



Opinia Rady Przejrzystości
nr 17/2024 z dnia 12 lutego 2024 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
oksaliplatyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania,
lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce
Produktu Leczniczego, tj. w leczeniu raka przełyku, raka dróg
żółciowych oraz chłoniaków

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.:

- C15 nowotwór złośliwy przełyku;

Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna w poniższych wskazaniach pozarejestacyjnych:

- C22 nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych;
 - C 22.1 rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych;
- C23 nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego;
- C24 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych;
 - C24.0 zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe;
 - C24.1 brodawka większa dwunastnicy Vatera;
 - C24.8 zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych;
 - C24.9 drogi żółciowe, nieokreślone;
- C81 choroba Hodgkina;
 - C81.0 przewaga limfocytów;
 - C81.1 stwardnienie guzkowe;
 - C81.2 mieszanokomórkowa;
 - C81.3 zmniejszenie limfocytów;

- C81.7 inna choroba Hodgkina;
- C81.9 choroba Hodgkina, nieokreślona;
- C82 chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy);
 - C82.0 z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy;
 - C82.1 mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy;
 - C82.2 wielkomórkowy, guzkowy;
 - C82.7 inne postacie chłoniaka nieziarnicznego guzkowego;
 - C82.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony;
- C83 chłoniaki nieziarniczne rozlane;
 - C83.0 z małych komórek (rozlany);
 - C83.1 z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany);
 - C83.2 mieszany z dużych i małych komórek (rozlany);
 - C83.3 wielkomórkowy (rozlany);
 - C83.4 immunoblastyczny (rozlany);
 - C83.5 limfoblastyczny (rozlany);
 - C83.6 niezróżnicowany (rozlany);
 - C83.7 guz (chłoniak) Burkitta;
 - C83.9 rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony;
- C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T;
 - C84.0 ziarniniak grzybiasty;
 - C84.1 choroba sezary' ego;
 - C84.2 chłoniak strefy T;
 - C84.3 chłoniak limfoepitelioidalny;
 - C84.4 obwodowy chłoniak z komórek T;
 - C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T;
- C85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych;
 - C85.0 mięsak limfatyczny;
 - C85.1 chłoniak z komórek B, nieokreślony;
 - C85.7 inne określone postacie chłoniaka nieziarnicznego;

- C85.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony;
- C88 złośliwe choroby immunoproliferacyjne
 - C88.0 makroglobulinemia Waldenströma;
 - C88.4 chłoniak typu malt.

Uzasadnienie

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne (NCCN 2023, ASCO 2023, ASCO 2020, ESMO 2022 oraz NICE 2023) wskazują na zasadność stosowania chemioterapii lub chemioradioterapii w określonych przypadkach leczenia raka przełyku. W rekomendacjach NCCN schemat oparty na fluorouracylu w skojarzeniu z oksaliplatyną jest preferowany w leczeniu przedoperacyjnym oraz w chemioradioterapii (CRT). Oksaliplatyna jest preferowana w stosunku do cisplatyny ze względu na mniejszą toksyczność w schematach zalecanych w leczeniu pierwszej linii gruczolakoraków (AC) oraz raków płaskonabłonkowych (SCC) przełyku.

Wytyczne ESMO wskazują, że przedoperacyjna CRT lub przed- i okołooperacyjna chemioterapia (ChT) może być zalecana jako standard postępowania w miejscowo zaawansowanym AC przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego (EGJ). W leczeniu pierwszej linii zaleca się schematy ChT oparte na związkach platyny i fluoropirymidyny jako standardowe leczenie zaawansowanego nieleczzonego SCC przełyku.

Rekomendacje ASCO 2023 zalecają stosowanie niwolumabu lub pembrolizumabu w skojarzeniu z fluoropirymidyną i platyną w grupie pacjentów z AC HER2-ujemnym przełyku lub EGJ. Z kolei wytyczne ASCO 2020 wskazują docetaksel, oksaliplatynę, leukoworynę i fluorouracyl (FLOT) jako standardowe postępowanie w chemioterapii okołooperacyjnej w gruczolakoraku przełyku.

Wszystkie odnalezione publikacje z badań klinicznych (CheckMate 649, REAL3, PRODIGE 5/ACCORD 17, RATIONALE-306, Yoon 2015, O'Connor 2007, Qin 2009, Fakhrian 2014) wskazują, że zastosowanie schematów chemioterapii zawierających oksaliplatynę stanowi praktykę kliniczną w wielu krajach. Na podstawie zgromadzonego materiału nie wykazano jednoznacznie przewagi któregośkolwiek ze schematów leczenia, co nie pozwala określić pozycji terapeutycznej zajmowanej przez oksaliplatynę. W badaniach randomizowanych nie potwierdzono wyższości skojarzenia chemioterapii zawierającej oksaliplatynę z przeciwciałami celowanymi na PD-L1 lub EGFR w porównaniu do ramion kontrolnych w grupach pacjentów z rakiem ograniczonym do przełyku. Pozostałe analizowane doniesienia potwierdzają zasadność zastosowanych schematów chemioterapii z udziałem oksaliplatyny.

W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej stosowanie chemioterapii z wykorzystaniem oksaliplatyny u chorych na nowotwory przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego jest naukowo uzasadnione.

Odnosząc się do obciążenia budżetu płatnika publicznego przez oksaliplatynę stosowaną w leczeniu pacjentów z rakiem przełyku (C15) i bazując na danych za lata 2014-2022 oszacowano, że w latach 2024-2025 może dojść do zwiększenia wydatków o 5-8 tys. zł w pierwszym roku analizy oraz 6-15 tys. zł w roku kolejnym w zależności od przyjętego scenariusza. W ostatnim w pełni sprawozdanym 2022 roku wydatki na oksaliplatynę w populacji C15 (pomimo braku formalnej refundacji) wyniosły 21 tys. zł.

Oksaliplatyna była wielokrotnie przedmiotem oceny zasadności finansowania w leczeniu raka dróg żołądkowych (C22-C24) oraz chłoniaków (C81-C88). W ostatniej opinii z dnia 24 stycznia 2022 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna w ww. wskazaniach pozarejestacyjnych. W podsumowaniu raportu Agencji (OT.4221.52.2021), który był podstawą opiniowania Rady, stwierdzono, że nie odnaleziono wytycznych dla wszystkich podtypów chłoniaka. Dlatego obecnie postanowiono przeprowadzić uzupełniające wyszukiwanie wytycznych we wskazaniach C83 oraz C88.

W wytycznych NCCN 2024 wskazano na zasadność zastosowania schematów zawierających oksaliplatynę w terapii indukcyjnej chłoniaka nieziarniczego rozlanego z małych komórek z wpuklonym jądrem. W rekomendacjach NCCN 2024 oraz w zaleceniach PGSz 2023 nie wskazano oksaliplatyny lub innych związków platyny w leczeniu złośliwych chorób immunoproliferacyjnych na przykładzie makroglobulinemii.

W wyniku aktualnego/uzupełniającego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oksaliplatyny w leczeniu raka dróg żołądkowych (C22-C24) oraz chłoniaków (C81-C88).

Analiza dotychczasowego stanu finansowania wykazała, że oksaliplatyna w omawianych wskazaniach pozarejestacyjnych miała nieznaczny wpływ na wydatki płatnika publicznego w kwotach od 4,1 do 83,3 tys. zł rocznie. Wiodącą populacją korzystającą z oksaliplatyny finansowanej we wskazaniach off-label była populacja pacjentów z rakiem dróg żołądkowych C22-C24.

Od wydania poprzedniej opinii nie pojawiły się nowe dowody naukowe wskazujące na konieczność zmiany dotychczasowego wnioskowania, dlatego Rada uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna w leczeniu raka dróg żołądkowych oraz chłoniaków.

Główne argumenty decyzji:

- *ugruntowana praktyka kliniczna stosowania schematów chemioterapii zawierających oksaliplatynę w leczeniu raka przełyku, raka dróg żółciowych oraz chłoniaków;*
- *przewidywany niewielki wzrost wydatków płatnika publicznego.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.4.2024 : „Oxaliplatinum w leczeniu raka przełyku (ICD-10: C15) Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Oxaliplatinum w leczeniu raka dróg żółciowych (ICD-10: C22-C24) oraz chłoniaków (ICD-10: C81-C88)”; data ukończenia opracowania: 8 lutego 2024 r.