



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 30/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie
talidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C83.5
realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia
chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: talidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C83.5 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Rada nie znalazła przekonujących danych potwierdzających skuteczność kliniczną talidomidu w wymienionych rozpoznaniach. Talidomid nie jest również wymieniany i zalecany w tych rozpoznaniach przez międzynarodowe towarzystwa naukowe. W wymienionych wskazaniach dostępne są inne technologie lekowe o potwierdzonej skuteczności i są one finansowane ze środków publicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: oksaliplatyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9 – chłoniak nieziarniczny rozlany nieokreślony, C85.9 – chłoniak nieziarniczny nieokreślony; talidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.5 – chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny.

Problem zdrowotny

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 wnioskowanej technologii medycznej

Talidomid wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i potencjalnie przeciwnowotworowe. Dane uzyskane w badaniach *in vitro* oraz w badaniach klinicznych sugerują, że działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe talidomidu może być związane z hamowaniem nadmiernej produkcji czynnika martwicy nowotworu-alfa (TNF-alfa), hamowania wybranych cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję, znajdujących się na powierzchni komórek i zaangażowanych w migrację leukocytów oraz działaniem antyangiogennym. Talidomid jest także niebarbituranowym środkiem uspokajającym o działaniu nasennym. Lek nie wywiera działania przeciwbakteryjnego.

Alternatywne technologie medyczne

Według wytycznych praktyki klinicznej 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, metylprednizon, cytarabina, cisplatyna), DEXA-BEAM (deksametazon, BCNU, etopozyd, cytarabina, melfalan).

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

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 (<1 roku) 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 nieziarnicznym.

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.

Smith 2008 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo talidomidu u pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie NHL/chorobą Hodgkina.

Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 12,5% (95%CI: 2,6-32,4%). U 9 pacjentów podczas terapii odnotowano progresję choroby; 5 spośród pozostałych 8 pacjentów nie ukończyło badania z powodu działań niepożądanych; 3 odmówiło dalszej terapii. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 5,4 miesiący. Mediana ogólnego przeżycia wyniosła 24,9 miesiący. Stwierdzono toksyczność na poziomie 3/4, a głównymi jej skutkami były: zahamowanie czynności szpiku, zmęczenie, senność, obniżenie nastroju, neuropatia, duszności. U 4 pacjentów odnotowano epizody zakrzepowozatorowe, w tym u jednego zator tętniczy wymagający amputacji kończyny dolnej poniżej kolana.

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 (oksalipłaty + 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 miesięcy 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 oksalipłaty w grupie pacjentów z NHL uprzednio leczonych.

U jednego pacjenta uzyskano całkowitą remisję (5%, 95%CI: 1-24%) u 5 odpowiedzi częściową (27%; 95%CI: 12-48%) dając całkowity odsetek odpowiedzi u 6 chorych (32%; 95%CI: 15-54%). Spośród 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 oksalipłatą, 5 zmarło.

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

Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie oksalipłatą 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 oksalipłatą. Łączny czas przeżycia bez objawów choroby wyniósł 3 miesiące. Odnotowano toksyczność w 3-4 stopniu, która wywołała neuropatię (10%), neutropenię (17%) oraz małopłytkowość (20%).

Pro 2004 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo talidomidu u pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie NHL/chorobą Hodgkina.

W ciągu pierwszych 2 tygodni leczenie przerwano u 3 pacjentów, ze względu na wystąpienie pancytopenii oraz progresji choroby. Całkowitą odpowiedź uzyskano u 1 (5%) pacjenta, u 3 odnotowano stabilizację choroby. Leczenie było dość dobrze tolerowane, zaobserwowano toksyczność 1-2 stopnia: neuropatia obwodowa (76%), zmęczenie (52%), obrzęk (52%) oraz zaparcia (41%).

Chau 2001 – badanie oceniające skuteczności i bezpieczeństwo przejścia z leczenia cisplatyną na oksalipłatynę w schemacie DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna) 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.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

Natomiast zgodnie z załącznik nr 2 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 sierpnia 2013 r. (Załącznik nr 1t do zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ), talidomid jest obecnie finansowany

ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Lek dostępny jest bezpłatnie.

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 talidomid i oksaliplatyna odpowiednio w rozpoznaniu: ICD-10 C83.5 i C83.9, C85.9 są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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.

W rekomendacji AHS 2013 wskazano talidomid jako opcja terapeutyczna u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, wcześniej otrzymujących środki alkalizujące, analogi purynowe oraz uprzednio poddawanych terapii przeciwciałami.

NCCN 2013 rekomenduje stosowanie oksaliplatyny w II linii leczenia chłoniaków B-komórkowych i chłoniaków z obwodowych komórek T oraz talidomidu w terapii chłoniaka nieziarniczego grudkowego.

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.

Nie odnaleziono danych dotyczących stopnia refundacji substancji oksaliplatyna i talidomid w chłoniakach nieziarniczych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Oksaliplatyna we wskazaniach: chłoniak nieziarniczny rozlany nieokreślony (C83.9) chłoniak nieziarniczny nieokreślony (C85.9) Talidomid we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-52/2013, styczeń 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.