



## Rekomendacja nr 20/2014

z dnia 27 stycznia 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C91.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii lenalidomidem w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych. Brak jest dowodów naukowych wskazujących na skuteczność wskazanej substancji w wymienionym wskazaniu. W komunikatach dotyczących bezpieczeństwa producent leku w porozumieniu z European Medicines Agency i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych nie zaleca stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych.

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna), z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

#### Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) stanowią heterogenną grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Według WHO kod C91.0 należy wykorzystywać wyłącznie w odniesieniu do białaczki



z prekursorowych komórek T (T-ALL) i B (B-ALL). U dorosłych najczęściej występuje B-ALL inaczej nieokreślona. Białaczki limfoblastyczne T-komórkowe stanowią do 25% ALL.

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2 a 5 rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA. Według danych amerykańskich średni wiek pacjenta, u którego rozpoznano ALL, to 14 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą, aczkolwiek odnotowuje się wzrost częstości zachorowań w tej grupie wiekowej – odsetek pacjentów w wieku  $\geq 55$  lat (17%) jest zbliżony do odsetka pacjentów w wieku 21-54 lat (22%).

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku u około 35 chorych/mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/mln dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznań.

Leczenie ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Celem chemioterapii jest doprowadzenie do całkowitej remisji oraz podjęcie próby wyleczenia poprzez allogeniczny przeszczep szpiku kostnego.

Ostre białaczki limfoblastyczne bez leczenia prowadzą do śmierci chorego w ciągu kilku tygodni. Przy obecnie stosowanych schematach skuteczność leczenia wynosi około 80% wśród dzieci i 30-40% wśród dorosłych. Odsetek przeżyć 5-letnich w latach 2000-2005 wyniósł: 54% u pacjentów w wieku poniżej 30 lat, 35% w grupie wiekowej 30–40 lat, 24% w grupie wiekowej 45-60 lat i 13% w grupie wiekowej powyżej 60 lat.

Brak jest konsensusu w kwestii terapii pacjentów, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Leczenie jest indywidualizowane z uwzględnieniem wcześniejszej odpowiedzi.

W Polsce standaryzowany współczynnik (na 100 tys. osób) zgonów z powodu białaczki limfatycznej (C91) w populacji męskiej i żeńskiej w 2011 r. wyniósł odpowiednio 2,6 i 1,2.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu *Natural Killer* (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- $\alpha$  i IL-6) przez monocyty.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Leczenie dorosłych pacjentów z ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Należy dążyć do leczenia w ramach kontrolowanego programu badawczego, co zapewni chorym optymalne postępowanie i przyczynia się do stałego doskonalenia leczenia. W Polsce w ramach PALG (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, ang. *Polish Adult Leukemia Group*) stosuje się obecnie protokół PALG ALL 6.

Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy.

Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza.

Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem choroby resztkowej (MRD – ang. *minimal residual disease*) – poniżej  $10^{-3}$ . Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD.

Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, *autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej  $10^{-3}$  w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej  $10^{-4}$  w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w skojarzeniu z chemioterapią. U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza, a w przypadku wskazań do allo-HSCT przygotowanie powinno mieć charakter niemieloablacyjny.

U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie układu zgodności tkankowej dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.

Istotnym elementem terapii chorych na ALL/LBL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obejmuje ona dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylne podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego (metotreksat, cytarabina), a także napromienianie, wykonywane zazwyczaj w ramach przygotowania do HSCT. Przy konsekwentnym stosowaniu wymienionych form leczenia znaczenie dodatkowego ukierunkowanego napromieniania OUN jest kwestionowane. Pierwotna oporność lub nawrót ALL/LBL nakazują zastosowanie leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują: czas trwania pierwszej CR, rodzaj wcześniej stosowanego leczenia, wiek chorego i podtyp choroby.

### **Skuteczność kliniczna**

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących lenalidomidu we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna. Odnaleziono jedno badanie I fazy (Blum 2010) dotyczące lenalidomidu.

W badaniu Blum 2010 żaden z spośród 4 pacjentów z ALL nie uzyskał odpowiedzi całkowitej.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często  $\geq 1/10$ ) związanych ze stosowaniem lenalidomidu należą: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), trombocytopenia, neutropenie, niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne, leukopenie, hipokaliemia, obniżony apetyt, neuropatie obwodowe (z wyłączeniem neuropatii ruchowej), zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy, niewyraźne widzenie, epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, duszność, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, zaparcia, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, wysypki, sucha skóra, świąd, kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane

z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie, obrzęk, gorączka, objawy grypopodobne,

W badaniu Blum 2010, u chorych leczonych lenalidomidem, najczęstszym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym stopnia  $\geq 3$  była gorączka neutropeniczna, a jeden pacjent zmarł z powodu sepsy.

W komunikatach dotyczących bezpieczeństwa firma Celgene w porozumieniu z European Medicines Agency i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych nie zaleca stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Podobnie Food and Drug Administration i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Lenalidomid we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej jest obecnie finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w latach 2012-2013 (I półrocze) wydano jedną zgodę na leczenie lenalidomidem (kwota refundacji 171 323,55 PLN). Ponadto przedmiotowa substancja jest refundowana w ramach środków publicznych, ale w innych wskazaniach niż ostra białaczka limfoblastyczna.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania lenalidomidu w ALL.

Zgodnie z pismem Celgene Sp. z o.o. z dnia 13.01.2014 r. produkt leczniczy Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu ALL nie podlega systemowej refundacji w Unii Europejskiej ani w Stanach Zjednoczonych. Firmie nie są znane również indywidualne przypadki stosowania takiej terapii.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C81; C91.0; C91.1, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 26/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr. AOTM-OT-431-51/2013. Bortezomib i lenalidomid we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej