



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 379/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomidum) we wskazaniu: wieloogniskowa choroba Castlemana – postać plazmatycznokomórkowa, z zespołem POEMS – postać nawrotowa (ICD-10: D47.7)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomidum), kapsułki twarde á 10 mg, 21 kaps., we wskazaniu: wieloogniskowa choroba Castlemana – postać plazmatycznokomórkowa, z zespołem POEMS – postać nawrotowa (ICD-10: D47.7).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Choroba Castlemana jest rzadką chorobą tkanki chłonnej, manifestującą się nadmierną proliferacją limfocytów B i komórek plazmatycznych w węzłach chłonnych. Jest to przewlekła choroba zapalna prowadząca do wyniszczenia organizmu. Na podstawie kryteriów histopatologicznych wyróżnia się 3 typy choroby: typ naczyniowo-szklisty, plazmatyczno komórkowy oraz typ mieszany. Klinicznie typ plazmatyczno-komórkowy (stanowiący mniej niż 20% przypadków) może prezentować się jako postać jednoogniskowa lub rozsziana (wieloogniskowa). W postaci rozszianej rokowanie jest gorsze, a wskaźnik śmiertelności sięga 50%. Brak jest dokładnych danych epidemiologicznych (szacuje się, że np. w Stanach Zjednoczonych liczba chorych waha się od 30 do 100 tys.).

Zespół POEMS (zespół Crow-Fukasa, zespół Takatsuki) należy do zespołów paranowotworowych. Jest rzadkim schorzeniem układowym, definiowanym jako współistnienie polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, gammapatii monoklonalnej oraz zmian skórnych. Etiologia choroby nie jest znana. Sugeruje się, że na rozwój choroby ma wpływ nadmiar następujących czynników: interleukiny 1, interleukiny 6, TNF alfa, VEGF. Do tej pory na całym świecie rozpoznano jedynie kilkaset przypadków tego zespołu (w świetle badania przeprowadzonego w 2003 r. w Japonii częstość występowania wynosi około 0,3



na 100 tys. osób). U około 11-30% chorych z zespołem POEMS występuje zespół Castlemana. Największe ryzyko wystąpienia POEMS obejmuje okres od czwartej do szóstej dekady życia, a mężczyźni są dotknięci tą chorobą prawie trzy razy częściej. Czas przeżycia waha się średnio od 12 do 165 miesięcy od momentu rozpoznania. Pięcioletnie przeżycie obserwowano u około 60% pacjentów. Jakość życia pacjentów jest zła, z powodu rozwoju polineuropatii obwodowej.

Zgodnie z informacjami ujętymi w zleceniu, wcześniejsze leczenie pacjenta obejmowało: LP (chlorambucyl + prednizon); CHOP (schemat cyklofosfamid + hydroksydaunorubicyna + winkrystyna + prednizon); DTCE (schemat talidomid + deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd) z leczeniem podtrzymującym talidomidem; siltuksimab/MPT (melfalan + prednizolon + talidomid); CyBorDex (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) z leczeniem podtrzymującym bortezomibem. Zlecenie dotyczy choroby Castlemana HIV i HHV8 ujemnej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Głównym ograniczeniem analizy jest mała liczba doniesień naukowych oraz brak badań z wyższego poziomu dowodów naukowych niż opisy przypadków. Do przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności lenalidomidu w terapii nawrotowej choroby Castlemana typu plazmatyczno-komórkowego z zespołem POEMS włączono 1 opis przypadku (Chu 2014). W przebiegu leczenia 55-letniego pacjenta z chorobą Castlemana typu plazmatyczno-komórkowego (HIV-, HHV-8-) z zespołem POEMS (u pacjenta występował obrzęk, niewydolność oddechowa – trecheotomia i wiotkość mięśni; stan sprawności wg ECOG – 4) podawano lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jako kolejną linię leczenia. Podczas terapii połączonej z intensywną fizjoterapią i terapią zajęciową obserwowano stałą poprawę funkcji motorycznych oraz funkcji oddechowych. W 33 miesiącu obserwacji pacjent poruszał się bez pomocy i oddychał samodzielnie, a zmiany łóżyska paznokci i obrzęki ustąpiły całkowicie.

Ze względu na rzadkie rozpowszechnienie choroby Castlemana współwystępującej z zespołem POEMS i ograniczoną dostępność badań dla lenalidomidu w tym wskazaniu, zdecydowano o włączeniu do analizy klinicznej 1 listu do redakcji – seria przypadków Tomas 2012, w którym opisano m.in. dwóch pacjentów, u których współwystępowała choroba Castlemana (nie wskazano typu) i zespół POEMS. U obydwu pacjentów w wyniku stosowania lenalidomidu doszło do poprawy neurologicznej, a u jednego z pacjentów dodatkowo zaobserwowano poprawę wydolności oddechowej.

W publikacji Dispenziera 2019 wskazuje się, że u 75-95% pacjentów z zespołem POEMS, u których zastosowano lenalidomid z deksametazonem, zaobserwowano istotną klinicznie poprawę oraz poprawę w zakresie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Oceniono przy tym, że stosowanie

lenalidomidu w tym wskazaniu przynosi obiecujące wyniki, a jego toksyczność jest łatwa do opanowania.

Bezpieczeństwo stosowania

Wskazania rejestracyjne dla leku Revlimid obejmują leczenie szpiczaka mnogiego, zespołów mielodysplastycznych i chłaniaka z komórek płaszczka. Jest to produkt leczniczy oznaczony symbolem czarnego trójkąta. Do działań niepożądanych w przypadku stosowania w skojarzeniu z deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą, między innymi: zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne, leukopenia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipokalcemia, zmniejszenie masy ciała, depresja, bezsenność, neuropatie obwodowe i inne.

W przypadku opisanym przez Chu 2014 u pacjenta nastąpiła konieczność redukcji dawki lenalidomidu ze względu na wystąpienie gorączki neutropenicznej i bakteriemii. Z kolei w serii przypadków Tomas 2012 lenalidomid był generalnie dobrze tolerowany, natomiast u jednego pacjenta nastąpiło zakażenie układu oddechowego skutkujące koniecznością czasowego wstrzymania podawania leku (leczenie kontynuowano z zastosowaniem mniejszej dawki).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ocena relacji korzyści do ryzyka przeprowadzona przez EMA we wskazaniach rejestracyjnych nie znajduje zastosowania w niniejszym wskazaniu, ze względu na fakt, iż stanowi ono wskazanie pozarejestracyjne. Opisane przypadki dają podstawy do uznania, że ryzyko stosowania w omawianym wskazaniu nie jest wyższe niż we wskazaniach rejestracyjnych.

Konkurencyjność cenowa

Koszt refundacji 3 miesięcy terapii lekiem Revlimid jednego pacjenta jest wyższy niż w przypadku terapii tocilizumabem lub anakinrą.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Brak jest danych epidemiologicznych bądź opinii eksperckich wskazujących na potencjalną liczbę pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w leczeniu nawrotowej i progresywnej postaci wieloogniskowej choroby Castlemana z współistniejącym zespołem POEMS. Należy przyjąć, że wydatki będą miały charakter jednostkowy.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczą leczenia wieloogniskowej choroby Castlemana – bez odrębnego potraktowania sytuacji

współwystępowania zespołu POEMS. Amerykańskie wytyczne NCCN 2019 wskazują, że preferowane opcje terapeutyczne w ostatniej linii choroby odpornej lub nawrotowej to: bortezomib (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem), tocilizumab, anakinrę, talidomid (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem), lenalidomid (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem), wysokie dawki zydowudyny i walgancyklowiru. Międzynarodowe wytyczne przedstawione w publikacji Rhee 2018 wskazują na możliwość stosowania u pacjentów z ostrą idiopatyczną wieloogniskową chorobą Castlemana zastosowania przeciwciał anti-IL6 oraz innych leków immunomodulujących/immunosupresyjnych i schematów chemioterapii ratunkowej stosowanych w terapii nowotworów komórek plazmatycznych.

Biorąc pod uwagę fakt, że w świetle zlecenia u pacjenta wykorzystano już m.in. bortezomib, talidomid, przeciwciała anti-IL6 (siltuksimab) oraz różne schematy chemioterapii, ewentualnymi komparatorami dla lenalidomidu mogą być tocilizumab i anakinra, które jednak są refundowane w ramach programów lekowych we wskazaniach innych niż wnioskowane. W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności anakinry i tocilizumabu w populacji pacjentów z chorobą Castlemana współwystępującą z zespołem POEMS.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.99.2019 „Revlimid (lenalidomidum) we wskazaniu: wieloogniskowa choroba Castlemana – postać plazmatycznokomórkowa, z zespołem POEMS – postać nawrotowa (ICD-10: D47.7)”. Data ukończenia: 20 listopada 2019 r.