



Opinia nr 97/2020

z dnia 27 sierpnia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy) (ICD-10: C82.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy) (ICD-10: C82.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

W ramach analizy klinicznej przedstawiono dwa randomizowane badania kliniczne. Pierwszym badaniem było AUGMENT (Leonard 2019) – badanie III fazy porównujące leczenie skojarzone lenalidomidem (LEN) i rytuksymabem (RTX) z placebo (PLC) i rytuksymabem w populacji pacjentów z nawracającymi lub opornymi chłoniakami indolentnymi (w tym chłoniakiem grudkowym).

Zgodnie z wynikami powyższego badania, stosowanie terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem: przeżycia całkowitego u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, mediany przeżycia wolnego od progresji (39,4 mies. vs 13,9 mies.), mediany przeżycia wolnego od zdarzeń (39,4 mies. vs 13,8 mies.), mediany czasu trwania odpowiedzi (36,6 mies. vs 15,5 mies.). Szacowane prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia wyniosło 95% [95%CI: 90%; 98%] w grupie LEN+RTX i 86% [95%CI: 79; 91] w grupie PLC+RTX.



W badaniu wykazano również wyższość terapii skojarzonej nad monoterpią w zakresie: całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR – ang. *overall response rate*) – 80% vs 55%, odpowiedzi całkowitej (CR – ang. *complete response*) – 51% vs 29%.

Drugim badaniem było CALGB 50401 / Alliance (Leonard 2015) – badanie II fazy porównujące leczenie lenalidomidem z leczeniem skojarzonym lenalidomidem i rytuksymabem w populacji pacjentów z nawracającym chłoniakiem grudkowym. W badaniu wykazano wyższość terapii skojarzonej nad monoterpią w zakresie: ORR (76,1% vs 53,3%); CR (39,1% vs 20,0%). Mediana czasu do progresji u pacjentów stosujących terapię skojarzoną była istotnie statystycznie dłuższa (2 lata vs 1,1 roku). Autorzy badania podają, iż przeżycie całkowite było podobne w obu ramionach.

Dokumenty National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 (przygotowane w oparciu m.in. o wytyczne NCCN z 2019 roku) wskazują na zastosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem w drugiej lub kolejnych liniach leczenia chłoniaka grudkowego. Wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO) z roku 2016 wymieniają lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem wśród terapii innowacyjnych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak niezziarniczny guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu, określono dotychczasowe leczenie populacji docelowej:

- 8 cykli schematu: rytuksymab, cyklofosamid, winkrystyna, prednizon (R-CVP);
- cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (CHOP);
- rytuksymab w monoterapii;
- inhibitor kinazy IP3 w ramach badania klinicznego;
- etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna (ESHAP) z konsolidacją autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych pozyskanych z krwi obwodowej (autoPBST – ang. *autologous peripheral blood stem cell transplantation*);
- terapia skojarzona rytuksymabem z bendamustyną (R-B).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia z 2017 roku chłoniak grudkowy (FL – ang. *follicular lymphoma*) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Limfocyty B mają charakter centrocytów (małe lub średnie komórki z wpuklonym jądrem) lub centroblastów (duże komórki z 1-3 obwodowo położonymi jądrami).

Chłoniak grudkowy jest drugim, po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B, pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina rozpoznawanym w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej. Stanowi 15-20% wszystkich chłoniaków nie-Hodgkina i 70% chłoniaków indolentnych (powolnych) z roczną zapadalnością wynoszącą 5 przypadków na 100 tys. osób na rok w krajach Europy Zachodniej. W Polsce chłoniak grudkowy jest rozpoznawany rzadziej.

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę przeżycia całkowitego w analizach historycznych określono na 8-10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. Rokowanie zależy od grupy ryzyka, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny. Grupą szczególnie źle rokującą są chorzy oporni na immunoterapię pierwszej linii (ok. 10%) oraz pacjenci z wczesną wznową chłoniaka grudkowego, tj. w ciągu 24 miesięcy od immunochemioterapii pierwszej linii (ok. 20%). Rokowanie w tej grupie chorych jest niepomyślne (mediana PFS nie przekracza 1 roku, a mediana OS – 3 lat. Wyleczenie chłoniaka grudkowego jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi nieuchronnymi etapami choroby.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz charakterystykę wnioskowanej populacji można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną będzie zastosowanie ibrytumomabu tiuksetanu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Revlimid jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych;
- w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem z melfalanem i prednizonem do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu;
- w skojarzeniu z deksametazonem do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia;
- w monoterapii do leczenia dorosłych 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;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka;
- w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (ang. FL – follicular lymphoma) (stopnia 1–3a).

Ostatnie z wyżej wymienionych wskazań obejmuje aktualnie oceniane.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach analizy klinicznej przedstawiono dwa randomizowane badania kliniczne:

- AUGMENT (Leonard 2019) – badanie III fazy porównujące leczenie skojarzone lenalidomidem (LEN) i rytuksymabem (RTX) z placebo (PLC) i rytuksymabem w populacji pacjentów z nawracającymi lub opornymi chłoniakami indolentnymi (w tym chłoniakiem grudkowym). Do badania włączono 295 pacjentów. Mediana follow-up wynosiła 28,3 msc;
- CALGB 50401 / Alliance (Leonard 2015) – badanie II fazy porównujące leczenie lenalidomidem z leczeniem skojarzonym lenalidomidem i rytuksymabem w populacji pacjentów

z nawracającym chłoniakiem grudkowym. Do badania włączono 91 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,5 roku (zakres: 0,1 – 4,8 roku).

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania AUGMENT, dla porównania LEN+RTX vs PLC+RTX, u statystycznie istotnie większej liczby pacjentów odnotowano:

- całkowity odsetek odpowiedzi (ORR – ang. *overall response rate*) – 80% (95%CI: 73%; 86%) vs 55% (95%CI: 47%; 64%);
- odpowiedź całkowitą (CR – ang. *complete response*) – 51% (95%CI: 27%; 43%) vs 29% (95%CI: 14%; 27%)

Nie wskazano w publikacji czy wykazano różnice istotne statystycznie dla pozostałych punktów końcowych odnoszących się do odpowiedzi:

- odpowiedź częściową (PR – ang. *partial response*) – 46% vs 36%;
- choroba stabilna (SD – ang. *stable disease*) – 10% vs 30%;
- Progresję choroby lub zgon odnotowano u 7 pacjentów (5%) vs 19 pacjentów (13%).

Zgodnie z wynikami badania AUGMENT, stosowanie LEN+RTX vs PLC+RTX w ocenie niezależnej komisji wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem:

- o 24,5 msc mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. *progression free survival*) – 39,4 mies. (95%CI: 23,1; NO) vs 13,9 mies. (95%CI: 11,2; 16,0), a HR=0,40 (95%CI: 0,29; 0,56);
- o 25,6 msc mediany przeżycia wolnego od zdarzeń (PFS – ang. *event free survival*) – 39,4 mies. (95%CI: 22,3; NO) vs 13,8 mies. (95%CI: 11,0; 16,0), a HR=0,42 (95%CI: 0,31; 0,58);
- 21,1 msc mediany czasu trwania odpowiedzi (DOR – ang. *duration of response*) – 36,6 mies. (95%CI: 24,9; NO) vs 15,5 mies. (95%CI: 11,2; 25,0), a HR=0,44 (95%CI: 0,29; 0,68);
- mediana czasu do kolejnego leczenia przeciwcłoniakowego (TTNLT) nie została osiągnięta w grupie LEN+RTX, natomiast w grupie PLC+RTX wyniosła 28,2 mies. (95%CI: 20,8; NO), HR=0,43 (95%CI: 0,29; 0,65);
- przeżycia całkowitego u pacjentów z FL – HR=0,45 (95%CI: 0,22; 0,92), przy 11 zgonach w grupie LEN+RTX w porównaniu z 24 zgonami w grupie PLC+RTX.

Szacowane prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia całkowitego wyniosło 95% [95%CI: 90%; 98%] w grupie LEN+RTX i 86% [95%CI: 79; 91] w grupie PLC+RTX.

Zgodnie z wynikami badania CALGB 50401 / Alliance, dla porównania LEN+RTX vs LEN, u statystycznie istotnie większej ilości pacjentów odnotowano:

- ORR – 76,1% (95%CI: 61,2%; 87,4%) vs 53,3% (95%CI: 37,9%; 68,3%);
- CR – 39,1% (95%CI: 25,1%; 54,6%) vs 20,0% (95%CI: 9,6%; 34,6%);

Mediana czasu do progresji (TTP) wyniosła 1,1 roku oraz 2 lata odpowiednio w grupach monoterapii lenalidomidem oraz LEN+RTX (p=0,002). Autorzy badania podają, iż przeżycie całkowite (OS) było podobne w obu ramionach i wyniosło 4,5 roku w grupie LEN oraz nie zostało osiągnięte w grupie LEN+RTX (p=0,149).

Bezpieczeństwo

W badaniu AUGMENT populacja poddana ocenie bezpieczeństwa obejmowała 176 pacjentów. Spośród nich, 174 pacjentów, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem (99%) i 173, którzy otrzymywali placebo i rytuksymab (96%), doświadczyło działań niepożądanych dowolnego

stopnia w ciągu 28 dni po ostatniej dawce. Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia, które występowały częściej (różnica ≥ 10 p.p.) w przypadku lenalidomidu z rytuksymabem w porównaniu z placebo i rytuksymabem, obejmowały: neutropenię (58% vs 22%), zaparcia (26% vs 14%), leukopenię (20% vs 9%), niedokrwistość (16% vs 4%), trombocytopenię (15% vs 4%) i zaostrzenie objawów nowotworu (ang. tumor flare) (11% vs 1%). Więcej pacjentów, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem (69%), miało co najmniej jedno zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia w porównaniu z placebo i rytuksymabem (32%). Zwiększone odsetki zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem wynikały głównie ze zwiększonej neutropenii 3. lub 4. stopnia (50% vs 13%) i leukopenii (7% vs 2%). Żadne inne zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia nie wystąpiły u 5% lub więcej pacjentów w żadnej z grup. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 3% pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem w porównaniu z 1% w grupie placebo i rytuksymabu. Czynniki wzrostu podano 36% pacjentów w grupie lenalidomidu i rytuksymabu w porównaniu do 12% w grupie placebo i rytuksymabu.

Leczenie neutropenii polegało głównie na przerwaniu dawkowania i / lub zmniejszeniu dawki oraz podawaniu czynników wzrostu. Tylko pięciu pacjentów miało neutropenię prowadzącą do przerwania leczenia lenalidomidem. Wszystkie przypadki neutropenii 3. lub 4. stopnia w grupie otrzymującej lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem powróciły do stopnia 1. lub niższego, z medianą czasu 9,0 dni. Skuteczność była podobna niezależnie od wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia w grupie lenalidomidu z rytuksymabem (analiza post hoc).

Śmiertelne zdarzenia niepożądane (stopień 5) wystąpiły u czterech pacjentów (1%), po dwóch w każdej grupie (lenalidomid plus rytuksymab: arytmia i niewydolność krążeniowo-oddechowa; placebo plus rytuksymab: ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego i zapalenie płuc). Wśród leczonych pacjentów, 15 zgonów (9%) wystąpiło w grupie lenalidomidu i rytuksymabu (5 zgonów przypisywanych chłoniakowi) w porównaniu z 26 (14%) w grupie placebo i rytuksymabu (18 zgonów przypisywanych chłoniakowi).

W przypadku lenalidomidu i rytuksymabu u 45 pacjentów (26%) wystąpiło co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane w porównaniu z 25 (14%) w grupie placebo i rytuksymabu. Zapalenie płuc było najczęstszym poważnym zdarzeniem niepożądany, występującym u pięciu pacjentów (3%) w każdej grupie. Zakrzepica żył głębokich wystąpiła u trzech pacjentów (2%) leczonych lenalidomidem i rytuksymabem i u jednego pacjenta (1%) w grupie placebo plus rytuksymab; tylko jeden przypadek (grupa lenalidomid plus rytuksymab) był poważnym zdarzeniem niepożądany. Kolejne pierwotne nowotwory zgłoszono u 6 pacjentów (3%) w grupie lenalidomidu z rytuksymabem i u 10 pacjentów (6%) w grupie z placebo i rytuksymabem. Dwóch pacjentów zmarło z powodu drugiego pierwotnego raka (oboje w grupie placebo i rytuksymabu).

W badaniu Leonard 2015 pełen cykl leczenia ukończyło 36% pacjentów w ramieniu monoterapii lenalidomidem, oraz 63% pacjentów w ramieniu LEN+RTX. Różnica była spowodowana wyższym odsetkiem progresji lub braku odpowiedzi w ramieniu LEN. W obu grupach około 20% pacjentów wcześniej przerwało leczenie w powodu działań niepożądanych (Aes – ang. *adverse events*), natomiast przynajmniej jedną modyfikację dawki miało 67% pacjentów w ramieniu LEN, oraz 80% pacjentów w ramieniu LEN+RTX.

AEs stopnia 3 i 4 raportowano u 58% pacjentów w grupie monoterapii lenalidomidem oraz 52% w grupie LEN+RTX, w tym neutropenię (16% vs 20%, odpowiednio), zmęczenie (9% vs 13%) oraz wysypkę (4% vs 4%). AEs stopnia 4 wystąpiły u 9% pacjentów w grupie LEN oraz u 11% pacjentów w grupie LEN+RTX.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Revlimid do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Revlimid w skojarzeniu z rytuksymabem stosowanych w leczeniu chłoniaka grudekowego w dowolnym stopniu należą: Zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcja typu „tumor flare”, neutropenia,

niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, limfopenia, zmniejszone łaknienie, hipokaliemia, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, ból brzucha, biegunka, zaparcie, nudności, wymioty, niestrawność, wysypka, świąd, kurcze mięśni, ból pleców, ból stawów, gorączka, zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, a w stopniu 3-4: neutropenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia

Ograniczenia badania AUGMENT wskazane przez autorów publikacji:

- różnice w medianie PFS obserwowane podczas oceny IRC (39,4 miesiąca) w porównaniu z oceną badacza (25,3 miesiąca); jednak wartości HR i p-value były podobne między ocenami, co wskazuje na spójność wyników PFS między ocenami IRC i badaczy.
- dłuższy czas leczenia w grupie lenalidomidu plus rytuksymab; jednak prawdopodobnie nie miało to wpływu na wyniki skuteczności. Warto zauważyć, że rozdzielenie krzywych Kaplana-Meiera dla PFS rozpoczęło się na wczesnym etapie, a korzyści z PFS i trwałość odpowiedzi utrzymywały się powyżej 1 roku trwania leczenia i były obserwowane przez cały okres obserwacji.
- harmonogram podawania rytuksymabu (8 dawek podanych w cyklach 5- do 28-dniowych) prawdopodobnie nie wpłynął na wyniki; kilka badań wykazało korzyści z przedłużonego leczenia rytuksymabem (tj. wykraczającego poza standardowe wlewy co 4 tygodnie) w sposób niezależny od liczby lub schematu przedłużonego dawkowania rytuksymabu (tj. cztery lub więcej dawek co 1, 2, 3 lub 6 miesięcy). Co ważne, grupa kontrolna zachowywała się zgodnie z oczekiwaniami na podstawie historycznych danych dotyczących rytuksymabu, z wynikami podobnymi do szacunków dotyczących 11 miesięcy zastosowanych w planie statystycznym.

Efektywność technologii alternatywnych

Poniżej zamieszczono informację o efektywności klinicznej substancji ibrytumamomab tiuksetan w chłoniaku grudkowym zaczerpnięte z ChPL Zevalin.

Badanie 1 było jednoramiennym badaniem klinicznym, obejmującym 54 pacjentów z nawrotowym chłoniakiem grudkowym opornym na leczenie produktem rytuksymab. Chorych uznawano za opornych, jeśli ostatnie leczenie produktem rytuksymab nie spowodowało całkowitej lub częściowej odpowiedzi lub jeśli czas do progresji choroby (TTP – ang. *time to progression*) był krótszy niż 6 miesięcy. Pierwszorzędowym celem badania była ocena całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) (International Workshop Response Criteria – IWRC). Drugorzędowym celem była ocena skuteczności obejmująca czas do progresji choroby (TTP) oraz czas trwania odpowiedzi (DR – ang. *duration of response*). W analizie wtórnej, porównującej obiektywną odpowiedź na schemat leczenia produktem Zevalin z odpowiedzią obserwowaną po ostatnim leczeniu rytuksymabem, mediana czasu trwania odpowiedzi po zastosowaniu schematu leczenia produktem Zevalin wyniosła 6 miesięcy wobec 4 miesięcy.

Badanie 2 było randomizowanym, kontrolowanym, wieloośrodkowym badaniem, w którym porównano schemat leczenia produktem Zevalin z leczeniem rytuksymabem. Próbę kliniczną przeprowadzono u 143 pacjentów, nieleczonych wcześniej rytuksymabem, z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem niezaiarnicznym o niskim stopniu złośliwości, grudkowym lub transformującym z komórek B (NHL). Ogółem schemat leczenia produktem Zevalin zastosowano u 73 pacjentów, a 70 pacjentów otrzymało leczenie produktem rytuksymab we wlewie dożylnym w 4

dawkach po 375 mg/m² w tygodniowych odstępach. Pierwszorzędowym celem badania była ocena całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) przy użyciu kryteriów IWRC. Całkowity odsetek odpowiedzi był statystycznie wyższy (80% wobec 56%, p = 0,002) u pacjentów, u których zastosowano schemat leczenia produktem Zevalin. Drugorzędowe cele badania (czas trwania odpowiedzi i czas do progresji) nie różniły się istotnie między dwoma ramionami leczenia.

Badanie 3 było jednoramiennym badaniem, w którym leczono 30 pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym o niskim stopniu złośliwości, grudkowym lub transformującym z komórek B, u których występowała łagodna postać małopłytkowości (liczba płytek krwi 100 000 do 149 000/mm³). Z badania wyłączono pacjentów, u których chłoniak zajmował ≥25% szpiku i (lub) nastąpiło upośledzenie rezerwy szpiku kostnego. U pacjentów stwierdzano upośledzenie rezerwy szpiku kostnego w przypadku wystąpienia dowolnego z następujących przypadków: wcześniejsze leczenie mieloablacyjne z zastosowaniem komórek macierzystych, wcześniejsza radioterapia wiązką zewnętrzną z napromienieniem >25% aktywnego szpiku, liczba płytek krwi <100 000/mm³ lub liczba granulocytów obojętnochłonnych <1 500/mm³. W badaniu tym zastosowano modyfikację schematu leczenia produktem Zevalin z niższą aktywnością radioizotopu [⁹⁰Y] w stosunku do masy ciała (11 MBq/kg). Zaobserwowano długotrwałe odpowiedzi kliniczne [67% całkowity odsetek odpowiedzi (95% przedział ufności: 48-85%) z medianą czasu trwania odpowiedzi 11,8 miesiąca (zakres: 4-17 miesięcy)]. Zastosowany schemat leczenia w powyższych przypadkach prowadził do wyższej częstości występowania toksyczności hematologicznej niż w badaniach 1 i 2.

Badanie 4 oceniało skuteczność i bezpieczeństwo produktu Zevalin u pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym, którzy odpowiedzieli na chemioterapię pierwszego rzutu. Głównymi kryteriami włączenia były: CD20+ chłoniak grudkowy w stopniu histologicznego zaawansowania wg WHO 1 lub 2; stan klinicznego zaawansowania w chwili rozpoznania III lub IV; prawidłowa morfologia krwi obwodowej, zajęcie szpiku kostnego <25%, wiek ≥18 lat; oraz całkowita remisja (CR/Cru) lub częściowa remisja (PR) po chemioterapii pierwszego rzutu, którą określano na podstawie badania przedmiotowego, skanów CT i biopsji szpiku kostnego. Po zakończeniu terapii indukcyjnej, pacjentów przydzielono losowo albo do grupy otrzymującej Zevalin (250 mg/m² rytuksymab w dniu -7 i dniu 0, a następnie w dniu 0 Zevalin 15 MBq/kg; maksymalna dawka 1200 MBq; [n=208]) albo do grupy bez leczenia (grupa kontrolna; n=206). Terapie indukcyjne obejmowały CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) n=106, CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) i podobne n=188, fludarabinę w terapii skojarzonej n=22, chlorambucil n=39 i chemioterapia skojarzona z rytuksymabem n=59. Mediana czasu wolnego od progresji (PFS) została obliczona na podstawie obserwacji trwającej średnio 2,9 roku. PFS wydłużyła się z 13,5 miesiąca (grupa kontrolna) do 37 miesięcy (Zevalin; p<0,0001; HR 0,465). Dla podgrupy pacjentów z PR po indukcji, mediana PFS wynosiła 6,3 (grupa kontrolna) vs 29,7 miesiąca (Zevalin p<0,0001; HR 0,304), a dla podgrupy pacjentów z CR po indukcji odpowiednio 29,9 vs 54,6 miesiąca (p=0,015; HR 0,613). U 77% pacjentów z PR po leczeniu indukcyjnym uzyskano całkowitą remisję (CR) po leczeniu konsolidacyjnym produktem Zevalin. U pacjentów, u których stopień remisji zmienił się po podaniu produktu Zevalin z PR na CR wykazano znaczące wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji (986 dni) w porównaniu do pacjentów, którzy pozostali w PR (mediana czasu wolnego od progresji 460 dni, p=0,0004). Podsumowując u 87% pacjentów stwierdzono CR(u); w tym u 76% CR i u 11% CRu.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Koszt ten jest niższy niż koszt wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Dokumenty National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 (przygotowane w oparciu m.in. o wytyczne NCCN z 2019 roku) wskazują na zastosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem w drugiej lub kolejnych liniach leczenia chłoniaka grudkowego. Wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO) z roku 2016 wymieniają lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymab wśród terapii innowacyjnych.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.07.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2060.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398) oraz na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 202/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach terapii skojarzonej z rituximabem oraz raportu nr OT.422.86.2020 pt . Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach terapii skojarzonej z rituximabem. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/