67%.

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

Odpowiedź na leczenie: w badaniu oceniającym zastosowanie NPDL w schemacie CHOP wykazano CR w wysokości 67%, a PR – 15%, zatem OR wyniósł 82%, a RD $\geq 27,7$ miesięcy. Badania oceniające zastosowanie NPDL w schemacie R-CHOP wykazały CR między 57% a 69%, PR między 5% a 17%. OR wyniósł od 71% do 73%.

Leczenie I i kolejnych linii

OS: Wykazano 76% OS dla mediany *follow-up* równej 1,6 roku i 90% dla mediany *follow-up* 2-letniej. Odpowiedź na leczenie: badania oceniające zastosowanie NPDL w schemacie R-CHOP wykazały CR między 65% a 76%, PR między 14% a 25%, OR wyniósł 90% w obu badaniach. W badaniu oceniającym zastosowanie NPDL w schemacie R-FVMY (R-NPDL-fludarabina-bortezomib/R-FVMY) wykazano CR w wysokości 60%, PR – ok. 13%, zatem OR wyniósł ok. 73%.

Leczenie I linii u nosicieli wirusa HIV

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

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

Badanie, w którym nie określono linii leczenia

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

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

Retrospektywne badanie obserwacyjne

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

Bezpieczeństwo stosowania

Celem liposomowania doksorubicyny jest zmniejszenie m.in. jej kardiotoksycznych efektów ubocznych. Stąd przedstawione wyniki dotyczą kardiotoksyczności raportowanej we włączonych badaniach. W zakresie bezpieczeństwa były to najszerzej dyskutowane w publikacjach zdarzenia niepożądane. Uwzględniono także inne parametry mające wpływ na przedstawione wyniki, tj. wiek, płeć, choroby współwystępujące i metodologię oceny kardiologicznych zdarzeń niepożądanych.

Kardiotoksyczność: spadek LVEF (*ang. left ventricle ejection fraction* – frakcja wyrzutowa lewej komory) pojawiał się z częstością od 0% do 31,7%, przy czym objawowy spadek frakcji wyrzutowej i rozwinięcie się objawów przewlekłej niewydolności serca obserwowano u od 0% do 10% przypadków. Drugim co do częstości obserwowanym kardiologicznym zdarzeniem niepożądany była arytmia.

Neutropenia: z zebranych danych wynika, że neutropenia była bardzo częstym zdarzeniem niepożądany w trakcie stosowania ocenianej interwencji. Odsetek występowania neutropenii sięga od

13,6% do 87%, z czego neutropenia 3-4 stopnia w badaniu na pacjentach z HIV/AIDS sięgała 75%. W jednym z badań częstość występowania gorączki neutropenicznej sięgała niemal 28%.

Poza w/w zdarzeniami niepożądanymi często wymieniano: trombocytopenie, anemię, nudności, wymioty i zmęczenie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej dostarczonej przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego była ocena opłacalności leczenia chłoniaków nieziarniczych z zastosowaniem doksorubicyny liposomalnej w ramach chemioterapii standardowej. Autorzy analizy rozważyli możliwość realizacji zmiany sposobu finansowania; populację docelową zawężono w stosunku do zlecenia MZ i określono, jako pacjentów chorujących na chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe.

Przeprowadzono szacowania kosztów i użyteczności schematów R-COMP (zawierającego doksorubicynę liposomalną niepegylowaną) vs R-CHOP (zawierającego doksorubicynę konwencjonalną), stosowanych w leczeniu pacjentów chorujących na chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe.

Wyniki przedstawionej analizy obciążone są **dużym ryzykiem błędu z uwagi na brak dobrej jakości badań klinicznych nad NPDL**, zatem badań z grupą kontrolną, randomizowanych, zaślepionych. W związku z tym, autorzy dostarczonej analizy wartości współczynnika CUR dla NPDL w schemacie R-COMP obliczyli na podstawie dostępnych badań opisanych w analizie klinicznej, a dla doksorubicyny konwencjonalnej w schemacie R-CHOP na podstawie odrębnych badań wyszukanych oddzielnie, niesystematycznie (co stanowi kolejne ograniczenie analizy) randomizowanych, z grupą kontrolną.

W analizie przyjęto perspektywę NFZ, horyzont czasowy ustalono jako dożywotni. Autorzy analizy założyli, że w sytuacji zmiany sposobu finansowania NPDL w leczeniu chłoniaków nieziarniczych – wskazaniu pozarejestryjnym – z TPZ/PL „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” na chemioterapię standardową, jej koszt jednostkowy nie będzie się różnił od kosztu jednostkowego we wskazaniu rejestryjnym.

Uwzględniono koszty chemioterapeutyków, leczenia przeciwwymiotnego, podania chemioterapii, monitorowania leczenia, ciężkich działań niepożądanych, leczenia progresji i nawrotu choroby oraz opieki paliatywnej. Koszt leczenia w schemacie R-COMP wyniósł około [REDACTED].

[REDACTED]. Główne różnice w kosztach generuje [REDACTED]. Koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych są [REDACTED].

Współczynnik kosztów-użyteczności (CUR) w dożywotnim horyzoncie analizy dla R-COMP wyniósł około [REDACTED]. Skalkulowany dodatkowo współczynnik ICUR wynosi [REDACTED] (zastosowanie R-COMP zamiast R-CHOP).

W toku wyszukiwań własnych przeprowadzonych przez Agencję, nie odnaleziono publikacji dowodów naukowych oceniających pod względem ekonomicznym zastosowanie ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z danych liczbowych uzyskanych z NFZ wynika, że w 2010 r. o sfinansowanie leczenia chłoniaków nieziarniczych z zastosowaniem produktu leczniczego Myocet® w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” [REDACTED].

W roku 2011 liczba wnioskujących wynosiła [REDACTED].

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego wskazał, iż optymalna szacowana populacja z NHL leczona immunochemioterapią z wykorzystaniem produktu leczniczego Myocet® w latach 2012 do 2016 będzie [REDACTED], natomiast populacja z DLBCL w tych samych latach będzie [REDACTED] (przy założeniu finansowania technologii w ramach chemioterapii standardowej).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Jedyną zidentyfikowaną rekomendacją kliniczną, odnośnie zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, jest rekomendacja Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Geriatrycznej - wskazująca, że dostępne badania bez grupy kontrolnej sugerują, że u chorych z chłoniakami nieziarniczymi antracykliny w postaci liposomalnej (dla których maksymalna dawka skumulowana nie jest określona) dają szansę na utrzymanie skuteczności terapii przy obniżonej kardiotoxyczości, dlatego ich stosowanie jest wskazane u pacjentów, u których konwencjonalna doksorubicyna może być źle tolerowana.

Poza tym nie odnaleziono rekomendacji klinicznych na wnioskowany temat.

Rekomendacje finansowe

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Myocet® (doksorubicyna liposomalna) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych.

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, refundacja produktu leczniczego Myocet® we wskazaniu leczenie chłoniaków nieziarniczych (chłoniaki grudkowe, rozlane i inne nieziarnicze) odbywa się na poziomie 100% w Austrii, we Włoszech, Holandii, Portugalii, Rumunii, Hiszpanii i Szwecji, kwotowo w Wielkiej Brytanii na poziomie 912,26 GBP oraz na Węgrzech 381 766 HUF. We wszystkich wymienionych krajach lek refundowany jest w ramach hospitalizacji i możliwa jest jego refundacja poza wskazaniami.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5 grudnia 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, uzupełnionego pismami z dnia 3 stycznia 2012 r. (znak pisma; MZ-PLA-460-12508-33/GB/12), z dnia 5 marca 2012 (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-40/GB/12) oraz z dnia 18 kwietnia 2012 r. (znak pisma; MZ-PL-460-14444-3/GB/12), na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 83/2012 z dnia 24 września 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany sposobu finansowania „Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2012 z dnia 24 września 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany sposobu finansowania „Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych”.
2. Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. AOTM-OT-431-23/2011.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.