



Rekomendacja nr 24/2014

z dnia 27 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie talidomidu we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C83.5, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie talidomidu we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C83.5, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady 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”.

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

Talidomid w tych wskazaniach nie jest wymieniany i zalecany przez międzynarodowe towarzystwa naukowe.

We wnioskowanych wskazaniach dostępnych jest szereg technologii lekowych o udowodnionej skuteczności, które w tych wskazaniach są finansowane ze środków publicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie MZ dotyczy usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie talidomidu we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C83.5, realizowanego w ramach 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

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 cytotoxyczności. 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

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 nie barbituranowym środkiem uspokajającym o działaniu nasennym. Lek nie wywiera działania przeciwbakteryjnego.

Wskazanie zarejestrowane: W połączeniu z melfalanem i prednizonem przeznaczony jest do leczenia pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

Wskazania, których dotyczy ocena: Talidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.5 – chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny.

Natomiast zgodnie z załącznikiem 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 w rozpoznaniu: ICD-10 C83.5 jest finansowany 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 dla talidomidu spełniły 2 publikacje.

Smith 2008 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo talidomidu u pacjentów z nawracającym / opornym na leczenie NHL/chorobą Hoodgkina. Do badania włączono: 24 pacjentów. Badanie przeprowadzono od lipca 2011 do kwietnia 2004 r.

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.

Pro 2004 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo talidomidu u pacjentów z nawracającym / opornym na leczenie NHL/chorobą Hoodgkina. Do badania włączono: 19 osób (17 pacjentów z NHL, 2 z HD), średnia wieku 62 lata. Pacjenci byli poddawani wcześniej od 2 do 7 cykli chemioterapii. Badania przeprowadzono od sierpnia 2000 r. do października 2011 r.

W ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia 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%).

Bezpieczeństwo stosowania

Częstość działań niepożądanych leku talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem na podstawie charakterystyki produktu leczniczego: bardzo często występuje: neutropenia, leukopenia, anemia, limfopenia, trombocytopenia, neuropatia obwodowa, drżenie, zawroty głowy, parestezje, zaburzenie czucia, senność, zaparcia, obrzęk obwodowy.

Dodatkowe reakcje niepożądane stwierdzone po dopuszczeniu talidomidu do obrotu, a niestwierdzone w badaniu kluczowym, obejmują: toksyczno-rozptywną martwicę naskórka, niedrożność jelit, niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności płciowych, zespół lizy guza, perforację żołądka i jelit, reakcje alergiczne [nadwrażliwość, obrzęk naczyńnioruchowy/pokrzywka], osłabienie słuchu lub głuchotę, niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego, pogorszenie się objawów choroby Parkinsona, ciężkie zakażenia (np. posocznica zakończona zgonem, wstrząs septyczny), drgawki, migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia miesiączkowania, w tym brak miesiączki, zapalenie trzustki, krwawienie z przewodu pokarmowego, zaburzenia wątroby oraz zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *Posterior reversible encephalopathy syndrome* - PRES).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dane przekazane przez Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013 r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA wskazują, że w latach 2012-2013, wydano w roku 2013 1 zgodę na leczenie talidomidem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej we wnioskowanym rozpoznaniu. Wartość talidomidu dla cyklu w C83.5 wynosiła 5 514,12 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.

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

The National Comprehensive Cancer Network NCCN 2013 rekomenduje stosowanie talidomidu w terapii chłoniaka nieziarniczego grudkowego.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono danych dotyczących refundacji substancji talidomid 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: talidomid we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C83.5, 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 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”.

Piśmiennictwo

1. 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”.
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).