



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 10/2022 z dnia 24 stycznia 2022 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

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

- C81 Ziarnica złośliwa [choroba Hodgkina],
- C82 Chłoniak nieziarniczny guzkowy [grudkowy],
- C83 Chłoniak nieziarniczny rozlany,
- C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T,
- C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarnicznego,
- C22 Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych,
- C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego,
- C24 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych,

*wraz ze wszystkimi podkodami wymienionymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 02.12.2021 r. znak PLR.4504.1009.2021.PA.*

*Ponadto, odnosząc się do wyników analiz AOTMiT, w których odnaleziono inne wskazania do zastosowania oxaliplatinum niż wymienione w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 02.12.2021 r. znak PLR.4504.1009.2021.PA, tj:*

- C88.0 Makroglobulinemia Waldenstroma,
- C88.4 Chłoniak typu MALT,
- C83.3 Rozlany chłoniak z dużych komórek B ,

*Rada uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub*



sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego również w tych wskazaniach.

#### **Uzasadnienie**

##### **C81 Ziarnica złośliwa [choroba Hodgkina]**

Wytyczne NCCN z 2022 roku uwzględniają możliwość stosowania oxaliplatyny w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina. Zaleca się stosowanie m.in. schematu GEMOX, tj. gemcytabiny z oksaliplatyną, po wykorzystaniu opcji terapeutycznych zalecanych w drugiej linii leczenia. Wytyczne PTOK 2020 i ESMO 2018 nie odnoszą się do stosowania oksaliplatyny, nie zawierają jednak rekomendacji negatywnej. Wymienione w raporcie AOTMiT publikacje dotyczące stosowania schematów zawierających oxaliplatynę we wskazaniu C81 potwierdzają aktywność kliniczną tych schematów w omawianym wskazaniu.

##### **C82 Chłoniak nieziarniczny guzkowy [grudkowy]**

Wytyczne ESMO 2021 wskazują na możliwość zastosowania schematów opartych na platynie w fazie indukcyjnej terapii nawrotowego chłoniaka grudkowego. Wytyczne PTOK 2020 i NCCN 2021 nie odnoszą się do stosowania oksaliplatyny w tym wskazaniu. Odnalezione przez analityków AOTMiT badania Shade 2019 i Lignon 2010 dokumentują aktywność kliniczną oksaliplatyny w omawianym wskazaniu.

##### **C83 Chłoniak nieziarniczny rozlany**

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących stosowania oxaliplatyny w tym wskazaniu. Analitycy AOTMiT odnaleźli jednak kilka publikacji (Tessoulin 2021, Ionescu-Ittu 2019, Lacout 2020, Tixier 2017) dokumentujących aktywność kliniczną oksaliplatyny w omawianym wskazaniu. W przypadku większości badań schematy zawierające oksaliplatynę stosowano w co najmniej drugiej linii leczenia u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby.

##### **C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T**

Wytyczne PTOK 2020, ESMO 2013 i 2021 zgodnie wymieniają oxaliplatynę wśród opcji terapeutycznych rekomendowanych w tym wskazaniu. W zaleceniach PTOK 2020 odnotowano też, że w leczeniu opornego/nawrotowego chłoniaka większość protokołów leczenia drugiej linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid. Odnalezione i opisane w raporcie AOTMiT badania potwierdzają aktywność oksaliplatyny w tym wskazaniu, na przykład przy stosowaniu w schematach P-GEMOX, GELOX lub GIFOX. Jednocześnie, wyniki tych badań wskazują na toksyczność hematologiczną schematów zawierających oxaliplatynę, w tym głównie małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia czy zwiększenie aktywności aminotransferaz.

### **C85 Inne i nieokreślone postacię chłoniaka nieziarniczego**

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących stosowania oxaliplatyny w tym wskazaniu z wyjątkiem zaleceń NCCN z 2021 roku gdzie w chłoniaku z komórek B, nieokreślonym (C85.1) zalecane są schematy niezawierające oksaliplatyny. Odnalezione przez analityków AOTMiT badania Collignon 2019 i Culter 2010 dokumentują jednak aktywność zawierającego oxaliplatynę schematu GemOx-R w omawianym wskazaniu.

Rada podkreśla, że krajowy Ekspert Kliniczny uznał jako zasadne refundowanie schematów zawierających oksaliplatynę - schematy GEMOX, DHAX i RDHAX w zależności od wskazania (kody ICD-10 od C81 do C85 wraz z podkodami):

- C22 Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych
- C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego;
- C24 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych.

Generalnie, za standard leczenia nieresekcyjnych lub przerzutowych nowotworów dróg żółciowych uważany jest (na podstawie wyników badań klinicznych z randomizacją (ABC-02-Valle 2010 i BT22- Okusaka 2010) schemat cis-platyna z gemcytabiną. Oksaliplatyna jest, zarazem, wymieniana w wytycznych NCCN z 2021 r. jako składnik terapii preferowanych w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym, a także w przypadku choroby nieresekcyjnej i przerzutowej w leczeniu nowotworów złośliwych wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych takich jak nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych, nowotwór brodawki większej dwunastnicy Vatera, zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie dróg żółciowych, nowotwór dróg żółciowych o umiejscowieniu nieokreślonym. Wytyczne te oparte są, między innymi, o wyniki metaanalizy sieciowej Jiang 2021 w której porównano stosowanie różnych schematów chemioterapii I linii stosowanych w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych. Wyniki tej metaanalizy wykazały, że zarówno pod względem OS, jak i PFS schematy chemioterapii zawierające oksaliplatynę mają lepszą skuteczność w przedłużaniu OS i PFS pacjentów niż BSC. Stosowanie oxaliplatyny w rozpoznaniach C22 i C24 zalecają też wytyczne ESMO z 2016 roku. W świetle wyników nowych badań należy uznać, że wytyczne PTOK 2015, które nie zalecają stosowania oksaliplatyny w w/wym. wskazaniach uległy dezaktualizacji. Podobnie, należy uznać, że dezaktualizacji uległy stanowiska Rady i Rekomendacje Prezesa z 2014 roku, w których nie rekomendowano finansowania oksaliplatyny w omawianych wskazaniach: w 2014 roku dowody naukowe uzasadniające stosowanie oksaliplatyny uznano w tych wskazaniach za niewystarczające.

W przypadku nowotworów złośliwych pęcherzyka żółciowego (C23) po resekcji zalecana jest chemoradioterapia oparta na fluoropirymidynie lub chemioterapia opartą na gemcytabinie; w przypadku choroby nieresekcyjnej paliatywna radioterapia lub najlepsza terapia podtrzymująca. Wytyczne kliniczne nie są zgodne co do zasadności stosowania oxaliplatyny w chorobie nieresekcyjnej lub uogólnionej. Wytyczne ESMO z 2016 roku uwzględniają jednak możliwość stosowania schematów chemioterapii zawierających oxaliplatynę po rozważeniu korzyści i ryzyka. Wytyczne te również wskazują, że w przypadku leczenia choroby zaawansowanej/przerzutowej, u pacjentów z niewydolnością nerek, można zastosować oksaliplatynę zamiast cisplatyny. Zdaniem Rady uzasadnia to finansowanie oxaliplatyny również w tym wskazaniu.

Na stanowisko Rady wpływ miały także wyniki analizy ekonomicznej, które wykazały iż w przypadku chłoniaków (wskazania ICD-10: C81-C85) inkrementalny koszt leczenia jednego pacjenta (w porównaniu z cisplatyną) jest niski – tj. 84,35 zł. W przypadku nowotworów dróg żółciowych (wskazania ICD-10: C22-24) inkrementalny koszt leczenia jednego pacjenta oszacowano, natomiast, na 269,40 zł.

Przegląd piśmiennictwa jaki przedstawiono w analizie AOTMiT pozwolił, ponadto, na odnalezienie innych wskazań do zastosowania oksaliplatyny niż wymienione w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 02.12.2021 r. znak PLR.4504.1009.2021.PA, tj:

- C88.0 Makroglobulinemia Waldenstroma,
- C88.4 Chłoniak typu MALT,
- C83.3 Rozlany chłoniak z dużych komórek B,

Wyniki badań jednoramiennych, omówionych w analizie AOTMiT, dokumentują aktywność kliniczną oksaliplatyny również w tych wskazaniach. Z tego powodu Rada wyraziła pozytywną opinię dotyczącą zasadności finansowania omawianego leku dla kodów ICD-10 C88.0, C88.4, C83.3.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), 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 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr. OT.4221.52.2021 „Oksaliplatyna we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”, data ukończenia: 14 stycznia 2022 r.