



Rekomendacja nr 23/2014

z dnia 27 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9 – chłoniak nieziarniczny rozlany nieokreślony, C85.9 – chłoniak nieziarniczny nieokreślony, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9 – chłoniak nieziarniczny rozlany nieokreślony, C85.9 – chłoniak nieziarniczny nieokreślony, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.9, C85.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Brak jest przekonujących danych potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatyny we wnioskowanych wskazaniach.

Przedmiot wniosku

Zlecenie MZ dotyczy usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej: oksaliplatyna w rozpoznaniu w zakresie kodów ICD-10: C24.1; C23; C22.1; C83.9 i C85.9, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Świadczenie „chemioterapia niestandardowa” jest procedurą podania leku w terapii nowotworów realizowaną z wykorzystaniem substancji, które nie znajdują się w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, określonym w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w zakresie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego lub znajdując się



w wymienionym wykazie substancji czynnych będą stosowane poza przyporządkowanym im tam kodom ICD-10.

Problem zdrowotny

Klasyfikacja WHO z 2008 r. połączyła w jedno rozpoznanie chłoniaki limfoblastyczne z ostrymi białaczkami, wyodrębniła także dwie grupy nowotworów limfoidalnych: nowotwory B-komórkowe i nowotwory T/NK.

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności. Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, NHL są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów. Większość stanowią rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%), natomiast chłoniaki wywodzące się z komórek NK stanowią 2%.

Częstość występowania NHL jest zmienna zależnie od stref geograficznych i wynosi odpowiednio 2-18 przypadków na 100 000 mężczyzn i 1-11 przypadków na 100 000 kobiet. W Polsce odsetek nowych zachorowań szacuje się na kilkanaście nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. NHL są szóstym z kolei nowotworem pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych.

Postępowanie terapeutyczne opiera się głównie na wielolekowej chemioterapii dostosowanej do postaci histopatologicznej, immunofenotypu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz grupy ryzyka.

Opis wnioskowanego świadczenia

Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy leków, pochodnych platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem oraz grupą szczawianową.

Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego *in vitro* oraz działa przeciwnowotworowo *in vitro* w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytnicy u człowieka. Ponadto oksaliplatyna wykazuje aktywność *in vitro* oraz *in vivo* w różnych modelach opornych na cisplatynę.

Zarówno *in vitro* jak *in vivo* obserwowano synergistyczne działanie cytotoksyczne podczas stosowania produktu w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU).

Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny, wchodzi w interakcje z DNA. Powstające przy tym połączenia krzyżowe (cross-links), zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA, powodują przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.

Wskazanie zarejestrowane: w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana do stosowania w: leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy stopnia III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego; leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami.

Wskazania, których dotyczy ocena: oksaliplatyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9 – chłoniak nieziarniczy rozlany nieokreślony, C85.9 – chłoniak nieziarniczy nieokreślony

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ, oksalipatyna we wskazaniach według ICD-10: C16-21.X, C25.X, 62.X. jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii.” (...) Lek dostępny jest bezpłatnie, grupa limitowa 1031.0, Oxaliplatinum.

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 oksaliplatyna w rozpoznaniu: ICD-10 C83.9, C85.9 jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Alternatywna technologia medyczna

Według wytycznych praktyki klinicznej (m.in. PUO) w leczeniu chłoniaków o małym stopniu złośliwości zalecane jest stosowanie chemioterapii w tym: Chlorambucyl, Cyklofosfamid, Fludarabina, schematy: COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), FC (fludarabina, cyklofosfamid), CC (2-CdA, cyklofosfamid), FMD (fludarabina, mitoksantron, deksametazon).

Do najczęściej stosowanej chemioterapii w I linii leczenia chłoniaków o dużej złośliwości należą: CHOP, CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon), CNOP (cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon), ACVBP (cyklofosfamid, doksorubicyna, windezyna, bleomycyna, prednizon), HYPER CV/AD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon, MA (cykl 2. i 4.): metotreksat, cytarabina)

Chemioterapia rekomendowana w trakcie kolejnych linii leczenia chłoniaków to przede wszystkim schematy: ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), IVE (ifosfamid, etopozyd, epirubicyna), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), DEXA-BEAM (deksametazon, BCNU, etopozyd, cytarabina, melfalan).

Skuteczność kliniczna

W przeglądzie systematycznym AOTM dokonano przeszukania źródeł informacji medycznej. Kryteria włączenia do analizy spełniło 10 publikacji dla oksaliplatyny.

Mounier 2013 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną u pacjentów z opornym / nawrotowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, niekwalifikujących się do terapii z użyciem wysokich dawek.

Po 4 cyklach chemioterapii całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 61%, w tym 21 pacjentów z całkowitą remisją/niepotwierdzoną całkowitą remisją (44%), 8 pacjentów z częściową remisją (17%). U 5 pacjentów (10%) odnotowano stabilizację choroby, u 29% (n=14) odnotowano progresję choroby. Czynniki, które znacznie wpłynęły na ogólny wskaźnik odpowiedzi to: wczesna (<1roku) progresja/nawrót choroby (18% vs 54%, p= 0,001) i wcześniejsze leczenie rytuksymabem (23 % vs 65%, p= 0,004). Odnotowano 3/4 st. toksyczności. U 73% pacjentów zaobserwowano neutropenię, u 44% odnotowano małopłytkowość. U jednego pacjenta wystąpiło uszkodzenie nerek. Ogólnie odnotowano 40% poważnych działań niepożądanych, które wymagały hospitalizacji lub przedłużenia hospitalizacji.

Park 2011 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu GIDOX (gemcytabina + ifosfamid + deksametazon + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie B-komórkowym, agresywnym NHL ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami i przeszczepu komórek macierzystych.

Po 3 cyklach chemioterapii, odnotowano 52% odpowiedzi na leczenie (95%CI: 32,0 – 71,6). U 4 pacjentów zaobserwowano całkowitą odpowiedź (15%), u 10 pacjentów (37%) częściową odpowiedź. U jednego pacjenta nastąpiła stabilizacja choroby, u 11 pacjentów progresja. Odnotowano toksyczność w 3 i 4 st. W 49% udokumentowano występowanie neutropenii. Małopłytkowość 3/4 st. wystąpiła u 29,5% pacjentów, a anemię stwierdzono u 14% chorych. Większość schorzeń było przemijające i przebiegało łagodnie. U dwóch pacjentów odnotowano neutropenię z gorączką, a 7 pacjentów przystąpiło do przeszczepu komórek macierzystych. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem oksaliplatyną.

Lignon 2010 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu R-DHAX (rytuksymab + deksametazon + cytarabina + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie agresywną postacią NHL, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami i przeszczepu komórek macierzystych.

W całej populacji całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 75%, w tym u 57% odnotowano odpowiedź całkowitą. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach pomiędzy osobami z różnymi podtypami choroby, w ramach wstępnego leczenia z/bez rytuksymabu. Wyniki te są zgodne z wynikami uzyskanymi dla cisplatyny/cytarabiny w schematach R-DHAP, R-ESHAP czy R-ASHAP. Podczas stosowania terapii nie zaobserwowano zaburzenia czynności nerek. W badaniu udokumentowano 3-4 st. toksyczności, których doświadczyła połowa pacjentów. Neutropenia wystąpiła u 47% badanych, podobnie jak małopłytkowość (47%).

Machover 2010 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu R-DHAOX (rytuksymab + deksametazon + wysoka dawka cytarabiny + oksaliplatyna) u wcześniej leczonych pacjentów z grudkowym chłoniakiem niezziarniczym.

Pełną odpowiedź na leczenie uzyskało 95% pacjentów (n=21), u jednego zanotowano częściową odpowiedź. Mediana czasu odpowiedzi wynosiła 58,3 miesiący. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 38,2 miesiący. U 2 pacjentów z całkowitą odpowiedzią nastąpił nawrót choroby. Poziom toksyczności stosowania schematu R-DHAOX pozostaje w dopuszczalnych granicach tolerancji. Najpoważniejszymi skutkami toksycznymi były: neuropatia oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Sym 2009 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu ESHAOX (etopozyd + metyloprednizon + cytarabina + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie agresywnym NHL.

Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 63% (95%CI: 45-81%), w tym 8 pacjentów z całkowitą remisją i jeden z niepotwierdzoną całkowitą remisją. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 9,9 miesiący (95%CI: 5,7 – 14,2 mies.). Przy medianie czasu obserwacji 18,6 mies., mediana czasu przeżycia wolnego od progresji i mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 5,3 miesiąca (95%CI: 3,9-6,7 mies.) i 15,1 miesiąca (95%CI: 9,4-20,9 mies.). Najczęstszymi objawami toksyczności 3/4 st. była neutropenia (56%) i małopłytkowość (35%). U żadnego z pacjentów nie odnotowano zaburzenia w funkcjonowaniu nerek i objawów neurotoksyczności.

Gnaoui 2007 – badanie oceniające skuteczność schematu rytuksymab, gemcytabina i oksaliplatyna u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek B, niekwalifikujących się do terapii z użyciem wysokich dawek.

Leczenie indukcyjne: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 83%, w tym 50% z całkowitą remisją/niepotwierdzoną całkowitą remisją. U 17% odnotowano progresję choroby. U pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali rytuksymab CR/CRu wyniósł 65%. Wśród badanych, 2- letnie prawdopodobieństwo przeżycia bez choroby wyniosło 62%. Leczenie było dobrze tolerowane. Po całkowitym leczeniu: ORR= 74%, CR/CRU= 72%, PR=2%, PD=20%. Odnotowano toksyczność 2, 3 i 4 stopnia. U 67% pacjentów odnotowano neutropenię, u 35% trombocytopenię. 25% pacjentów otrzymało transfuzję czerwonych krwinek, 9 pacjentów transfuzję płytek krwi. Nie zaobserwowano uszkodzenia nerek

Corazzelli 2006 – badanie oceniające skuteczność kliniczną oraz toksyczność schematu R-GIFOX (oksalipiatyna + gemcytabina + ifosfamid + rytuksymab) u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie agresywną postacią NHL.

Całkowity odsetek odpowiedzi po 3 cyklach R-GIFOX wyniósł 77% (95%CI: 46,2-95%) w tym 7 (54%) pacjentów z całkowitą remisją i 3 (24%) z częściową odpowiedzią na leczenie. U pacjentów opornych na leczenie całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 40%, natomiast u pacjentów z nawrotem choroby 89%. Przy medianie obserwacji wynoszącej 6 miesiący 3 pacjentów z chorobą oporną na leczenie zmarło, u 7 uzyskano całkowitą odpowiedź w 5 miesiącu. Stopień toksyczności terapii wyniósł 3-4.

Najczęściej występowała małopłytkowość (26%), anemia (20%). U wszystkich pacjentów odnotowano łysienie.

Alinari 2005 – badanie oceniające skuteczność i toksyczności oksaliplatinę w grupie pacjentów z NHL uprzednio leczonych.

U jednego pacjenta uzyskano całkowitą remisję (5%, 95%CI: 1-24%) u 5 odpowiedź częściową (27%; 95%CI: 12-48%) dając całkowity odsetek odpowiedzi u 6 chorych (32%; 95%CI: 15-54%). Śśród 7 pacjentów z nawrotem choroby u 1 zaobserwowano całkowitą remisję, u 3 częściową odpowiedź. Spośród 12 pacjentów opornych na leczenie 3 uzyskało częściową odpowiedź. U pacjenta, u którego uzyskano całkowitą remisję choroby po 7 miesiącach obserwowany stan utrzymywał się. Wśród pacjentów z częściową odpowiedzią u 4 wystąpiła progresja choroby, natomiast u 1 utrzymywał się stan częściowej remisji. W grupie 13 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie oksaliplatiną, 5 zmarło.

Oki 2005 – badanie jednoramienne oceniające skuteczność oksaliplatinę u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarnicznym.

Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie oksaliplatiną wyniósł 27% (n=8, 95%CI: 13-47%). Spośród 22 pacjentów z agresywną postacią NHL u 7 odnotowano całkowitą odpowiedź, u 5 częściową. U 9 pacjentów z DBCL doszło do progresji choroby podczas terapii oksaliplatiną. Łączny czas przeżycia bez objawów choroby wyniósł 3 miesiące. Odnotowano toksyczność w 3-4 stopniu, która wywołała neuropatię (10%), neutropenię (17%) oraz małopłytkowość (20%).

Chau 2001 – badanie oceniające skuteczności i bezpieczeństwo przejścia z leczenia cisplatiną na oksaliplatinę w schemacie DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatina) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie złośliwym NHL.

Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 50% (95%CI: 29-71%): w tym 4 pacjentów z całkowitą i 8 z częściową remisją. Odsetek odpowiedzi u pacjentów leczonych przy pierwszym nawrocie choroby był wyższy niż u pacjentów w drugim i kolejnych nawrotach (77% vs 29%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła około 8 miesięcy. U pacjentów opornych na chemioterapię nie stwierdzono remisji, aczkolwiek u 3 stwierdzono stabilizację choroby. Toksyczność 3-4 stopnia głównie dotyczyła niedokrwistości (17%), neutropenii (75%) i małopłytkowości (75%). Nie odnotowano niehematologicznych objawów toksyczności w stopniu 4. Nie odnotowano neurotoksyczności oraz uszkodzenia nerek.

Bezpieczeństwo stosowania

Z informacji zawartych w charakterystyce produktu leczniczego (dane z badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych w raku okrężnicy i odbytnicy z przerzutami lub poddanych leczeniu uzupełniającemu oraz z obserwacji zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu), wynika, że największą częstość działań niepożądanych leku oksaliplatinę dotyczy: zakażeń, niedokrwistości, neutropenii, trombocytopenii, leukopenii, limfopenii, alergii, anoreksji, nieprawidłowego stężenia glukozy we krwi, hipokaliemii, nieprawidłowego stężenia sodu we krwi, obwodowej neuropatii czuciowej, zaburzeń czucia, zaburzeń smaku, bólu głowy, krwawień z nosa, duszności, kaszlu, nudności, biegunki, wymiotów, zapalenia jamy ustnej/zapalenia błon śluzowych, bólu brzucha, zaparc, chorób skóry, łysienia, bólu pleców, uczucia zmęczenia, gorączki, osłabienia, reakcji w miejscu wstrzyknięcia, zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenia stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenia akt. dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenia masy ciała.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dane przekazane przez Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA wskazują, że w latach 2012-2013 w roku 2012 wydano łącznie 2 zgody na leczenie oksaliplatiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

we wnioskowanych rozpoznaniach. Liczba wniosków na leczenie oksaliplatyną wyniosła 3 w roku 2012.

Wartość oksaliplatyna dla cyklu w C83.9 wynosiła 18 748,80 PLN natomiast dla C85.9 - 2 088,00 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 8 rekomendacji klinicznych (NCI 2013, AHS 2013, NCCN 2013, AHL 2013, ESMO 2012, DGHO 2012, PTOK 2011, PUO 2011) dotyczących stosowania różnych schematów wielolekowych w terapii chłoniaków rozlanych z dużych komórek B / T.

The National Comprehensive Cancer Network NCCN 2013 rekomenduje stosowanie oksaliplatyny w II linii leczenia chłoniaków B-komórkowych i chłoniaków z obwodowych komórek T.

European Society of Medical Oncology ESMO 2012 rekomenduje oksaliplatynę jako składnik schematu chemioterapii R-GEOMOX (rytuksymab, gemcytabina, oxaliplatyna), stosowanego w leczeniu alternatywnym pacjentów z nawrotową / oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono danych dotyczących refundacji substancji oksaliplatyna w chłoniakach nieziarnicznych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.10.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej: oksaliplatyna w rozpoznaniu w zakresie kodów ICD-10: C24.1; C23; C22.1; C83.9 i C85.9, rozumiana, jako wchodząca w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, na podstawie art. 31 e ust. 1 art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h 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 Przejrzystości nr 29/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9, C85.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9, C85.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej: AOTM-OT-431-52/2013. Oksaliplatyna we wskazaniach: chłoniak nieziarniczny rozlany nieokreślony (C83.9), chłoniak nieziarniczny nieokreślony (C85.9). Talidomid we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5).