



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 2/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku

w sprawie substancji czynnej oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7), chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7), przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83), chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7), pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84), chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7), przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83), pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84), chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81).

Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7), chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7).

Uzasadnienie

Problem kliniczny i terapeutyczny

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. non-Hodgkin lymphoma) 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).

Chłoniak grudkowy

Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy; FL, Follicular Lymphoma) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarniczych (INHL, Indolent Non-Hodgkin Lymphoma). Wywodzi się on z komórek B, które pochodzą



z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Chłoniak grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek, a nie z ich nadprodukcją.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*) definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku.

Chłoniak z komórek płaszczka

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma, MCL*) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarnicznych (ang. *non-Hodgkin lymphomas, NHL*). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępem okresy remisji stają się coraz krótsze.

Pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T

Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, chłoniaki nieziarniczne (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów. Chłoniaki wywodzące się z komórek NK stanowią 2%. Chłoniaki z dojrzałych komórek T (*mature T-cell neoplasms*) są klonalnymi nowotworami wywodzącymi się z pograsiczych limfocytów T. Nowotwory z dojrzałych komórek NK (*mature NK-cell neoplasms*) pochodzą z limfoidalnych prekursorów różnicujących się w kierunku komórek naturalnej cytotoksyczności. Pierwotne chłoniaki skóry to heterogenna grupa nowotworów układu chłonnego, z których około 65% wywodzi się z dojrzałych limfocytów T (CTCL, *cutaneous T-cell lymphoma*). Chłoniaki skóry definiuje się jako pierwotnie skórne, jeżeli rozrost chłoniakowy jest ograniczony wyłącznie do skóry i przy rozpoznaniu nie stwierdza się zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych. Chłoniaki z obwodowych limfocytów T (PTCL) stanowią grupę rzadkich nowotworów wywodzących się z post-grasiczych limfocytów. Chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL NOS, *peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) są heterogenną morfologicznie grupą chłoniaków, jednak o podobnym przebiegu klinicznym. Są najczęstszą postacią chłoniaków T-komórkowych i stanowią około 50% z nich oraz około 5% wszystkich nowotworów układu chłonnego.

Chłoniak Hodgkina

Ziarnica złośliwa, choroba Hodgkina (Hodgkin's lymphoma – HL) obejmuje grupę chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej z charakterystycznymi komórkami Reed i Sternberga oraz Hodgkina (otoczonych komórkami odczynowymi). Wymienione komórki wywołują masywny odczyn normalnych limfocytów w węzłach chłonnych, co dominuje w obrazie mikroskopowym ziarniczo zmienionego węzła. Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych, ale wykazuje tendencję do szerzenia się początkowo na inne węzły chłonne przez ciągłość, a w bardziej zaawansowanych stadiach także drogą naczyń krwionośnych do odległych struktur limfatycznych i narządów wewnętrznych np. śledziony, wątroby, szpiku, kości.

Dowody naukowe

Chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL

Odnalezione jedynie europejskie wytyczne z 2015 r. wskazują na możliwość zastosowania schematu chemioterapii zawierającego oksaliplatynę w ramach terapii ratunkowej R-GEMOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna), w przypadku gdy nie ma możliwości zastosowania chemioterapii wysokodawkowej. Polskie wytyczne wskazują natomiast, iż pacjenci, u których nie można przeprowadzić intensywnej chemioterapii i auto-HSCT ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaką zastosowano w pierwszej linii, nie wskazano jednak konkretnych schematów leczenia. Wytyczne jako wysokodawkową chemioterapię w nawrotach, wskazują różne schematy leczenia: rytuksymab, CHOP, CHOEP, ACVBP, Hyper-CVAD (cykl 1. i 3.) z MA (cykl 2. i 4.), ICE, DHAP, ESHAP, Dexamethason-BEAM, R-CHOP, R-ICE, R-GDP.

Chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL

Odnalezione wytyczne polskie z 2013 r., europejskie z 2016 r. i brytyjskie z 2017 r. nie wskazują na możliwość stosowania oksaliplatyny w terapii pacjentów, u których doszło do transformacji chłoniaka grudkowego w DLBCL. Polskie wytyczne wskazują na możliwość stosowania terapii wykorzystywanych w leczeniu DLBCL, europejskie wytyczne wskazują na schematy oparte na antracyklinie (R-CHOP), natomiast brytyjskie wytyczne wskazują na możliwości stosowania terapii konsolidacyjnej z przeszczepem, jednak nie wskazują konkretnych substancji.

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)/ chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (RS)

W przypadku Zespołu Richtera odnaleziono jedynie polskie wytyczne PTOK z 2013 r. i wytyczne europejskie ESMO z 2015 r. Jedynie europejskie wytyczne wskazują na możliwość zastosowania w leczeniu schematu opartego na oksaliplatynie (OFAR – oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina i rytuksymab). Według polskich

wytycznych sposób leczenia Zespołu Richtera powinien opierać się na takich samych zasadach jak sposób leczenia DLBCL.

Chłoniak z komórek płaszczka

Odnalezione polskie wytyczne pochodzą z 2013 r., natomiast brytyjskie i europejskie z 2017 r. Żadne z wytycznych nie wskazują możliwości stosowania oksaliplatyny u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka. W wytycznych wskazuje się przede wszystkim terapię oparte na rytuksymabie.

Pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T

Wytyczne ESMO wskazują możliwość rozważenia stosowania schematu zawierającego oksaliplatynę (schematy oparte na gemcytabinie np.: GELOX (gemcytabina, L-asparaginaza, oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotem pozawęzłowego chłoniaka z komórek T/NK typu nosowego, którzy stosowali wcześniej schemat leczenia zawierający L-asparaginazę jako terapię ratunkową.

Chłoniak Hodgkina

Odnaleziono wytyczne dwóch organizacji dotyczących leczenia chłoniaka Hodgkina (PTOK i ESMO). Wytyczne nie wskazują możliwości stosowania oksaliplatyny. Niemniej w polskich wytycznych wskazano, iż od najczęściej stosowanych w praktyce terapii należą schematy oparte na związku platyny – cisplatynie: DHAP, ESHAP, ASHAP, ICE.

Problem ekonomiczny

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków zawierających oksaliplatynę w analizowanych wskazaniach roczne wydatki płatnika wyniosą ok. 1,3 mln zł przy przyjęciu podstawowych założeń dotyczących liczby cykli i dziennej dawki na poziomie 100 mg/m² i 1,71 mln zł przy przyjęciu, iż dzienna dawka wynosi 130 mg/m².

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla substancji czynnej oksaliplatyna w analizowanych wskazaniach.

Główne argumenty decyzji

Przedstawiono rekomendacje kliniczne 3 organizacji – polskiej (PTOK), europejskiej (ESMO) i brytyjskiej (NICE). Jedynie wytyczne europejskie ESMO 2015 w trzech na sześć analizowanych wskazań – w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), przewlekłej białaczce limfocytowej (PBL)/chłoniaku z małych limfocytów B – Zespole Richtera (RS) oraz pozawęzłowym chłoniaku z komórek T wskazywały na możliwość stosowania schematu leczenia zawierającego oksaliplatynę. W przypadku transformacji chłoniaka grudkowego żadne z wytycznych nie wskazywały na stosowanie oksaliplatyny, podobnie jak w przypadku chłoniaka z komórek płaszczka, przy którym jako opcję leczenia wskazywano przede wszystkim terapię oparte na rytuksymabie. W przypadku

chłoniaka Hodgkina również nie wskazano na stosowanie oksaliplatyny, ale w wytycznych polskich jako terapię najczęściej stosowaną w tym wskazaniu wymieniono schematy oparte na cisplatynie, która jest związkiem platyny.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla substancji czynnej oksaliplatyna w analizowanych wskazaniach.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w pismach PLA.4604.957.2017.PP.1 z dnia 29.11.2017 r. oraz PLA.4604.957.2017.PP.2 z dnia 07.12.2017 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie substancji czynnej oxaliplatinum, we wskazaniach: chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (C83, C85.7), chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (C82, C83, C85.7), przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (C91, C85.7, C83), chłoniak z komórek płaszczka (C85.7), pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (C84), chłoniak Hodgkina (C81).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4321.9.2017 „Oksaliplatyna we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”. Data ukończenia: 4 stycznia 2018 r.