



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Revlimid (lenalidomid)
we wskazaniu:
chłoniak nieziarniczy 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

Nr: OT.422.86.2020

Data ukończenia: 19 sierpnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Celgene Europe B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Celgene Europe B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Celgene Europe B.V.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
allo-HSCT	przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
auto- HSCT	przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
LEN	grupa lenalidomidu
LEN+RTX	grupa lenalidomid + rytuksymab
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	odpowiedź ogólna (ang. overall response)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. progression-free survival)
p.p.	punkt procentowy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R-B	rytuksymab i bendamustyna
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RIT	radioimmunoterapia
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RTX	rytuksymab
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
TTP	czas do progresji (ang. time to progression)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1398)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	11
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	13
3.2. Dodatkowe informacje.....	18
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	19
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	20
6. Konkurencyjność cenowa	25
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	26
8. Piśmiennictwo	27
9. Załączniki.....	28
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	28

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 27.07.2020 r., znak PLD.4530.2060.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 27.07.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde á 10 mg we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach terapii skojarzonej z rituximabem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące pacjenta:

- przebieg leczenia: 8xR-CVP (progresja), CHOP (remisja), Rituximab (podtrzymująco, nietolerancja), inhibitor kinazy IP3 w ramach badania klinicznego, ESHAP z konsolidacją autoPBSCT (masywna progresja), R-B ,
- lek przeznaczony do stosowania w skojarzeniu z rituximabem.

W dniu 05.08.2020 r., Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji drogą mailową (data wpływu do Agencji 05.08.2020 r.), opinię konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie hematologii dr n med. Doroty Krochmalczyk o następującej treści:

Terapia lekiem: Revlimid (Lenalidomid) + Riximyo (Rituxymabum)

48-letni chory z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego postawionym w 2016 roku. Po kilku liniach leczenia: 8x CVPR (progresja), następnie leczony w ramach badania klinicznego inhibitorem IP3. Następnie 2019 ESHAPx2 bez efektu.

W kolejnej linii podano cykle Rituximab z Bendamustyną - zmiany uległy regresji ale są nadal aktywne.

Na obecnym etapie choroby, w opinii lekarza prowadzącego Pani dr n med. Agnieszki Gizy optymalnym leczeniem dla chorego byłoby zastosowanie terapii immunomodulującej lenalidomid z rituxymabem.

Brak możliwości leczenia refundowanego przez NFZ. Wnioskuje zatem o wyrażenie zgody na terapię wg schematu: Revlimid (Lenalidomid) + Riximyo (Rituxymabum) w ramach RDTL.

Zastosowanie leku w tej sytuacji klinicznej jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego oraz zgodne z opinią EMA i NCCN.

Lek Revlimid nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu ocenianym, ani we wskazaniu do niego zbliżonym.

Problem zdrowotny

ICD-10 C82.7 – Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia z 2017 roku chłoniak grudkowy (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 jąderkami).

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 heterogeny. 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 ni nieuchronnymi etapami choroby.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Na podstawie wytycznych PTOK 2020 można wnioskować, że skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Badanie AUGMENT

Skuteczność

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł w grupie LEN+RTX 80% [95%CI: 73%; 86%], a w grupie PLC+RTX 55% [95%CI: 47%; 64%], $p < 0,0001$. Odpowiedź całkowitą (CR) zaobserwowano w grupie LEN+RTX u 51% pacjentów [95%CI: 27%; 43%], a w grupie PLC+RTX u 29% pacjentów [95%CI: 14%; 27%], $p = 0,0040$. W przypadku ORR i CR wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść LEN+RTX. Odpowiedź częściową (PR) zaobserwowano w grupie LEN+RTX u 46% pacjentów, a w grupie PLC+RTX u 36% pacjentów. Chorobę stabilną (SD) zaobserwowano w grupie LEN+RTX u 10% pacjentów, a w grupie PLC+RTX u 30% pacjentów. Progresję choroby lub zgon odnotowano u 7 pacjentów (5%) w grupie LEN+RTX i 19 pacjentów (13%) w grupie PLC+RTX.

W przypadku niżej wymienionych punktów końcowych wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść LEN+RTX w porównaniu z PLC+RTX.

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła w ocenie IRC w grupie LEN+RTX 39,4 mies. [95%CI: 23,1; NO], a w grupie PLC+RTX 13,9 mies. [95%CI: 11,2; 16,0], HR=0,40 [95%CI: 0,29; 0,56], $p < 0,0001$, w ocenie badacza w grupie LEN+RTX 27,8 mies. [95%CI: 22,1; NO], a w grupie PLC+RTX 13,9 mies. [95%CI: 11,4; 16,8], HR=0,46 [95%CI: 0,34; 0,63], $p < 0,0001$. Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) wyniosła w ocenie IRC w grupie LEN+RTX 39,4 mies. [95%CI: 22,3; NO], a w grupie PLC+RTX 13,8 mies. [95%CI: 11,0; 16,0], HR=0,42 [95%CI: 0,31; 0,58], $p < 0,0001$. Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła w ocenie IRC w grupie LEN+RTX 36,6 mies. [95%CI: 24,9; NO], a w grupie PLC+RTX 15,5 mies. [95%CI: 11,2; 25,0], HR=0,44 [95%CI: 0,29; 0,68], $p = 0,0001$. Mediana czasu do kolejnego leczenia przeciwnowotworowego (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], $p < 0,0001$. U pacjentów z FL wyniki OS faworyzowały lenalidomid i rytuksymab (HR=0,45 [95%CI: 0,22; 0,92]; $p = 0,02$), przy 11 zgonach w grupie LEN+RTX w porównaniu z 24 zgonami w grupie PLC+RTX. 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.

Bezpieczeństwo

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. Najczęstsze zdarzenia niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej. 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 niepożądanym, 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 niepożądanym. 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).

Badanie CALGB 50401 / Alliance

Skuteczność

W badaniu Leonard 2015 u pacjentów leczonych lenalidomidem w monoterapii odpowiedź ogólną (OR) raportowano u 24 (53%, w tym odpowiedź całkowita [CR] u 20%) pacjentów oraz w grupie LEN+RTX u 35 (76%, w tym CR u 39%) pacjentów. OR był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu LEN+RTX w porównaniu do ramienia monoterapii lenalidomidem ($p=0,029$). 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

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), 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.

Relacji 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.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Do opracowania włączono polskie wytyczne PTOK 2020, europejskie ESMO 2016, oraz amerykańskie NCCN 2020. Dokumenty NCCN 2020 oraz 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 ESMO z roku 2016 wymieniają lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymab wśród terapii innowacyjnych.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne oraz dostępne informacje o historii leczenia pacjenta można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną będzie zastosowanie ibrytumomabu tiuksetanu.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: ████████ (netto) / ████████ (brutto). Koszt ten jest ████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest ibrytumomab tiuksetanu (produkt leczniczy Zevalin). Na stronie Medycyny Praktycznej¹ nie zamieszczono ceny preparatu Zevalin, w związku z czym nie było możliwe oszacowanie kosztów terapii komparatorem.

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

¹ <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/58160,Zevalin-zestaw-do-sporzadzania-preparatu-radiofarmaceutycznego-do-infuzji> [dostęp: 13.08.2020]

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 27.07.2020 r., znak PLD.4530.2060.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 27.07.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde á 10 mg we wskazaniu: chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach terapii skojarzonej z rituximabem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące pacjenta:

- przebieg leczenia: 8xR-CVP (progresja), CHOP (remisja), Rituximab (podtrzymująco, nietolerancja), inhibitor kinazy IP3 w ramach badania klinicznego, ESHAP z konsolidacją autoPBSCT (masywna progresja), R-B ,
- lek przeznaczony do stosowania w skojarzeniu z rituximabem.

W dniu 05.08.2020 r., Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji drogą mailową (data wpływu do Agencji 05.08.2020 r.), opinię konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie hematologii dr n med. Doroty Krochmalczyk o następującej treści:

Terapia lekiem: Revlimid (Lenalidomid) + Riximyo (Rituxymabum)

48-letni chory z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego postawionym w 2016 roku. Po kilku liniach leczenia: 8x CVPR (progresja), następnie leczony w ramach badania klinicznego inhibitorem IP3. Następnie 2019 ESHAPx2 bez efektu.

W kolejnej linii podano cykle Rituximab z Bendamustyną - zmiany uległy regresji ale są nadal aktywne.

Na obecnym etapie choroby, w opinii lekarza prowadzącego Pani dr n med. Agnieszki Gیزی optymalnym leczeniem dla chorego byłoby zastosowanie terapii immunomodulującej lenalidomid z rituxymabem.

Brak możliwości leczenia refundowanego przez NFZ. Wnioskuje zatem o wyrażenie zgody na terapię wg schematu: Revlimid (Lenalidomid) + Riximyo (Rituxymabum) w ramach RDTL.

Zastosowanie leku w tej sytuacji klinicznej jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego oraz zgodne z opinią EMA i NCCN.

Lek Revlimid nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu ocenianym, ani we wskazaniu do niego zbliżonym.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10 C82.7 – Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia z 2017 roku chłoniak grudkowy (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 jąderkami).

Źródło: PTOK 2020

Epidemiologia

Chłoniak grudkowy jest drugim, po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma), pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (ang. non-Hodgkin lymphoma) 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. Mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60 lat. Nieznacznie częściej chorują kobiety niż mężczyźni (1,7:1).

Źródło: PTOK 2020

Rokowanie

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 ni nieuchronnymi etapami choroby).

Źródło: PTOK 2020

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Na podstawie wytycznych PTOK 2020 można wnioskować, że skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Revlimid]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde á 10 mg
Wnioskowane wskazanie	Chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach terapii skojarzonej z rituximabem
Wskazania zarejestrowane	<p>Szpiczak mnogi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych. • Produkt Revlimid w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. • Produkt Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. <p>Zespoły mielodysplastyczne Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany 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.</p> <p>Chłoniak z komórek płaszczka Produkt Revlimid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.</p> <p>Chłoniak grudkowy Produkt Revlimid w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (ang. FL – follicular lymphoma) (stopnia 1–3a).</p> <p>Wskazanie zarejestrowane obejmuje wskazanie oceniane (zgodność zastosowania leku w tej sytuacji klinicznej z zapisami ChPL potwierdziła również w swojej opinii konsultant wojewódzka)</p>
Wnioskowane dawkowanie	2 kapsułki na dobę w dniach 1-21 – 7 dni przerwy na 28-dniowy cykl leczenia
Droga podania	Doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania leczenia skojarzonego lenalidomidem i rytuksymabem chłoniaka nieziarniczego guzkowatego (grudkowego) wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.08.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z chłoniakiem nieziarnicznym guzkowatym (grudkowym)	Niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Leczenie skojarzone lenalidomid + rytuksymab	Niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Dowolny	Niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	Dowolne klinicznie istotne	Dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, dostarczające informacji o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej technologii	Badania post-hoc
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- AUGMENT (Leonard 2019) – badanie RCT II fazy porównujące leczenie skojarzone lenalidomidem i rytuksymabem z placebo i rytuksymabem w populacji pacjentów z nawracającymi lub opornymi chłoniakami indolentnymi (w tym chłoniakiem grudkowym)
- CALGB 50401 / Alliance (Leonard 2015) – badanie RCT II fazy porównujące leczenie lenalidomidem z leczeniem skojarzonym lenalidomidem i rytuksymabem w populacji pacjentów z nawracającym chłoniakiem grudkowym

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
AUGMENT (Leonard 2019) <u>Źródło finansowania:</u> Celgene Corporation	<ul style="list-style-type: none"> • badanie III fazy, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie; • typ hipotezy: superiority² (określono dla I-rzędowego punktu końcowego, tj. PFS); • okres obserwacji: mediana follow-up 28,3 mies., • interwencji <ul style="list-style-type: none"> ○ Grupa LEN+RTX: lenalidomid – doustnie 20 mg dziennie w dniach od 1 do 21.; rytuksymab – dożylnie 375 mg/m² w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1. i w dniu 1. cykli od 2. do 5. co 28 dni ○ Grupa PLC+RTX: placebo: rytuksymab – dawkowanie wg badania LYM-3001 (NCT00312845) <p>Czas leczenia - 12 cykli lub do wystąpienia nawrotu, progresji, rezygnacji pacjenta lub nieakceptowalnej toksyczności.</p>	<p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>LEN+RTX = 147 (83%) PLC+RTX = 148 (82%)</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> Monoterapia rytuksymabem, rytuksymab + bendamustyna, R-CHOP, R-CVP, inne schematy zawierające rytuksymab, chemioterapia + obinutuzumab</p>
CALGB 50401 / Alliance (Leonard 2015) <u>Źródło finansowania:</u> Alliance for Clinical Trials in Oncology, National Cancer Institute	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane II fazy • typ hipotezy: superiority • okres obserwacji: mediana 2,5 roku (zakres: 0,1-4,8 roku) • Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ○ Grupa LEN: lenalidomid cykl 1: 15 mg/ dzień w dniach 1-21, + 7 dni przerwy, cykl 2: rozszerzenie do 20 mg dzień w dniach 1-21, + 7 dni przerwy; cykl 3 i kolejne: rozszerzenie do 25 mg dzień w dniach 1-21 + 7 dni przerwy. Maksymalnie 12 cykli. ○ Grupa LEN+RTX: lenalidomid jak wyżej + rytuksymab 375 mg/m²/tydz. w dniach: 8, 15, 22, 29 <p>Inne: pierwotnie zaplanowana w badaniu była także Grupa R (rytuksymab w monoterapii) rekrutowano do niej 3 pacjentów, wcześniej zakończono rekrutację dla tej grupy, i nie podjęto w niej leczenia</p>	<p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa LEN: 45 pacjentów Grupa LEN+RTX: 46 pacjentów</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> Wymagane było wcześniejsze leczenie rytuksymabem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, z czasem do progresji (TTP) ≥ 6 miesięcy od ostatniej dawki rytuksymabu.</p>

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badanie AUGMENT

Wyniki przedstawiono w Tabeli 4 i na Rysunku 1.

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł w grupie LEN+RTX 80% [95%CI: 73%; 86%], a w grupie PLC+RTX 55% [95%CI: 47%; 64%], $p < 0,0001$. Odpowiedź całkowitą (CR) zaobserwowano w grupie LEN+RTX u 51% pacjentów [95%CI: 27%; 43%], a w grupie PLC+RTX u 29% pacjentów [95%CI: 14%; 27%], $p = 0,0040$. W przypadku ORR i CR wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść LEN+RTX. Odpowiedź częściową (PR) zaobserwowano w grupie LEN+RTX u 46% pacjentów, a w grupie PLC+RTX u 36% pacjentów. Chorobę stabilną (SD) zaobserwowano w grupie LEN+RTX u 10% pacjentów, a w grupie PLC+RTX u 30% pacjentów. Progresję choroby lub zgon odnotowano u 7 pacjentów (5%) w grupie LEN+RTX i 19 pacjentów (13%) w grupie PLC+RTX.

W przypadku niżej wymienionych punktów końcowych wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść LEN+RTX w porównaniu z PLC+RTX.

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła w ocenie IRC w grupie LEN+RTX 39,4 mies. [95%CI: 23,1; NO], a w grupie PLC+RTX 13,9 mies. [95%CI: 11,2; 16,0], HR=0,40 [95%CI: 0,29; 0,56], $p < 0,0001$, w ocenie badacza w grupie LEN+RTX 27,8 mies. [95%CI: 22,1; NO], a w grupie PLC+RTX 13,9 mies. [95%CI: 11,4; 16,8], HR=0,46 [95%CI: 0,34; 0,63], $p < 0,0001$. Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) wyniosła w ocenie IRC w grupie LEN+RTX 39,4 mies. [95%CI: 22,3; NO], a w grupie PLC+RTX 13,8 mies. [95%CI: 11,0; 16,0], HR=0,42

² Informacja odnaleziona w protokole badania https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/01/NCT01938001/Prot_001.pdf [dostęp: 12.08.2020]

[95%CI: 0,31; 0,58], $p < 0,0001$. Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła w ocenie IRC w grupie LEN+RTX 36,6 mies. [95%CI: 24,9; NO], a w grupie PLC+RTX 15,5 mies. [95%CI: 11,2; 25,0], HR=0,44 [95%CI: 0,29; 0,68], $p = 0,0001$. 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], $p < 0,0001$. U pacjentów z FL wyniki OS faworyzowały lenalidomid i rytuksymab (HR=0,45 [95%CI: 0,22; 0,92]; $p = 0,02$), przy 11 zgonach w grupie LEN+RTX w porównaniu z 24 zgonami w grupie PLC+RTX. 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.

Tabela 4. Skuteczność leczenia w populacji pacjentów z FL

Punkt końcowy	LEN+RTX (n = 147)	PLC+RTX (n = 148)	HR (95% CI)	p
Najlepsza odpowiedź, ocena IRC				
ORR, N (% [95% CI])	118 (80 [73; 86])	82 (55 [47; 64])	-	$p < 0,0001$
CR, N (% [95% CI])	51 (35 [27; 43])	29 (20 [14; 27])	-	$p = 0,0040$
PR, N (%)	67 (46)	53 (36)	-	-
SD, N (%)	14 (10)	44 (30)	-	-
PD/zgon, N (%)	7 (5)	19 (13)	-	-
Ocena nieprzeprowadzona / brakująca / brak dowodów na obecność choroby na początku badania, N (%)	8 (5)	3 (2)	-	-
Mediana PFS, ocena IRC, mies. [95% CI]	39,4 (23,1; NO)	13,9 (11,2; 16,0)	0,40 (0,29; 0,56)	$p < 0,0001$
Mediana PFS, ocena badacza, mies. [95% CI]	27,8 (22,1; NO)	13,9 (11,4; 16,8)	0,46 (0,34; 0,63)	$p < 0,0001$
Mediana EFS, ocena IRC, mies. [95% CI]	39,4 (22,3; NO)	13,8 (11,0; 16,0)	0,42 (0,31; 0,58)	$p < 0,0001$
Mediana DOR, ocena IRC, mies. [95% CI]	36,6 (24,9; NO)	15,5 (11,2; 25,0)	0,44 (0,29; 0,68)	$p = 0,0001$
Mediana TTNLT, mies. (95% CI)	NO (NO; NO)	28,2 (20,8; NO)	0,43 (0,29; 0,65)	$p < 0,0001$
2-letnie prawdopodobieństwo przeżycia, % (95%CI)	95 (90; 98)	86 (79; 91)	0,45 (0,22; 0,92)	$p = 0,02$
Zgony, N (%)	11 (7)	24 (16)	-	-

Skróty: DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response), CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), EFS – czas wolny od zdarzeń (ang. event-free survival), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), IRC – niezależny komitet oceniający (ang. independent review committee), NO – nie osiągnięto, ORR - Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival) PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), SD – choroba stabilna (ang. stable disease), TTNLT - czas do kolejnego leczenia przeciwcłoniakowego (ang. time to next antilymphoma treatment)

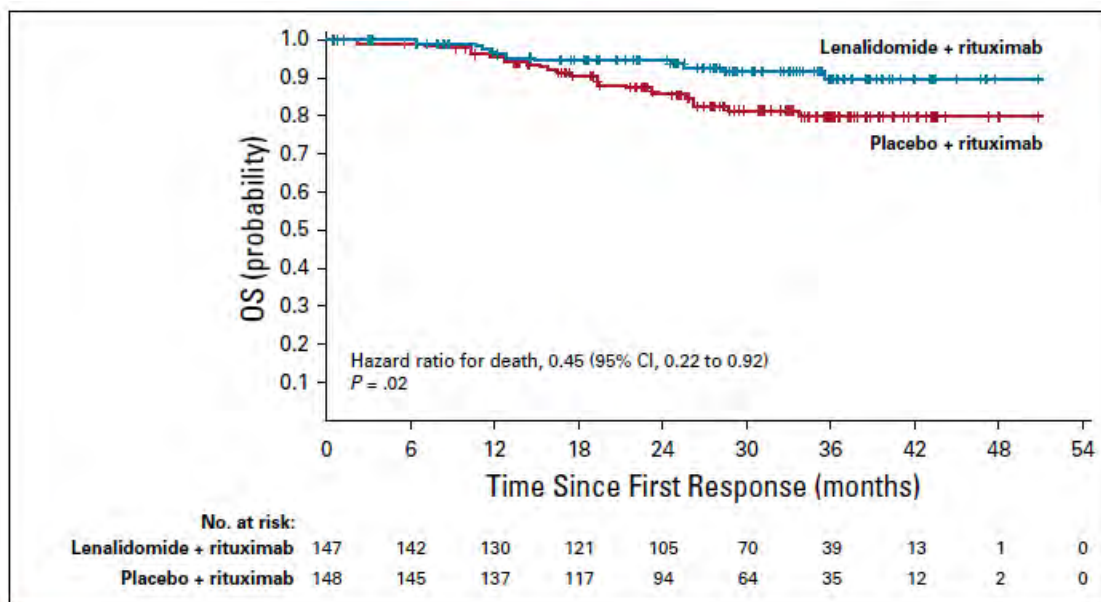


FIG A7. Overall survival (OS) in patients with follicular lymphoma in the intention-to-treat population.

Rysunek 1. Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów z chłoniakiem grudkowym w populacji intention-to-treat

Bezpieczeństwo

Populacja poddana ocenie bezpieczeństwa obejmowała 176 pacjentów, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem i 180 pacjentów, którzy otrzymali placebo plus rytuksymab. 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. Najczęstsze zdarzenia niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej. 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).

Tabela 5. Zdarzenie niepożądane stopnia 3-4 występujące u co najmniej 1 pacjenta w obu grupach

	Lenalidomide + Rituximab (N=176) n (%)	Placebo + Rituximab (N=180) n (%)
Neutropenia	88 (50)	23 (13)
Biegunka	5 (3)	0
Zaparcie	0	0
Kaszel	1 (1)	0
Zmęczenie	2 (1)	1 (1)
Gorączka	1 (1)	3 (2)
Leukopenia	12 (7)	3 (2)
Infekcja górnych dróg oddechowych	2 (1)	4 (2)
Niedokrwistość	8 (5)	1 (1)
Ból głowy	1 (1)	0
Reakcja w miejscu podania	4 (2)	0
Trombocytopenia	4 (2)	2 (1)
Astenia	2 (1)	1 (1)
Obniżony apetyt	2 (1)	0
Skurcze mięśni	1 (1)	1 (1)
Ból w jamie brzusznej	2 (1)	0
Świąd	2 (1)	0
Nudności	0	1 (1)
Duszność	2 (1)	1 (1)
Wysypka	2 (1)	1 (1)
Zaostrzenie objawów nowotworu (ang. tumor flare)	1 (1)	0
Podwyższony poziom ALT	3 (2)	1 (1)
Influenza	1 (1)	0

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 niepożądane, 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 niepożądanym. 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).

Leonard 2015

Skuteczność

W badaniu Leonard 2015 u pacjentów leczonych lenalidomidem w monoterapii odpowiedź ogólną (OR) raportowano u 24 (53%, w tym odpowiedź całkowita [CR] u 20%) pacjentów oraz w grupie LEN+RTX u 35 (76%, w tym CR u 39%) pacjentów. OR był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu LEN+RTX w porównaniu do ramienia monoterapii lenalidomidem (p=0,029). Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 6. Odpowiedź na leczenie w badaniu Leonard 2015

Punkt końcowy	LEN (N=45)	LEN+RTX (N=46)
Odpowiedź ogólna, n (%) [95% CI]	24 (53,3) [37,9-68,3]	35 (76,1) [61,2-87,4]
Odpowiedź całkowita, n (%) [95% CI]	9 (20) [9,6-34,6]	18 (39,1) [25,1-54,6]
Odsetek odpowiedzi częściowej, %	33,3	37,0
Mediana TTP, lata	1,1	2,0
2-let TTP, %	27	52

Skróty: LEN – grupa lenalidomidu, LEN+RTX – grupa lenalidomid+ rytuksymab, TTP – czas do progresji (ang. time to progression)

Mediana czasu do progresji (TTP) wyniosła 1,1 roku oraz 2 lata odpowiednio w grupach monoterapii lenalidomidem oraz LEN+RTX (p=0,002, rysunek poniżej).

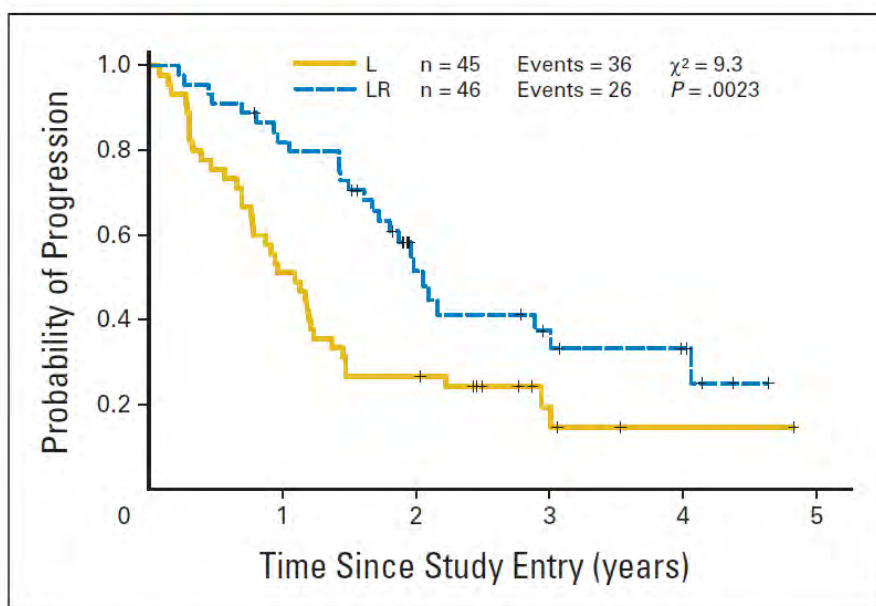


Fig 2. Kaplan-Meier curve for time to progression by treatment arm (arm B = lenalidomide [L], arm C = lenalidomide and rituximab [LR]).

Rysunek 2. Krzywa Kaplan-Meier’a prawdopodobieństwa progresji w czasie (Leonard 2015)

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, rysunek poniżej).

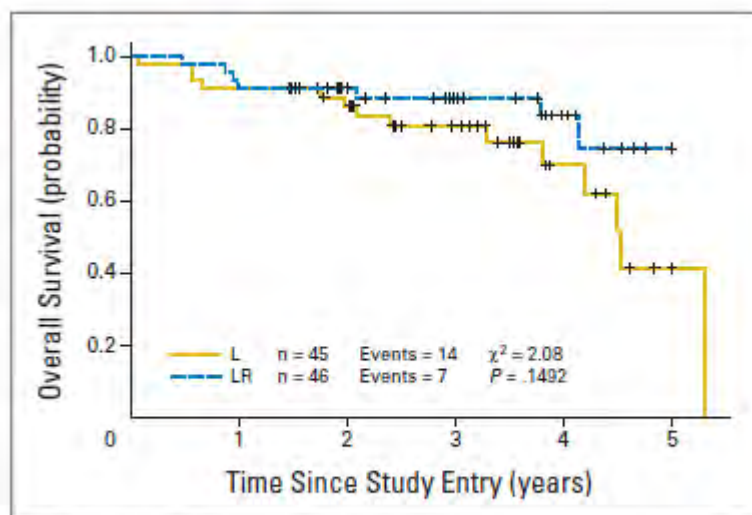


Fig 3. Kaplan-Meier curves for overall survival by treatment arm (arm B = lenalidomide [L], arm C = lenalidomide and rituximab [LR]).

Rysunek 3. Krzywa Kaplan-Meier’a przeżycia całkowitego (OS) (Leonard 2015)

Bezpieczeństwo

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), 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.

Tabela 7. Hematologiczne AEs w stopniu 3-4 które wystąpiły u >1 pacjenta (Leonard 2015)

Zdarzenie niepożądane	LEN (N=45), %		LEN+RTX (N=46), %	
	Stopnia 3	Stopnia 4	Stopnia 3	Stopnia 4
Limfopenia	1	0	3	0
Neutropenia	16	0	16	4
Trombocytopenia	0	0	4	0
Zmęczenie	9	0	11	2
Wysypka	2	2	4	0
AST	4	0	0	0
Infekcja (z neutropenią)	4	0	2	0
Zakrzepica	9	7	2	2

Skróty: LEN – grupa lenalidomidu, LEN+RTX – grupa lenalidomid+ rytuksymab,

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.

Autorzy badania CALGB 50401 nie wskazali żadnych ograniczeń.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Revlimid w skojarzeniu z rytuksymabem stosowanych w leczeniu chłoniaka grudkowego w dowolnym stopniu należą: Zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcja typu „*tumour 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^{^,◇}

◇ Zdarzenia niepożądane zgłoszone jako ciężkie w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

+ Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku.

* Termin „wysypka” obejmuje następujące terminy preferowane (PT): wysypka i wysypka plamisto-grudkowa.

** Termin „leukopenia” obejmuje następujące terminy preferowane (PT): leukopenia i zmniejszenie liczby białych krwinek.

*** Termin „limfopenia” obejmuje następujące terminy preferowane (PT): limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów.

4. 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.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 10.08.2020 przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: PTOK <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>,
- ogólnoeuropejskie: ESMO www.esmo.org
- amerykańskie: NCCN www.nccn.org.

Do opracowania włączono polskie wytyczne PTOK 2020, europejskie ESMO 2016, oraz amerykańskie NCCN 2020. Dokumenty NCCN 2020 oraz 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 grudekowego. Wytyczne ESMO z roku 2016 wymieniają lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymab wśród terapii innowacyjnych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2020 (USA)</p>	<p>Sugerowane schematy leczenia w drugiej lub kolejnej linii chłoniaku grudekowym</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy preferowane (kolejność alfabetyczna): <ul style="list-style-type: none"> ○ bendamustyna + rytuksymab lub obintuzumab ○ CHOP + rytuksymab lub obintuzumab ○ CVP + rytuksymab lub obintuzumab ○ lenalidomid + rytuksymab • pozostałe rekomendowane schematy <ul style="list-style-type: none"> ○ ibrytumomab tiuksetan ○ lenalidomid (jeśli pacjent nie kwalifikuje się do leczenia przeciwciałami anti-CD20) ○ lenalidomid + obintuzumab ○ obintuzumab ○ inh bityry PI3K (oporność/nawrót po 2 wcześniejszych terapiach): duvelisib, copanlisib, idelalisib ○ rytuksymab ○ tazemetostat: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obecność mutacji EZH2 w opornej/nawrotowej chorobie po 2 wcześniejszych terapiach ▪ EZH2 dzikiego typu (bez mutacji) w opornej/nawrotowej chorobie u pacjentów, którzy nie mają satysfakcjonującej alternatywnej opcji terapii ○ Schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL bez względu na możliwość przeszczepu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ z intencją wykonania transplantacji: <ul style="list-style-type: none"> preferowane: DHAP ± rytuksymab (deksametazon, cisplatyna, cytarabina) ± rytuksymab; DHAX ± rytuksymab (deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna); GDP ± rytuksymab (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna ± rytuksymab); ICE ± rytuksymab (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) pozostałe: ESHAP ± rytuksymab (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna); GemOx ± rytuksymab (gemcytabina, oksaliplatyna); MINE ± rytuksymab (mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd) ▪ pacjenci nie będący kandydatami do przeszczepu: <ul style="list-style-type: none"> - preferowane: GemOx ± rytuksymab; polatuzumab vedotin ± bendamustyna ± rytuksymab (po co najmniej 2 wcześniejszych terapiach); - pozostałe: CEPP ± rytuksymab (cyklofosfamid, etopozyd, prednizonu, prokarbazyna); CEOP ± rytuksymab (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon); DA-EPOCH ± rytuksymab; GDP ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna ± rytuksymab); gemcytabina, winolerybina GDP ± rytuksymab (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna ± rytuksymab) (kat. 3); rytuksymab - przydatne w szczególnych przypadkach:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje											
	<p>brentuksymabu vedotin (choroba CD30+); bendamustyna ± rytuksymab (kat. 2B); ibrutyn b (nonGCB DLBCL); lenalidomid ± rytuksymab (non-GCB DLBCL)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia Anty-CD19 CAR T-cell <p>Poziom dowodów i siła zaleceń: Wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej. 2A: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji 2B: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3: w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>											
<p>PTOK 2020 (Polska)</p>	<p>Schematy terapii rekomendowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego (na podstawie wytycznych NCCN z 2019 roku)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunochemioterapia jak w 1. linii leczenia oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m² co 3 mies., przez 2 lata • Bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem w dawce 1000 mg/m² co 2 mies. x 12 • R-B • Lenalidomid ± rytuksymab • RIT • Idelalizyb (oporność na rytuksymab i leki alkilujące) • Copanlisib, duvelisib (nawrót/ oporność po 2 wcześniejszych liniach leczenia) • Schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL [patrz wytyczne NCCN] <p>Leczenie konsolidujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • auto-HSCT • allo-HSCT (wybrani chorzy) <p>Poziom dowodów i siła zaleceń: nie wskazano dla opisywanych.</p>											
<p>ESMO 2016 (Europa)</p>	<p>Wytyczne postępowania w nowo zdiagnozowanym i nawrotowym chłoniaku grudkowym Dokument opisuje wśród innowacyjnych podejść stosowanie lenalidomidu z rytuksymabem, dodatkowych inhibitorów ścieżek sygnałowych komórek B (udowodniona aktywność w badaniach II fazy, do tej pory nie potwierdzona w randomizowanych badaniach III fazy).</p> <table border="1" data-bbox="408 1263 1445 1960"> <thead> <tr> <th data-bbox="408 1263 587 1323">Duża masa guza</th> <th data-bbox="590 1263 1058 1323">Stopień III/IV (<65 rż. - wiek biologiczny)</th> <th data-bbox="1061 1263 1445 1323">Stopień III/IV (>65 rż. - wiek biologiczny)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 1328 587 1570">Nawrót/ progresja</td> <td data-bbox="590 1328 1058 1570"> W zależności od leczenia w I-linii i czasu trwania remisji: <ul style="list-style-type: none"> • chemoimmunoterapia + rytuksymab podtrzymująco (co 3 mies, do 2 lat) • alternatywnie radioimmunoterapia • we wczesnym nawrocie, rozważenie konsolidacji w dużych dawkach + autoHSCT </td> <td data-bbox="1061 1328 1445 1570"> W zależności od leczenia w I-linii i czasu trwania remisji: <ul style="list-style-type: none"> • chemoimmunoterapia (np. BR, R-CHOP, R-CVP) +/- rytuksymab podtrzymująco (co 3 mies, do 2 lat) • alternatywnie radioimmunoterapia </td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1574 587 1960">Późniejszy nawrót/ progresja</td> <td data-bbox="590 1574 1058 1960"> W zależności od wcześniejszych linii leczenia i czasu trwania remisji: <ul style="list-style-type: none"> • chemoimmunoterapia (długa wcześniejsza remisja) + rytuksymab podtrzymująco (jeśli nie podawany wcześniej) • we wczesnym nawrocie, rozważenie konsolidacji w dużych dawkach + autoHSCT • radioimmunoterapia lub monoterapia rytuksymabem • idelalizyb (podwójne odporne przypadki) • w wybranych przypadkach rozważenie alloHSCT </td> <td data-bbox="1061 1574 1445 1960"> W zależności od wcześniejszych linii leczenia i czasu trwania remisji: <ul style="list-style-type: none"> • chemoimmunoterapia (długa wcześniejsza remisja) + rytuksymab podtrzymująco (jeśli nie podawany wcześniej) • radioimmunoterapia lub monoterapia rytuksymabem • idelalizyb (podwójne odporne przypadki) </td> </tr> </tbody> </table>			Duża masa guza	Stopień III/IV (<65 rż. - wiek biologiczny)	Stopień III/IV (>65 rż. - wiek biologiczny)	Nawrót/ progresja	W zależności od leczenia w I-linii i czasu trwania remisji: <ul style="list-style-type: none"> • chemoimmunoterapia + rytuksymab podtrzymująco (co 3 mies, do 2 lat) • alternatywnie radioimmunoterapia • we wczesnym nawrocie, rozważenie konsolidacji w dużych dawkach + autoHSCT 	W zależności od leczenia w I-linii i czasu trwania remisji: <ul style="list-style-type: none"> • chemoimmunoterapia (np. BR, R-CHOP, R-CVP) +/- rytuksymab podtrzymująco (co 3 mies, do 2 lat) • alternatywnie radioimmunoterapia 	Późniejszy nawrót/ progresja	W zależności od wcześniejszych linii leczenia i czasu trwania remisji: <ul style="list-style-type: none"> • chemoimmunoterapia (długa wcześniejsza remisja) + rytuksymab podtrzymująco (jeśli nie podawany wcześniej) • we wczesnym nawrocie, rozważenie konsolidacji w dużych dawkach + autoHSCT • radioimmunoterapia lub monoterapia rytuksymabem • idelalizyb (podwójne odporne przypadki) • w wybranych przypadkach rozważenie alloHSCT 	W zależności od wcześniejszych linii leczenia i czasu trwania remisji: <ul style="list-style-type: none"> • chemoimmunoterapia (długa wcześniejsza remisja) + rytuksymab podtrzymująco (jeśli nie podawany wcześniej) • radioimmunoterapia lub monoterapia rytuksymabem • idelalizyb (podwójne odporne przypadki)
Duża masa guza	Stopień III/IV (<65 rż. - wiek biologiczny)	Stopień III/IV (>65 rż. - wiek biologiczny)										
Nawrót/ progresja	W zależności od leczenia w I-linii i czasu trwania remisji: <ul style="list-style-type: none"> • chemoimmunoterapia + rytuksymab podtrzymująco (co 3 mies, do 2 lat) • alternatywnie radioimmunoterapia • we wczesnym nawrocie, rozważenie konsolidacji w dużych dawkach + autoHSCT 	W zależności od leczenia w I-linii i czasu trwania remisji: <ul style="list-style-type: none"> • chemoimmunoterapia (np. BR, R-CHOP, R-CVP) +/- rytuksymab podtrzymująco (co 3 mies, do 2 lat) • alternatywnie radioimmunoterapia 										
Późniejszy nawrót/ progresja	W zależności od wcześniejszych linii leczenia i czasu trwania remisji: <ul style="list-style-type: none"> • chemoimmunoterapia (długa wcześniejsza remisja) + rytuksymab podtrzymująco (jeśli nie podawany wcześniej) • we wczesnym nawrocie, rozważenie konsolidacji w dużych dawkach + autoHSCT • radioimmunoterapia lub monoterapia rytuksymabem • idelalizyb (podwójne odporne przypadki) • w wybranych przypadkach rozważenie alloHSCT 	W zależności od wcześniejszych linii leczenia i czasu trwania remisji: <ul style="list-style-type: none"> • chemoimmunoterapia (długa wcześniejsza remisja) + rytuksymab podtrzymująco (jeśli nie podawany wcześniej) • radioimmunoterapia lub monoterapia rytuksymabem • idelalizyb (podwójne odporne przypadki) 										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	Niska masa guza	Stopień I/II	Stopień III/IV
	Nawrót/ progresja	<ul style="list-style-type: none"> • obserwacja (ang. <i>watch and wait</i>) • monoterapia rytuksymabem • w wybranych przypadkach, radioterapia paliatywna 	<ul style="list-style-type: none"> • obserwacja (ang. <i>watch and wait</i>) • chemioimmunoterapia • w wybranych przypadkach monoterapia rytuksymabem
	Późniejszy nawrót/ progresja	<ul style="list-style-type: none"> • obserwacja (ang. <i>watch and wait</i>) • monoterapia rytuksymabem • w wybranych przypadkach, radioterapia paliatywna 	<ul style="list-style-type: none"> • obserwacja (ang. <i>watch and wait</i>) • monoterapia rytuksymabem • chemioimmunoterapia (długa wcześniejsza remisja) • idelalizyb (podwójne oporne przypadki)
<p>Połączenie bortezomibu z rytuksymabem wykazało jedynie małe korzyści w porównaniu z monoterapią przeciwciałem (ID)</p> <p>Wytyczne wskazują, że radioimmunoterapia (⁹⁰Y-ibritumomab tiuksetan) może stanowić efektywne podejście terapeutyczne u osób starszych, z współistniejącymi chorobami, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii. (IVB)</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> I – dowody z co najmniej 1 dużego badania RCT o wysokiej jakości lub metaanaliza z badań RCT IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania typu „case-control”</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> B – ogólnie zalecane, dowody o wysokiej lub umiarkowanej jakości, skuteczność interwencji z ograniczoną korzyścią kliniczną D - generalnie nie zalecane, dowody o umiarkowanej jakości przeciwko skuteczności interwencji lub negatywnym skutkom,</p>			
<p>Skróty: allo-HSCT (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) - przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; auto-HSCT (autologous hematopoietic stem cell transplantation) - przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; DLBCL (diffuse large B-cell lymphoma) - chłoniak rozlany z dużych komórek B; ESMO - European Society for Medical Oncology; NCCN - National Comprehensive Cancer Network; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej R-B - rytuksymab i bendamustyna; RIT - radioimmunoterapia</p>			

Na podstawie informacji podanych w zleceniu MZ oraz dodatkowo otrzymanej opinii Konsultanta opiniującego wnioski u pacjenta którego on dotyczy, wykorzystano wcześniej większość innych proponowanych w wytycznych schematów leczenia, tj. R-CVP, CHOP, rytuksymab (podtrzymująco), inhibitor kinazy IP3 (w ramach badania klinicznego), ESHAP z konsolidacją autoPBSCT, R-B. Biorąc pod uwagę powyższe informacje i wykluczając schematy leczenia oraz grupy leków (idelalizyb, copanlisib, duvelisib należą do grupy inhibitorów IP3), które pacjent wcześniej otrzymywał, według odnalezionych wytycznych klinicznych, jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: radioimmunoterapię/ibrytumomab tiuksetan (wszystkie trzy dokumenty) oraz tazemetostat (wytyczne NCCN 2020).

Tazemetostat jest zarejestrowany przez EMA od 2018 roku jako lek sierocy w kilku wskazaniach, między innymi w leczeniu chłoniaka grudkowego (źródło: EMA 2018). Warto jednak zauważyć, że w wytycznych NCCN w źródłach dotyczących zastosowania tazemetostatu podano jedynie publikację będącą abstraktem z badania II fazy (badanie niezakończone), i jest prawdopodobnie lekiem o ograniczonej dostępności, wykluczono ten lek z potencjalnych technologii alternatywnych.

Ibrytumomab tiuksetan (produkt leczniczy Zevalin) wskazany jest między innymi w „leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka niezziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.” Aktualnie żaden produkt leczniczy zawierający ibrytumomab tiuksetan nie jest refundowany w Polsce.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne oraz dostępne informacje o historii leczenia pacjenta można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną będzie zastosowanie **ibrytumomabu tiuksetanu**.

Poniżej zamieszczono informację o efektywności klinicznej substancji ibrytumomab tiuksetan w chłoniaku grudkowym zaczerpniętą z ChPL Zevalin.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Zevalin poddano ocenie w dwóch wielośrodkowych badaniach klinicznych z udziałem ogółem 197 pacjentów. Schemat leczenia obejmował podanie produktu Zevalin w dwóch etapach. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zmienionego schematu leczenia produktem Zevalin polegającego na zastosowaniu mniejszej dawki ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] została ściślej określona w trzecim badaniu z udziałem 30 pacjentów z łagodną małopłytkowością (liczba płytek krwi: 100 000 do 149 000/mm³).

Badanie 1 to jednoramienne badanie kliniczne, obejmujące 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) był krótszy niż 6 miesięcy. Pierwszorzędownym celem badania była ocena całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) (*International Workshop Response Criteria* – IWRC). Drugorzędownym celem była ocena skuteczności obejmująca czas do progresji choroby (TTP) oraz czas trwania odpowiedzi (DR). 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. Tabela podsumowuje dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu.

Badanie 2 to randomizowane, kontrolowane, wielośrodkowe badanie, 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 nieziarniczym 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. Pierwszorzędownym celem badania była ocena całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) przy użyciu kryteriów IWRC (patrz tabela). Całkowity odsetek odpowiedzi był znacznie wyższy (80% wobec 56%, p = 0,002) u pacjentów, u których zastosowano schemat leczenia produktem Zevalin. Drugorzędowne cele badania (czas trwania odpowiedzi i czas do progresji) nie różniły się istotnie między dwoma ramionami leczenia.

Tabela 9. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności u pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym o niskim stopniu złośliwości lub grudkowym lub transformującym z komórek B (ChPL Zevalin, Tabela 2)

	Badanie 1		Badanie 2	
	Leczenie produktem Zevalin N = 54	Leczenie produktem Zevalin N = 73	Rytuksymab N = 70	
Całkowity odsetek odpowiedzi (%)	74	80	56	
Odsetek całkowitej remisji (CR) (%)	15	30	16	
Odsetek CRu ² (%)	0	4	4	
Mediana DR ^{3,4} (miesiące) [Zakres ⁵]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]	
Mediana TTP ^{3,6} (miesiące) [Zakres ⁵]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]	

1 IWRC: Kryteria odpowiedzi w/g IWRC (ang. International Workshop Response Criteria)
2 CRu: Niepotwierdzona całkowita remisja
3 Wartość szacunkowa dla obserwowanego zakresu.
4 Czas trwania odpowiedzi: czas między początkiem odpowiedzi a progresją choroby.
5 „+” wskazuje utrzymującą się odpowiedź.
6 Czas do progresji choroby: czas od pierwszego wlewu do progresji choroby.

Badanie 3 to jednoramienne badanie, 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 wyłączoneo 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 wiązka 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.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 10. Ceny i koszty produktu leczniczego Revlimid

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A
według obwieszczenia MZ z 18.02.2020 r.	14 990,81 ^B	89 944,86 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: ██████████ (netto) / ██████████ (brutto). Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest ibrytumomab tiuksetanu (produkt leczniczy Zevalin). Na stronie Medycyny Praktycznej³ nie zamieszczono ceny preparatu Zevalin, w związku z czym nie było możliwe oszacowanie kosztów terapii komparatorem.

³ <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/58160,Zevalin-zestaw-do-sporzadzania-preparatu-radiofarmaceutycznego-do-infuzji> [dostęp: 13.08.2020]

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

CALGB 50401 (Alliance)	Leonard JP, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance) J Clin Oncol 2015; 33:3635-40
AUGMENT	Leonard JP et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma J Clin Oncol 2019; 37:1188-1199.

Rekomendacje kliniczne

ESMO 2016	Dreyling M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016, 27(supplement 5): v83-v90. (https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/follicular-lymphoma , dostęp: 10.08.2020)
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-Cell Lymphomas. Version 3.2020 – August 4, 2020 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf , dostęp: 10.08.2020)
PTOK 2020	Lech-Marańda Ewa. „2.11. Chłoniak grudkowy”. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. (Aktualizacja w dniu 26.05.2020) (http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_200_520.pdf , dostęp: 10.08.2020)

Pozostałe publikacje

ChPL Zevalin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zevalin (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 09.03.2020)
ChPL Revlimid	Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 10.06.2020)
EMA 2018	https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2005-public-summary-opinion-orphan-designation-tazemetostat-treatment-follicular-lymphoma_en.pdf , dostęp: 13.08.2020

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 06.08.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#27	Search: #22 and #23 and #24 and #26	62
#26	Search: recurrent or relapsed or refractory or advanced or progress* or previously or prior	4,285,362
#24	Search: #17 or #21	67,156
#23	Search: #15 or #16	23,865
#22	Search: #13 or #14	4,665
#21	Search: follicular[Title/Abstract]	65,702
#17	Search: "lymphoma, follicular"[MeSH Terms]	5,960
#16	Search: "rituximab"[MeSH Terms]	14,678
#15	Search: rituximab[Title/Abstract]	20,881
#14	Search: "lenalidomide"[MeSH Terms]	2,658
#13	Search: lenalidomide[Title/Abstract]	4,259