



Rekomendacja nr 162/2014

z dnia 30 czerwca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu identyfikowanym kodem ICD-10: C83 chłoniak nieziarniczny rozlany, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu identyfikowanym kodem ICD-10: C83 chłoniak nieziarniczny rozlany, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83 (chłoniak nieziarniczny rozlany), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Nie odnaleziono mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania lenalidomidu we wskazaniu C83 (chłoniak nieziarniczny rozlany).

W porozumieniu z The European Medicines Agency oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, podmiot odpowiedzialny wydał komunikaty, w których nie zaleca stosowania lenalidomidu we wskazaniach niezatwierdzonych (z wyjątkiem badań klinicznych).

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu identyfikowanym kodem ICD-10: C83 chłoniak nieziarniczny rozlany, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.

Stosowanie lenalidomidu w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego, klasyfikowane do kodu C83 (chłoniaki nieziarnicze rozlane) wykracza poza aktualną charakterystykę produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid). Wskazanie to jest więc zastosowaniem off-label.



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

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- α i IL-6) przez monocyty.

W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, wykazano selektywną zdolność lenalidomidu do hamowania wzrostu nieprawidłowych klonów komórkowych przez wywołanie apoptozy w komórkach z delecją 5q.

Zlecenie dotyczy podawania lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C83 – chłoniak nieziarniczny rozlany.

Wskazanie zarejestrowane:

Szpiczak mnogi - produkt Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

Zespoły mielodysplastyczne - produkt Revlimid jest wskazany do leczenia pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ lenalidomid we wskazaniach według ICD-10: jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu B54: Program lekowy „lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”. Lek dostępny jest bezpłatnie, należy do grupy limitowej 1120.0 Lenalidomid.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych, rekomendacji klinicznych oraz przekazanych danych NFZ stwierdzono, że obecnie opcjami alternatywnymi najczęściej stosowanymi w wskazaniu C83 wraz z rozszerzeniami są schematy chemioterapii: CHOP, schematy w skojarzeniu z rytuksymabem: R-CHOP, R-CVP a także schematy DHAP, oraz ESHAP. Ponadto, w leczeniu

nieziarniczych chłoniaków rozlanych chemioterapię stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Poniżej przedstawiono zestawienie substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapeutycznych stosowanych w ocenianych wskazaniach:

- schemat CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna),
- schemat R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon),
- schemat R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon),
- schemat DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon),
- schemat ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna),
- schemat ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd),
- schemat GemOX (gemcytabina, oksaliplatyna),
- schemat CEOP (cyklofosfamid, epirubicyna, winkrystyna, prednizon).

W ramach wykazu leków refundowanych większość substancji refundowanych we wnioskowanym wskazaniu znajduje się w kategorii C (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Skuteczność kliniczna

Celem analizowanych badań była ocena efektywności klinicznej lenalidomidu stosowanego w monoterapii oraz terapii skojarzonej u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym (C83). Analizowaną populacją byli dorośli pacjenci (w większości badań > 60 roku życia) z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym rozlanym (najczęściej DLBCL oraz MCL - *ang. mantle cell lymphoma* – chłoniak z komórek płaszczka) oraz pacjenci z nowo zdiagnozowanym DLBCL (*ang. diffuse large B-cell lymphoma* – chłoniaki rozlane z dużych komórek B).

Do przeglądu włączono 8 jednoramiennych badań klinicznych II fazy, bez grupy kontrolnej, obejmujących populację ze wskazaniem zaklasyfikowanym do rozpoznań wg ICD-10: C82-C85. Siła dowodów naukowych dla badań dotyczących lenalidomidu stosowanego w populacji pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym (zgodnym ze zleceniem Ministra Zdrowia) jest niska.

Doniesienia naukowe wskazują, że na leczenie lenalidomidem może odpowiadać populacja pacjentów ze wskazaniami identyfikowanymi kodami ICD 10 C83.1 (chłoniak z komórek płaszczka) oraz C83.3 (chłoniaki rozlane z dużych komórek B).

I linia leczenia

W populacji dorosłych pacjentów z DLBCL leczonych lenalidomidem w terapii skojarzonej

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w skojarzeniu oceniano w 1 badaniu jednoramiennym II fazy. W badaniu tym oceniano stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu ze schematem R-CHOP21 (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w I linii leczenia DLBCL. Analizie poddano 49 nieleczonych osób, mediana wieku badanych wynosiła 70 lat. Całkowity odsetek odpowiedzi odnotowano u 45 chorych (92%), całkowitą odpowiedź zaobserwowano u 85% osób, a częściową odpowiedź u 6% pacjentów. Po medianie czasu obserwacji 28 miesięcy 2-letni okres przeżycia wyniósł 92% (95% CI: 79-97), przeżycie wolne od progresji choroby 80%, natomiast 2-letnie przeżycie wolne od incydentów wyniosło 70% (95% CI: 55-81).

II linia leczenia

W populacji dorosłych pacjentów z DLBCL leczonych lenalidomidem w terapii skojarzonej

Podanie lenalidomidu w terapii skojarzonej w co najmniej II linii leczenia oceniano w 4 badaniach jednoramiennych II fazy: *Feldman 2014, Wang 2013, Zaja 2013 oraz Zinzani 2011*. Odsetek odpowiedzi na leczenie wahał się od 28% do 73%, w tym całkowitej odpowiedzi na leczenie w zakresie od 22% do 60%. Największy odsetek odpowiedzi odnotowano u osób przyjmujących rytuksymab w skojarzeniu ze schematem RICER (73%), najmniejszy natomiast u pacjentów stosujących lenalidomid z rytuksymabem (28%). Podobnie kształtowały się wyniki dotyczące progresji choroby/braku odpowiedzi na leczenie: największy wzrost odnotowano wśród pacjentów leczonych lenalidomidem w połączeniu z rytuksymabem (56%), a najmniejszy u chorych przyjmujących

lenalidomid ze schematem RICER (26%). Mediana całkowitego przeżycia wyniosła od 10,2 miesięcy w grupie osób przyjmujących lenalidomid z rytuksymabem do 20 miesięcy w grupie osób przyjmujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

W populacji dorosłych pacjentów z DLBCL leczonych lenalidomidem w monoterapii

Stosowanie lenalidomidu w monoterapii w co najmniej II linii leczenia chłoniaków nieziarniczych rozlanych oceniano w 3 badaniach jednoramiennych II fazy : *Witzig 2001, Witzig 2009 oraz Wiernik 2008*. W badaniach tych całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie lenalidomidem wyniósł od 19% do 53%, czas trwania odpowiedzi wahał się od 4,6 do 6,2 miesięcy, a stabilizację choroby osiągnęło od 13% do 27% (badanie Witzig podaje, że SD osiąga do 67% chorych, aczkolwiek badana populacja stanowiła 3 osoby). Progresję choroby odnotowano u 21% do 54%, natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła od 2,7 do około 5,7 miesięcy. Podsumowując, lenalidomid stosowany w monoterapii wykazuje aktywność terapeutyczną w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych, aczkolwiek mediana przeżycia całkowitego/wolnego od progresji choroby jest znacznie mniejsza w porównaniu do terapii skojarzonych.

Bezpieczeństwo stosowania

Do analizy bezpieczeństwa włączono 8 jednoramiennych badań II fazy (*Vitolo 2014, Feldman 2014, Wang 2013, Zaja 2012, Zinzani 2011, Witzig 2011, Witzig 2009 oraz Wiernik 2008*) dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu zarówno w monoterapii i terapii skojarzonej w II linii leczenia pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym. Do najczęściej występujących działań niepożądanych, raportowanych w badaniach klinicznych, związanych z zastosowaniem lenalidomidu w I linii leczenia należą: neutropenia (69%), leukopenia (59%), zaburzenia neurologiczne (40%) oraz małopłytkowość (30%). Większość zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu cechowało się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. Badania dotyczące profilu bezpieczeństwa lenalidomidu analizowanego w II linii leczenia, wykazały, że stosowanie lenalidomidu w terapii skojarzonej wiąże się z występowaniem neutropenii (30-53%), małopłytkowości (14-53%), limfopenii (50%), leukopenii (26%) oraz niedokrwistości (5-20%). Z powodu wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych w poszczególnych badaniach, leczenie lenalidomidem musiało zostać przerwane u kilkunastu pacjentów. U pacjentów przyjmujących lenalidomid w monoterapii najczęściej raportowano: neutropenię (33-46%), małopłytkowość (19-20%) oraz leukopenię (7-14%). Neutropenia była najczęściej raportowanym działaniem toksycznym u pacjentów a jednocześnie działaniem niepożądanym najczęściej powodującym konieczność redukcji dawki lenalidomidu. Z powodu wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych, leczenie lenalidomidem zostało przerwane u 16-23% pacjentów stanowiących badanych w próbach *Wiernik 2008, Witzig 2009, Witzig 2011*.

Zgodnie z ChPL najcięższymi działaniami niepożądanymi w szpiczaku mnogim oraz zespołach mielodysplastycznych występującymi w wyniku stosowania lenalidomidu były: choroba żylna zakrzepowo-zatorowa, neutropenia 3/4 stopnia, gorączka neutropeniczna oraz trombocytopenia 3/4 stopnia. Do innych najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, które występowały w związku z podawaniem lenalidomidu były: zmęczenie (43,9%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), świąd (24,5%) i wysypka (21,2%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zostały opracowane na podstawie komunikatów odnalezionych na stronach URPL, EMA, FDA. Z powodu ryzyka działań teratogennych w 2013 EMA zażądała podjęcia działań mających na celu minimalizację zagrożeń m.in. program zapobiegania ciąży, monitorowanie ryzyka związanego z przedmiotowym produktem oraz rozpowszechnianie informacji i materiałów edukacyjnych wśród fachowego personelu ochrony zdrowia oraz pacjentów.

W 2011/2012 r. firma Celgene w porozumieniu z EMA i URPL wydała następujące komunikaty:

- Odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostrej niewydolności wątroby, toksycznego zapalenia wątroby, cytolitycznego zapalenia wątroby,

cholestatycznego zapalenia wątroby i mieszanego cytolityczno/cholestatycznego zapalenia wątroby.

- Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. Przed oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych badań przesiewowych pod kątem obecności drugich pierwotnych nowotworów oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami zaakceptowanymi dla produktu leczniczego Revlimid.
- Stosowanie lenalidomidu we wskazaniach innych niż zatwierdzone wykracza poza zakres obecnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach; fachowi pracownicy służby zdrowia powinni dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dla jakiegokolwiek zastosowania poza zatwierdzonym (off-label use).

O wzroście ryzyka wystąpienia drugiego nowotworu podczas terapii lenalidomidem poinformowano również w 2012 r. na stronach FDA oraz Prescrire. Dodatkowo Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych (brak badań porównawczych dotyczących efektywności lenalidomidu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem klasyfikowanym do kodu C83), oraz niewystarczające informacje dotyczące charakterystyki populacji pacjentów leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej lenalidomidem (w tym brak informacji dotyczącej odsetka osób z nieleczoną bądź z nawrotową postacią chłoniaków nieziarnicznych rozlanych u której zastosowano lenalidomid – linia leczenia, schemat dawkowania), przeprowadzenie analizy ekonomicznej nie było możliwe.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianym wskazaniu (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych, brak informacji na temat przyczyn klinicznych dla których zdecydowano o takim doborze leku) odstąpiono od wykonania analizy.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ lenalidomid we wskazaniach według ICD-10: jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu B54: Program lekowy „lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”. Lek dostępny jest bezpłatnie, należy do grupy limitowej 1120.0 Lenalidomid.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oceniana substancja jest również finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu odpowiadającym analizowanemu kodowi ICD-10 (C83). Dane NFZ wskazują, że w roku 2013 wydano łącznie 1 zgodę na leczenie lenalidomidem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Liczba wniosków na leczenie lenalidomidem wyniosła 1 w roku 2013, a wartość cyklu wyniosła 53 007,24 zł. Na podstawie badania Witzig 2011 oraz rekomendacji Polskiej Unii Onkologii 2013 oszacowano, że stosowanie lenalidomidu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym rozlanym może kosztować płatnika publicznego około 106 106 501,2 zł, natomiast leczenie najczęściej rekomendowanym schematem (R-CHOP) może wynieść od 18 021,15 - 72 084,6 zł. Rekomendowana liczba cykli chemioterapii wynosi od 2 do 8. Należy jednak zaznaczyć, że oszacowane koszty schematów wykorzystywanych w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych, uwzględniają jedynie koszt substancji czynnej. Schemat dawkowania lenalidomidu przyjęto zgodnie z protokołem badania Witzig 2011 tzn. 25 mg/dobę od 1 do 21 dnia 28-dniowego cyklu.

W porównaniu do standardowego leczenia stosowanego w Polsce, tzn. schematu R-CHOP, koszt zastosowania lenalidomidu jest ponad 2,5 razy wyższy. Koszt zastosowania lenalidomidu w monoterapii w jednym cyklu wynosi 23 152,5 zł, natomiast schematu R-CHOP 9 010,6 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 13 publikacji zawierających rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem nieziarniczym rozlanym. Wśród przedstawionych publikacji, 2 zawierały pozytywne rekomendacje (Polska Unia Onkologii, PUO, The National Comprehensive Cancer Network, NCCN) dotyczące zastosowania lenalidomidu w leczeniu chłoniaków z komórek płaszczka, zaklasyfikowanym do kodu ICD-10: C83.1. Lenalidomid w powyższym wskazaniu wymieniony było również w rekomendacji Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, PTHiT, jako opcja terapeutyczna wymagająca dalszych badań w celu oceny skuteczności. Ponadto, w wytycznych praktyki klinicznej autorstwa NCCN oraz National Cancer Institute, NCI, znajdują się pozytywne rekomendacje dla zastosowania wnioskowanej technologii w leczeniu chłoniaków nieziarniczych z małych komórek B (C83.0), chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B (C83.3) oraz chłoniaków limfoblastycznych (C83.5).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania substancji lenalidomid w chłoniakach nieziarniczych rozlanych (C83).

W trakcie prac nad raportem nie odnaleziono informacji o refundacji lenalidomidu w innych krajach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5.05.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń refundowanych świadczenia realizowanego w ramach chemii niestandardowej - podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu identyfikowanym kodem ICD-10: C83 chłoniak nieziarniczy rozlany, 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 199/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 199/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Lenalidomid we wskazaniu: chłoniak nieziarniczy rozlany (C83) Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej AOTM-OT-431-15/2014.