



Rekomendacja nr 36/2014

z dnia 28 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1, 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 we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii lenalidomidem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z European Medicines Agency i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Food and Drug Administration i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktu leczniczego lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Problem zdrowotny

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.

Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata. Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano 1 555 przypadków białaczki limfatycznej (jest to szersze wskazanie (C91) niż wnioskowane (C91.1)).



Jedynie 11% chorych ma mniej niż 55 lat w momencie rozpoznania choroby, co ogranicza możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego. Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio: powyżej 10 lat w przypadku wczesnego okresu choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), 3–10 lat w okresie pośrednim (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i poniżej 3 lat w okresie zaawansowanym (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C). Jediną szansą na uzyskanie wyleczenia, dostępną niestety u nie więcej niż 10% chorych, jest przeprowadzenie allo-HSCT.

Opis wnioskowanego świadczenia

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwingiogenne, 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- α i IL-6) przez monocyty.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z polskimi wytycznymi lekami stosowanymi w przewlekłej białaczce limfocytowej są: fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, chlorambucyl, bendamustyna, alemtuzumab.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono trzy badania pierwotne: Chen 2011; badanie NCT00535873 publikacje Badoux 2011 i Strati 2013 (przedłużony czas obserwacji) oraz NCT00267059 publikacja Ferrajoli 2008 oceniające zastosowanie lenalidomidu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w trzech populacjach pacjentów: pacjenci wcześniej nieleczeni, starsi pacjenci powyżej 65 roku życia i pacjenci ze wznową lub w przypadku oporności na leczenie. Wszystkie włączone badania były badaniami II fazy, jednoramiennymi tj. badaniami bez grupy kontrolnej. Na ich podstawie trudno więc wnioskować o skuteczności leku względem innych opcji medycznych.

W badaniu Chen 2011 w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu CLL B-komórkowej (I linia leczenia) wystąpienie częściowej odpowiedzi zaobserwowano u 56% badanych (14 pacjentów). Żaden z pacjentów nie uzyskał odpowiedzi całkowitej, a u 10 uzyskano stabilizację choroby. Wśród 25 badanych pacjentów 2 letni OS (ang. *overall survival* – przeżycie całkowite) wyniósł 92 % (95% CI, 81%-100%), a PFS (ang. *progression-free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby) 89% (95% CI, 74%-100%). Mediana czasu uzyskania odpowiedzi wyniosła 4,9 miesiąca (1,8-19,6 miesiąca), a czas jej trwania to 16,6 miesiąca (5,0-28,7 miesiąca).

W publikacji Badoux 2011 (badanie NCT00535873) w populacji pacjentów starszych wystąpienie jakiegokolwiek odpowiedzi zaobserwowano u 65% badanych (39 chorych), a całkowitą odpowiedź u 10% (6 pacjentów). 88% pacjentów żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 29 miesięcy, wskaźnik dla PFS wyniósł 60% (95CI, 46%-72%). W dłuższym okresie obserwacji (Strati 2013) OS wyniósł 82% gdy mediana obserwacji wynosiła 4 lata (58% pacjentów miało długoterminową odpowiedź tj. powyżej 36 m-cy).

W badaniu Ferrajoli 2008 w populacji pacjentów ze wznową lub w przypadku oporności na leczenie jakkolwiek odpowiedź zaobserwowano u 32% pacjentów (14 chorych), w tym odpowiedź całkowita wystąpiła u 7% pacjentów (3 chorych), stabilizację choroby uzyskano u 25% (11 chorych). U 43% (19 chorych) wystąpiła progresja. OS zareportowano u 32 (78%) pacjentów, gdy mediana obserwacji wynosiła 14 m-cy.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu CLL B-komórkowej (I linia leczenia, Chen 2011) najczęściej zaobserwowano występowanie neutropenii (72% tj. 18 chorych), a gorączka neutropeniczna wystąpiła u 5 pacjentów (20%). Zaobserwowano występowanie zaburzeń metabolicznych oraz niehematologicznych zdarzeń takich jak: *tumor flare* (syndrom paradoksalnego zwiększonego bólu), zmęczenie, wysypka skórna i świąd, bóle mięśni. W badaniu nie wystąpił zespół rozpadu guza.

W populacji pacjentów starszych (Badoux 2011) również najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia oraz infekcje. Z zaburzeń metabolicznych najczęściej występowała hyperglikemia. Odnotowano także bardzo często występowanie zmęczenia, biegunki i zaparcia, *tumor flare*, wysypki skórnej i pocenia.

W populacji pacjentów ze wznową lub w przypadku oporności na leczenie (Ferrajoli 2008) z zaburzeń hematologicznych również najczęściej występowała neutropenia. Z zaburzeń niehematologicznych najczęściej występowało zmęczenie, biegunka, *tumor flare* i wysypka skórna.

Zgodnie z informacją zamieszczoną w Charakterystyką Produktu Leczniczego leku Revlimid 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 żyłnej 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.

Firma Celgene w porozumieniu z European Medicines Agency i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych wydała komunikaty nie zalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Food and Drug Administration (FDA) i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.

W 2008 r. FDA podała, że po terapii lenalidomidem raportowano przypadki ciężkich działań niepożądanych, w tym zespołu Stevens-Johnsona, toksycznej rozptywanej martwicy naskórka, rumienia wielopostaciowego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. przedmiotowa substancja czynna jest refundowana

w ramach środków publicznych. Należy jednak zaznaczyć, że refundacja dotyczy innych wskazań niż przewlekła białaczka limfocytowa.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem Ministra Zdrowia oraz w korespondencji Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) lenalidomid w rozpoznaniu: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w okresie 01.2012 – 06.2013 wpłynął jeden wniosek dotyczący finansowania lenalidomidu i wydano jedną zgodę na realizację tego świadczenia w ramach chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu (koszt 198 777,15 zł).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014. W polskiej rekomendacji znajdującej się na stronie Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTOK) nie ma informacji o zastosowaniu przedmiotowej technologii medycznej. W wytycznych European Society For Medical Oncology 2013, National Cancer Institute 2013, British Society for Haematology 2012, The National Comprehensive Cancer Network 2014 lenalidomid jest wymieniany jako jedna z opcji leczenia pacjentów z dużym ryzykiem (nawrót, oporność choroby, del (17p i 11q)).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania lenalidomidu w przewlekłej białaczce limfocytowej.

Zgodnie z pismem Pani Joanny Tomczak-Hałaburdy Dyrektora Generalnego Celgene Sp. z o.o. z dnia 13.01.2014 r. produkt leczniczy Revlimid (lenalidomid) nie jest zarejestrowany do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej i „nie podlega systemowej refundacji ani w krajach Unii Europejskiej, ani w Stanach Zjednoczonych. Nie jest nam [tj. firmie Celgene Sp. z o.o.] również znany typ finansowania indywidualnych przypadków wyżej wymienionej terapii we wspomnianych wskazaniach”.

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 wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 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 40/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-47/2013. Doksorubicyna liposomalna niepegylowana, lenalidomid we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.