



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Revlimid (lenalidomid)**  
**we wskazaniu:**  
**chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8)**

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.106.2020

Data ukończenia: 3 września 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 przedsiębiorców (Celgene Europe B.V).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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:** osoba fizyczna

**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:** osoba fizyczna.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	Działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>allo-HSCT</b>	Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku kostnego (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
<b>ASCT</b>	Autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation)
<b>auto-HSCT</b>	Autogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku kostnego (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (confidence interval)
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>HR</b>	Iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LEN</b>	Lenalidomid
<b>MCL</b>	Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma)
<b>MD</b>	Różnica średnich (mean difference)
<b>MIPI</b>	Międzynarodowy wskaźnik Prognostyczny dla chłoniaka z komórek Płaszczka (ang. Mantle cell lymphoma International Prognostic Index)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NHL</b>	Chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodgkin lymphomas)
<b>OR</b>	Iloraz szans (odds ratio)
<b>ORR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>R-CHOP</b>	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę i prednizon
<b>R-COP</b>	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę i prednizon
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	Ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SD</b>	Stabilna choroba (ang. stable disease)

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>11</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	13
3.2. Dodatkowe informacje.....	25
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>26</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>27</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>30</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>31</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>32</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>33</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	33

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde 25 mg we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- przebieg leczenia:
  - rozpoznanie chłoniak z komórek płaszczka w 2008 r., stadium IVB, leczenie 1 cykl FC, następnie 8 cykli R-CHOP, megachemioterapia BEAM wspomaganą autoPBSCT jako terapię konsolidującą.
  - 2012 r. wznowa choroby, leczenie 3 cykle RB i w ramach badania klinicznego 35 cykli Torisel
  - 2015 r. progresja choroby, leczenie ibrutynibem do 2019 r.
  - 2019 r. wznowa choroby, leczenie 15 cykli ublituximabu + TGR1202 (w ramach badania klinicznego)
  - 05.2020 r. progresja choroby, kwalifikacja do leczenia przeciwciałem bispecyficznym w ramach programu klinicznego R1979-ONC-1625, ze względu na silną toksyczność polekową odstąpiono od dalszego leczenia.
- obecnie pacjent nie stosuje leków wchodzących w istotne interakcje z lenalidomidem, jest w stanie ogólnym dość dobrym, stopień zaawansowania choroby IVB (limfadenopatia, zajęcie śledziony, tkanki podskórnej, naciek szpiku i wtórnie krwi obwodowej).

## Problem zdrowotny

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarnicznych (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępowaniem okresy remisji stają się coraz krótsze. Mediana przeżycia całkowitego wynosi ok. 5-6 lat (w zeszłej dekadzie ok. 3 lat).

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rokowanie zależy w znacznej mierze od oceny stanu sprawności pacjenta (np. według WHO/ECOG).

Mediana przeżycia dla wszystkich MCL zawiera się w przedziale 3-7 lat; w przypadku typu indolentnego wzrasta do 5-12 lat.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

Badania II fazy – MCL-001, MCL-002, NHL-003, Eve 2012, Witzig 2017

Badanie MCL-001/EMERGE. W badaniu MCL-001/EMERGE mediana przeżycia wolnego od progresji PFS wynosiła 4,0 mies. [3,6-5,6], zaś mediana przeżycia całkowitego OS 19,0 mies. [12,5-23,9]. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 5,4 mies. [3,7-7,5]. 28% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie, z czego większość stanowiła odpowiedź częściowa (20%). Niemal wszyscy pacjenci (99%) doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, z czego 66% stanowiły zdarzenie  $\geq 3$  stopnia.

Badanie MCL-002/SPRINT. W badaniu MCL-002 (SPRINT) wykazano, że stosowanie LEN związane było z istotnie statystycznym dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (ocena niezależnej komisji: mediana PFS 8,7 miesiąca vs 5,2 miesiąca, HR=0,61 [95%CI: 0,44; 0,84], p=0,004; ocena badaczy: mediana PFS 8,6 miesiąca vs 5,4 miesiąca). W przypadku oceny badacza mediana PFS dla przedłużonej fazy 41,3 mies. wynosiła 8,6 miesięcy w ramieniu LEN oraz 5,4 mies. w ramieniu „wybór lekarza” (HR=0,65 [95%CI: 0,47; 0,84], p=0,006). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego między grupą leczoną LEN, a grupą stosującą leki z wyboru badacza - dla okresu obserwacji 41,3 miesięcy mediana OS wynosiła 27,7 miesięcy w ramieniu LEN oraz 21,1 miesięcy w grupie „wybór lekarza”. W przypadku oceny jakości życia chorych wykazano, iż stosowanie LEN wiązało się z

uzyskaniem  $\geq 10\%$  poprawy u istotnie statystycznie większego odsetka badanych w dwóch domenach: funkcje fizyczne: 24% w grupie LEN vs 8% w grupie „wybór lekarza”,  $p=0,003$  oraz ból: 29% w grupie LEN vs 18% w grupie „wybór lekarza”  $p=0,047$ . Zdarzenia niepożądane ogółem występowały znamienne statystycznie częściej wśród chorych stosujących LEN (84%) w porównaniu do ramienia „wybór lekarza” (60%) (OR=3,42 [1,87; 6,25];  $p<0,0001$ ).

W badaniu MCL-002 zdarzenia niepożądane ogółem występowały znamienne statystycznie częściej wśród chorych stosujących LEN (84%) w porównaniu do ramienia „wybór lekarza” (60%) (OR=3,42 [1,87; 6,25];  $p<0,0001$ ). Analiza poszczególnych zdarzeń wykazała istotnie statystyczną większą częstość występowania zmęczenia (OR=4,86 [1,66; 14,24]  $p=0,004$ ), zaparcie (OR=3,14 [1,17; 8,47]  $p=0,02$ ) oraz zapalenia nosogardła (OR=2,75 [1,01; 7,46]  $p=0,047$ ) w grupie LEN względem grupy „wybór lekarza”. Wszystkie te zdarzenia były 1-2 stopnia. Dla zdarzeń o stopniu równym lub wyższym 3 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia w grupie LEN należały: neutropenia (44%), trombocytopenia (18%), leukopenia (8%) oraz anemia (8%).

Badanie NHL-003. W subpopulacji z MCL badania NHL-003 mediana PFS wynosiła 8,8 mies. [5,5-23,0]. 35% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie, z czego większość stanowiła odpowiedź częściowa (23%). U większości chorych 51/57 (90%) wystąpiły zdarzenia niepożądane, z czego 58% stanowiły zdarzenie  $\geq 3$  stopnia, 23% były ciężkimi zdarzeniami.

Badanie Eve 2012. Mediana PFS i OS populacji intent-to-treat ( $n = 26$ ) wynosiła odpowiednio 3,9 miesiące (95% CI 0,0–11,1) i 10,0 miesiące (95% CI 0,0–22,7). Jedenastu pacjentów otrzymało co najmniej jeden cykl terapii podtrzymującej. Po medianie obserwacji wynoszącej 23,3 miesiące mediana PFS i OS w kohorcie podtrzymującej wyniosła 14,6 miesiące (95% CI 7,3–21,9) i nie została osiągnięta w odniesieniu do OS. Trzech pacjentów, którzy odpowiedzieli na dawkę 25 mg lenalidomidu z PR ( $n = 2$ ) lub SD ( $n = 1$ ), nie otrzymało leczenia podtrzymującego z powodu krótkiego czasu trwania odpowiedzi (tj. progresji choroby w okresie dawkowania 25 mg) lub allogenicznego przeszczepu. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3–4 były neutropenia, trombocytopenia i zakażenie występujące odpowiednio u 16 (62%), 11 (42%) i 11 (42%) pacjentów. U pięciu pacjentów wystąpiło sześć epizodów posocznicy neutropenicznej 3–4 stopnia, z których jeden uzyskał stopień 5 (zakażenie *Pneumocystis jiroveci*).

Badanie Witzig 2017. W badaniu analizowano wyniki 206 pacjentów, którzy brali udział w następujących badaniach: NHL-002, NHL-003 i MCL-001. Pacjenci z badań NHL-002 i NHL-003 otrzymali medianę 3 wcześniejszych schematów leczenia (zakres 1–13). Pacjenci z badania MCL-001 otrzymali medianę 4 wcześniejszych terapii (zakres 2–10), przy czym 78% otrzymało wcześniej  $\geq 3$  schematy leczenia. Łącznie z 206 analizowanych pacjentów z MCL leczonych lenalidomidem 11% uzyskało CR / CRu, 22% PR, łącznie ORR uzyskało 33% pacjentów. Stabilizację choroby osiągnęło 32% pacjentów. Ogólna mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 4,5 i 21,5 miesiąca. Mediana czasu obserwacji dla NHL-002, NHL-003 i MCL-001 wyniosła odpowiednio 13,2, 12,1 i 5,8 miesiąca dla PFS i 6,8, 7,6 i 52,2 miesiąca dla OS. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia związanymi z toksycznością były: mielosupresja, neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość. Wystąpiły one odpowiednio u 42%, 28% i 11% pacjentów.

#### Badania dot. efektywności praktycznej - Stefoni 2018

W retrospektywnym badaniu Stefoni 2018 mediana przeżycia wolnego od progresji PFS (w subpopulacjach najbardziej zbliżonych do wnioskowanej populacji) wynosiła 12,1 miesiące. Odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosił 36,5%. Mediana OS wśród grupy stosującej LEN w monoterapii wynosiła 31,4 mies. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: neutropenia, trombocytopenia oraz toksyczność żołądkowo-jelitowa.

#### **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**

Biorąc pod uwagę art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, w którym wskazano, że 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 oraz odnalezione wytyczne kliniczne uznano, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

#### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: ██████████ PLN brutto.

**Wpływu 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. Natomiast, koszt ocenianej technologii lekowej, wynikający ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w ramach konkurencyjności cenowej.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 26.08.2020 r., znak PLD.4530.2496.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 26.08.2020 r.), 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 25 mg we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- *przebieg leczenia:*
  - *rozpoznanie chłoniak z komórek płaszczka w 2008 r., stadium IVB, leczenie 1 cykl FC, następnie 8 cykli R-CHOP, megachemioterapia BEAM wspomaganą autoPBSCT jako terapię konsolidującą.*
  - *2012 r. wznowa choroby, leczenie 3 cykle RB i w ramach badania klinicznego 35 cykli Torisel*
  - *2015 r. progresja choroby, leczenie ibrutynibem do 2019 r.*
  - *2019 r. wznowa choroby, leczenie 15 cykli ublituximabu + TGR1202 (w ramach badania klinicznego)*
  - *05.2020 r. progresja choroby, kwalifikacja do leczenia przeciwciałem bispecyficznym w ramach programu klinicznego R1979-ONC-1625, ze względu na silną toksyczność polekową odstąpiono od dalszego leczenia.*
- *obecnie pacjent nie stosuje leków wchodzących w istotne interakcje z lenalidomidem, jest w stanie ogólnym dość dobrym, stopień zaawansowania choroby IVB (limfadenopatia, zajęcie śledziony, tkanki podskórnej, naciek szpiku i wtórnie krwi obwodowej).*

W swojej opinii (z dnia 06.08.2020 r.) na temat wniosku dotyczącego niniejszego zlecenia prof. dr hab. Lidia Usnarska-Zubkiewicz (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii) wskazała, iż „*opiniuje pozytywnie złożony wniosek*”.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. produkt leczniczy Revlimid (lenalidomid) jest aktualnie finansowany w ramach programów lekowych: B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)” oraz B.84 „Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytotogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (D46)”.

W 2019 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane, w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”. Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne SRP 56/2019, natomiast Prezes Agencji za niezasadne RPA 54/2019.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### Klasyfikacja C83.8 - Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych

##### Definicja

**Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL)** to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępowaniem okresy remisji stają się coraz krótsze. Mediana przeżycia całkowitego wynosi ok. 5-6 lat (w zeszłej dekadzie ok. 3 lat).

Aktualnie rozpoznaje się dwa typy MCL o różnym przebiegu, co odzwierciedla ich odmienną patogenezę. Postać klasyczna MCL charakteryzuje się brakiem lub nieznaczoną mutacją genu IGHV oraz zajęciem węzłów chłonnych i innych narządów pozawęzłowych. Ten typ MCL może przekształcić się w agresywne postaci blastoidną lub pleomorficzną. Z kolei postać MCL, która odznacza się mutacją w obrębie genu IGVH i zajęciem krwi obwodowej, śledziony, szpiku bądź innych narządów pozawęzłowych, bez zajęcia węzłów chłonnych (ang. leukemic nonnodal



MCL) ma charakter indolentny i przebiega zwykle łagodniej, choć również może przekształcić się w formę agresywną. Typ indolentny stanowi ok. 15% rozpoznań wśród wszystkich MCL, a przeżycie pacjentów wynosi zwykle od 5 do 12 lat. Dodatkowo, wyróżnia się również przedinwazyjną postać MCL (ang. in situ mantle cell neoplasia; ISMCN), odznaczającą się niewielkim ryzykiem klinicznym: powolnym przebiegiem oraz niskim ryzykiem proliferacji.

Źródło: AWA Revlimid 2019

### Epidemiologia

Chłoniak z komórek płaszczka stanowi około 6-9% (są źródła, które podają szerszy przedział: 5-10%) wszystkich chłoniaków nieziarniczych w krajach Europy Zachodniej. Według różnych źródeł, roczna zapadalność na MCL wynosi 1-2/100 000 do 2-3/100 000 i ma tendencję wzrostową. MCL obserwuje się najczęściej wśród osób w średnim i starszym wieku; mediana w chwili rozpoznania to 68 lat. Choroba częściej występuje u mężczyzn (stosunek zachorowań M:K=3-4:1).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (2010) udział chłoniaków nieziarniczych w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi ok. 2% u obu płci. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w roku 2015 zarejestrowano 3 301 zachorowania na te nowotwory (ICD-10 C82-C85, C96). Przyjmując, że chłoniak z komórek płaszczka stanowi 5-10% wszystkich chłoniaków nieziarniczych można oszacować, iż spośród wszystkich zachorowań na NHL w roku 2015, 165-330 osób stanowili pacjenci z rozpoznaniem chłoniaka z komórek płaszczka.

Źródło: [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2015.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2015.pdf)

### Rokowanie

Rokowanie zależy w znacznej mierze od oceny stanu sprawności pacjenta (np. według WHO/ECOG), a w mniejszym stopniu od oceny stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), ponieważ w momencie rozpoznania u większości chorych stwierdza się stopień III lub IV. W badaniu Hoster 2008 zaobserwowano, że szczególną wartość dla określenia rokowania mają 4 czynniki: wiek, stopień sprawności, aktywność LDH i liczba leukocytów w  $\mu$ l. Na ich bazie powstało narzędzie do określenia rokowania w MCL: indeks MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), który najdokładniej prognozuje rokowanie w MCL. Przeżycie całkowite chorych na MCL charakteryzuje się dużą zmiennością i jest zależne głównie od kategorii ryzyka według MIPI oraz typu nowotworu. Mediana przeżycia dla wszystkich MCL zawiera się w przedziale 3-7 lat; w przypadku typu indolentnego wzrasta do 5-12 lat.

Źródło: AWA Revlimid 2019

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

Rokowanie zależy w znacznej mierze od oceny stanu sprawności pacjenta (np. według WHO/ECOG).

Mediana przeżycia dla wszystkich MCL zawiera się w przedziale 3-7 lat; w przypadku typu indolentnego wzrasta do 5-12 lat.

## 2.3. Oceniana technologia

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

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Revlimid, Lenalidomid, kapsułki twarde á 25 mg, opakowanie 21 kaps., kod EAN: 05909990086771
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<p>Chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8)</p> <p>Dodatkowe informacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie chłoniak z komórek płaszczka w 2008 r., stadium IVB, leczenie 1 cykl FC, następnie 8 cykli R-CHOP, megachemioterapia BEAM wspomaganą autoPBSCT jako terapię konsolidującą.</li> <li>• 2012 r. wznowa choroby, leczenie 3 cykle RB i w ramach badania klinicznego 35 cykli Torisel</li> <li>• 2015 r. progresja choroby, leczenie ibrutynibem do 2019 r.</li> <li>• 2019 r. wznowa choroby, leczenie 15 cykli ublituximabu + TGR1202 (w ramach badania klinicznego)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>05.2020 progresja choroby, kwalifikacja do leczenia przeciwciałem bispecyficznym w ramach programu klinicznego R1979-ONC-1625, ze względu na silną toksyczność polekową odstąpiono od dalszego leczenia</li></ul>
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	Produkt Revlimid jest przeznaczony do stosowania w: - szpiczaku mnogim - zespołach mielodysplastycznych - chłoniaku z komórek płaszcz* - chłoniaku grudkowym
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	1 kapsułka po 25 mg
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

\* Produkt Revlimid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcz

Oceniane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania lenalidomidu u pacjentów z R/R MCL, wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.08.2020 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)	dorośli chorzy z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (R/R MCL), po przynajmniej 2 liniach wcześniejszego leczenia	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.
Interwencja (I)	lenalidomid stosowany w monoterapii	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy),</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• prospektywne badania obserwacyjne;</li> <li>• badania retrospektywne;</li> <li>• serie i opisy przypadków.</li> </ul> W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: prace pogładowe, listy, przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne w pełnym tekście,</li> <li>• publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim</li> <li>• badania w których uczestniczyło przynajmniej 20 pacjentów z MCL leczonych lenalidomidem w monoterapii.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych,</li> <li>• badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania),</li> <li>• publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

R/R MCL – nawracający lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka

Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do przeglądu włączono następujące badania II fazy dot. populacji pacjentów z MCL:

- **MCL-001/EMERGE** – badanie jednoramienne II fazy, przeprowadzone w populacji pacjentów z MCL, u których wystąpił nawrót choroby po/oporność na leczenie bortezomibem (gdzie ponad połowa pacjentów otrzymywała co najmniej 4 wcześniejsze linie leczenia).
- **MCL-002/SPRINT** – badanie randomizowane II fazy, przeprowadzone wśród pacjentów MCL z opornością na zastosowane leczenie, lub u których doszło do wznowy od jednego do trzech razy.
- **Eve 2012** – badanie jednoramienne II fazy, wieloośrodkowe, otwarte, przeprowadzone wśród pacjentów z opornością lub nawrotem MCL po co najmniej 2 wcześniejszych terapiach.

• **NHL-002** oraz **NHL-003**

W trakcie przeglądu odnaleziono także badania II fazy **NHL-002** oraz **NHL-003**, które obejmowały populację szerszą: pacjentów z agresywną nawrotową lub oporną postacią chłoniaka nieziarnicznego (NHL). W obu w/w badaniach przedstawiano wyniki dla subpopulacji MCL. W badaniu NHL-002 liczba uczestników z R/R MCL wynosiła jedynie 15, w związku z czym odstąpiono od przedstawiania wyników. Natomiast w badaniu NHL-003 subpopulacja z R/R MCL liczyła 57 osób, więc zdecydowano zaprezentować wyniki przedłużonej fazy obserwacji (publikacja Zinzani 2013), o czym szerzej napisano w poniższym rozdziale.

- **Witzig 2017 (follow up badań MCL-001, NHL-002 oraz NHL-003)** – mające na celu dostarczenie informacji na temat długookresowej skuteczności leczenia lenalidomidem u pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w ramach badań: NHL-002, NHL-003 i MCL-001.

Do przeglądu włączono także badania dot. skuteczności praktycznej:

- **Stefoni 2018** – wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, do którego włączano chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (mediana wcześniejszych terapii: 2,5), którzy otrzymali terapię lenalidomidem.

W trakcie przeglądu odnaleziono także badanie obserwacyjne Wang 2017 (MCL-004). Celem badania była ocena efektywności klinicznej lenalidomidu w monoterapii lub w skojarzeniu. Badaną populację stanowili pacjenci z MCL, u których wystąpił nawrót/progresja po zastosowaniu ibrutynibu lub oporność albo nietolerancja na ibrutynib. Do analizy włączono 58 chorych, z czego jedynie 13 pacjentów (22%) stosowało LEN w monoterapii, w związku z czym odstąpiono od przedstawiania wyników.

**Tabela 3. Charakterystyka badań II fazy włączonych do przeglądu**

Badanie	Metodyka	Populacja															
<p><b>MCL-002 / SPRINT</b> <i>Trněný 2016</i> [NCT00875667] <u>Źródło finansowania:</u> Celgene Corporation</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> Międzynarodowe, wieloośrodkowe (67 ośrodków), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana 15,9 [IQR 7,6-31,7] miesięcy (<i>Trněný 2016</i>); przedłużona faza 41,3 miesięcy (<i>Arcaini 2018</i>)</p> <p><b>Interwencja:</b> <u>Grupa badana:</u> lenalidomid (LEN) 25 mg doustnie (PO) raz dziennie przez 21 pierwszych dni (od dnia pierwszego do 21) 28-dniowego cyklu. Pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek otrzymywali niższą dawkę początkową lenalidomidu wynoszącą 10 mg w takim samym harmonogramie.</p> <p><u>Grupa kontrolna</u> wybór lekarza (monoterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– rytuksymab dożylnie 375 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 8, 15, 22, potem raz na 56 dni;</li> <li>– gemcytabina dożylnie 1000 mg/m<sup>2</sup> 1, 8 i 15 w 28-dniowych cyklach;</li> <li>– chlorambucyl w dawce miesięcznej 40 mg/m<sup>2</sup> podzielonej na dni 3-10;</li> <li>– cytarabina dożylnie 1-2 g/m<sup>2</sup> raz lub dwa razy dziennie w dniach 1 i 2 28-dniowego cyklu;</li> <li>– fludarabina dożylnie 25 mg/m<sup>2</sup> lub doustnie 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-5 w 28-dniowych cyklach.</li> </ul> <p>Pacjenci w grupie kontrolnej mieli możliwość zmiany na leczenie lenalidomidem w momencie progresji. Po zmianie leczenia lenalidomid podawano w dawce 25 mg PO raz dziennie od 1 do 21 dnia 28-dniowego cyklu (w przypadku umiarkowanej niewydolności nerek otrzymywali mniejszą dawkę początkową lenalidomidu w wysokości 10 mg w takim samym schemacie).</p>	<p><b>Liczba pacjentów:</b> Analiza skuteczności ITT: N=254 (LEN: n=170, Wybór lekarza: n=84) Analiza bezpieczeństwa mITT: N=250 (LEN: n=167, Wybór lekarza: n=83)</p> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci oporni (tzn. bez pełnej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi na poprzednie schematy) lub u których wystąpił nawrót 1-3 razy</li> <li>• udokumentowana progresja choroby po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie chemioterapii skojarzonej ze środkiem a kilującym oraz jedną lub więcej z następujących opcji: antracyklina, cytarabina i fludarabina (z lub bez rytuksymabu),</li> <li>• pacjenci po niepowodzeniu przeszczepu komórek macierzystych</li> </ul> <p><b>Liczba poprzednich terapii anty-MCL</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>LEN (n=170)</th> <th>Wybór lekarza (n=84)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>55 (32%)</td> <td>37 (44%)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>70 (41%)</td> <td>23 (27%)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>36 (21%)</td> <td>20 (24%)</td> </tr> <tr> <td>≥4</td> <td>9 (5%)</td> <td>4 (5%)</td> </tr> </tbody> </table>		LEN (n=170)	Wybór lekarza (n=84)	1	55 (32%)	37 (44%)	2	70 (41%)	23 (27%)	3	36 (21%)	20 (24%)	≥4	9 (5%)	4 (5%)
	LEN (n=170)	Wybór lekarza (n=84)															
1	55 (32%)	37 (44%)															
2	70 (41%)	23 (27%)															
3	36 (21%)	20 (24%)															
≥4	9 (5%)	4 (5%)															
<p><b>MCL-001 / EMERGE 2013</b> <i>Goy 2013</i> <u>Źródło finansowania:</u> Celgene</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> jednoramienne, II fazy, wieloośrodkowe (45 ośrodków), otwarte.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności oceniano po sześciu cyklach (± 1 miesiąc) lenalidomidu lub po przerwaniu leczenia.</p> <p><b>Interwencja:</b></p>	<p><b>Liczba pacjentów:</b> 134</p> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b> Kryteria kwalifikacji zakładają wymóg by chorzy otrzymywali uprzednio terapię z zastosowaniem antracykliny lub mitoksantronu, cyklofosfamid lub rytuksymabu i mieli udokumentowany</p>															

Badanie	Metodyka	Populacja													
	Lenalidomid w dawce 25 mg podawano doustnie w dniach od 1 do 21 co 28 dni aż do wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji.	nawrót, oporność bądź progresję choroby po leczeniu bortezomibem (w monoterapii lub w skojarzeniu). <b>Liczba poprzednich terapii</b> <table border="1" data-bbox="1082 365 1449 600"> <tr> <td></td> <td colspan="2">N=134</td> </tr> <tr> <td>Mediana wcześniejszych terapii</td> <td colspan="2">4 (2-10)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Liczba poprzednich terapii</td> <td>2</td> <td>29 (22%)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>34 (25%)</td> </tr> <tr> <td>≥4</td> <td>71 (53%)</td> </tr> </table>		N=134		Mediana wcześniejszych terapii	4 (2-10)		Liczba poprzednich terapii	2	29 (22%)	3	34 (25%)	≥4	71 (53%)
	N=134														
Mediana wcześniejszych terapii	4 (2-10)														
Liczba poprzednich terapii	2	29 (22%)													
	3	34 (25%)													
	≥4	71 (53%)													
<b>NHL-003</b> [NCT00413036] Witzig 2011, Zinzani 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Celgene Corporation	<b>Rodzaj badania:</b> Badanie II fazy, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne. <b>Okres obserwacji:</b> nie podano <b>Interwencja:</b> lenalidomid (LEN) 25 mg doustnie (PO) raz dziennie przez 21 pierwszych dni 28-dniowego cyklu.	<b>Liczba pacjentów:</b> N=217 (LEN) <b>Wcześniejsze leczenie:</b> Kryterium kwalifikacji do badania: „Nawrót po lub oporność na co najmniej 1 wcześniejszą chemioterapię.” <b>Liczba poprzednich terapii</b> <table border="1" data-bbox="1082 846 1449 958"> <tr> <td></td> <td>LEN (N=217)</td> </tr> <tr> <td>Mediana wcześniejszych terapii</td> <td>3 (1-13)</td> </tr> </table>		LEN (N=217)	Mediana wcześniejszych terapii	3 (1-13)									
	LEN (N=217)														
Mediana wcześniejszych terapii	3 (1-13)														
<b>Eve 2012</b> <u>Źródło finansowania:</u> Celgene Corporation	<b>Rodzaj badania:</b> Badanie II fazy, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne. <b>Okres obserwacji:</b> nie podano <b>Interwencja:</b> lenalidomid (LEN) 25 mg doustnie (PO) raz dziennie przez 21 pierwszych dni 28-dniowego cyklu.	<b>Liczba pacjentów:</b> N = 26 (LEN) <b>Wcześniejsze leczenie:</b> Kryterium kwalifikacji do badania: „oporność lub nawrót po co najmniej 2 wcześniejszych terapiach.” <b>Liczba poprzednich terapii</b> <table border="1" data-bbox="1082 1182 1449 1294"> <tr> <td></td> <td>LEN (N=26)</td> </tr> <tr> <td>Mediana wcześniejszych terapii</td> <td>3 (2-7)</td> </tr> </table>		LEN (N=26)	Mediana wcześniejszych terapii	3 (2-7)									
	LEN (N=26)														
Mediana wcześniejszych terapii	3 (2-7)														
<b>Witzig 2017</b> (follow-up badań NHL-002, NHL-003 i MCL-001) <u>Źródło finansowania:</u> Celgene	<b>Rodzaj badania:</b> follow-up badań NHL-002, NHL-003 i MCL-001 <b>Okres obserwacji:</b> 6,8 [NHL-002], 7,6 [NHL-003] i 52,2 [MCL-001] miesięcy <b>Interwencja:</b> Lenalidomid w dawce 25 mg podawano doustnie w dniach od 1 do 21 co 28 dni aż do wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji.	<b>Liczba pacjentów:</b> N = 206 (LEN) <b>Wcześniejsze leczenie:</b> <u>Kryteria kwalifikacji:</u> Pacjenci z nawrotową / oporną chorobą i z co najmniej 1 wcześniejszym leczeniem (nawrót choroby mógł wystąpić po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych). W przypadku pacjentów w badaniu MCL-001 kryteria kwalifikacji obejmowały wcześniejsze leczenie antracykliną lub mitoksantronem, cyklofosfamidem i rytuksymabem, a także niepowodzenie bortezomibu (definiowane jako nawrót lub progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od ostatniej dawki bortezomibu po całkowitej odpowiedzi [CR] lub odpowiedź częściowa [PR] lub oporna choroba z <PR po ≥2 cyklach bortezomibu).													

LEN – lenalidomid; PO – doustnie; CT – tomografia komputerowa; ITT - analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-To-Treat)

**Ograniczenia analizy:**

- Większość odnalezionych badań to badania jednoramienne.

- Populacja pacjentów uczestniczących w odnalezionych badaniach jest możliwie jak najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej, jednak nie jest dokładnie taka sama – większość pacjentów miało przynajmniej 3 wcześniejsze linie leczenia, brak jest jednak informacji o ilości nawrotów choroby. Niemożliwe także było odnalezienie badań gdzie wcześniejsze terapie byłyby jednakowe z tymi, które były przyjmowane w populacji docelowej (tj. wcześniejsze auto-PBSCT oraz przebyta terapia zarówno temsyrolimusem, ibrutinibem jak i produktami jeszcze niezarejestrowanymi, stosowanymi w ramach badań klinicznych [ublituximab, umbralisib/TGR1202, odronextamab/REGN1979]).
- W badaniu MCL-002 możliwy był *cross-over* pacjentów z grupy kontrolnej („wybór lekarza”) do grupy badanej (lenalidomid) po wystąpieniu progresji choroby. Autorzy publikacji Trněný 2016 w ramach oceny OS zastosowali metodę Mantel-Byar dla korekty efektu przejścia (*cross-over*) pacjentów z grupy kontrolnej na lenalidomid.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### **Badanie MCL-001/EMERGE** (publikacja Goy 2013)

**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii z zastosowaniem lenalidomidu w populacji pacjentów z MCL, u których wystąpił nawrót choroby po/oporność na leczenie bortezomibem.

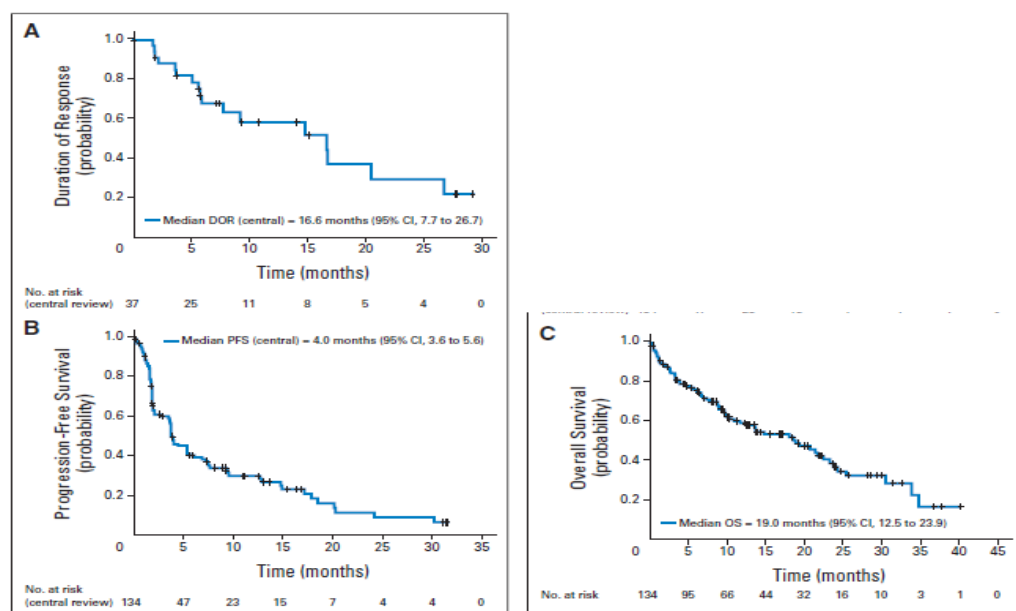
**Populacja:** Do badania włączono 134 pacjentów. Prawie wszyscy badani (93%) byli w stadium III-IV, 57% osób miało dużą objętość guza (ang. high tumor burden). Ponad połowa (53%) chorych otrzymała co najmniej 4 wcześniejsze terapie. W ramach uprzedniego leczenia, 96% pacjentów stosowało winkrystynę, 92% glikokortykosteroidy, 44% cytarabinę, 40% etopozyd, 25% bendamustynę oraz 25% związki platyny. Wśród analizowanej populacji, u 60% wystąpiła oporność na bortezomib.

**Wyniki:**

Skuteczność:

W badaniu MCL-001/EMERGE mediana przeżycia wolnego od progresji PFS wynosiła 4,0 mies. [3,6-5,6], zaś mediana przeżycia całkowitego OS 19,0 mies. [12,5-23,9]. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 5,4 mies. [3,7-7,5]. 28% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie, z czego większość stanowiła odpowiedź częściowa (20%). Mediana DOR wyniosła 16,6 miesiąca [7,7-26,7].

Szczegółowe wyniki badania prezentuje tabela poniżej.



**Rysunek 1. (A) Czas trwania odpowiedzi (DOR), (B) przeżycie wolne od progresji (PFS) i (C) całkowite przeżycie (OS) po lenalidomidzie u pacjentów z nawracającym / opornym chłoniakiem z komórek płaszczka**

**Tabela 4. Skuteczność LEN na podstawie badania MCL-001/EMERGE (Goy 2013)**

Parametr	MCL-001/EMERGE, N=134 (LEN)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), n (%)	37 (28%)
Całkowita odpowiedź (CR) i całkowita niepotwierdzona odpowiedź (CRu), n (%)	10 (7,5%)

Częściowa odpowiedź na leczenie (PR), n (%)	27 (20%)
Stabilna choroba (SD), n (%)	39 (29%)
Progresja choroby (PD), n (%)	35 (26%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI]	16,6 [7,7-26,7]
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR), mediana [95% CI]	2,2 [17,-13,1]
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (mies.)	4,0 [3,6-5,6]
Czas do wystąpienia progresji (TTP), mediana [95% CI] (mies.)	5,4 [3,7-7,5]
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (mies.)	19,0 [12,5-23,9]

#### Bezpieczeństwo:

Niemal wszyscy pacjenci (99%) doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, z czego 66% stanowiły zdarzenie  $\geq 3$  stopnia. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia należały: neutropenia (43%), trombocytopenia (27%) i anemia (11%). 18 (13%) badanych zmarło w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki lenalidomidu, w tym 14 w wyniku progresji choroby. Do innych przyczyn zgonów należały: potencjalna toksyczność związana z leczeniem oraz nieznaną przyczyną.

#### Badanie MCL-002/SPRINT (publikacje Arcaini 2018, Trněný 2016)

**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii z zastosowaniem lenalidomidu w populacji pacjentów z MCL z opornością na zastosowane leczenie, lub u których doszło do wznowy od jednego do trzech razy. W badaniu tym porównywano lenalidomid z monoterapią lekiem w ramach wyboru badacza.

**Populacja:** Do badania włączono 254 pacjentów (LEN: n=170, wybór lekarza: n=84). Kryteria kwalifikacji do badania zakładały włączenie pacjentów opornych (tzn. bez pełnej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi na poprzednie schematy) lub u których wystąpił nawrót 1-3 razy. Do kwalifikacji wymagana była udokumentowana progresja choroby po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie chemioterapii skojarzonej ze środkiem alkilującym oraz jedną lub więcej z następujących opcji: antracyklina, cytarabina i fludarabina (z lub bez rytuksymabu).

#### Wyniki:

##### Skuteczność:

W badaniu MCL-002 (SPRINT) odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite oraz wystąpienie progresji choroby oceniane były zarówno przez badaczy jak i niezależną komisję, ale tylko w głównej publikacji Trněný 2016. W niniejszym raporcie analizie uwzględniono także dane z przedłużonego okresu obserwacji badania SPRINT (publikacja Arcaini 2018), jednak przedstawia ona jedynie wyniki oceniane przez badacza.

Tam gdzie było to możliwe, przedstawiono dane dostępne dla najdłuższego okresu obserwacji.

##### Przeżycie wolne od progresji

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu MCL-002 (SPRINT) było przeżycie wolne od progresji.

Stosowanie LEN związane było z istotnie statystycznym dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza (ocena niezależnej komisji: mediana PFS 8,7 miesiąca [95%CI: 5,5; 12,1] vs 5,2 miesiąca [95%CI: 3,7; 6,9], **HR=0,61 [95%CI: 0,44; 0,84], p=0,004**; ocena badacza: mediana PFS 8,6 miesiąca [95%CI: 5,6; 12,1] vs 5,4 miesiąca [95%CI: 3,6; 7,7]).

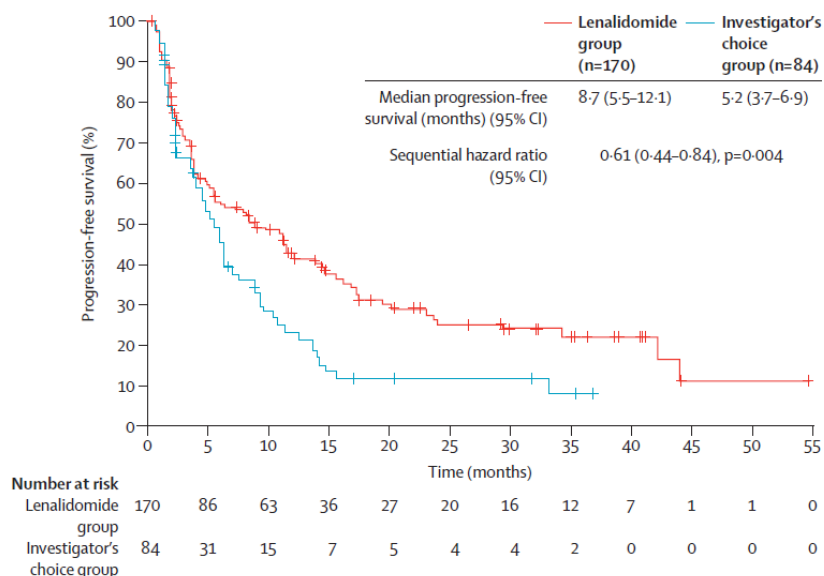
W przypadku oceny badacza mediana PFS dla przedłużonej fazy 41,3 mies. (publikacja Arcaini 2018) wynosiła 8,6 miesiące [95%CI: 5,6; 12,1] w ramieniu LEN oraz 5,4 mies. [95%CI: 3,6; 7,7] w ramieniu „wybór lekarza” (**HR=0,65 [95%CI: 0,47; 0,84], p=0,006**).

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

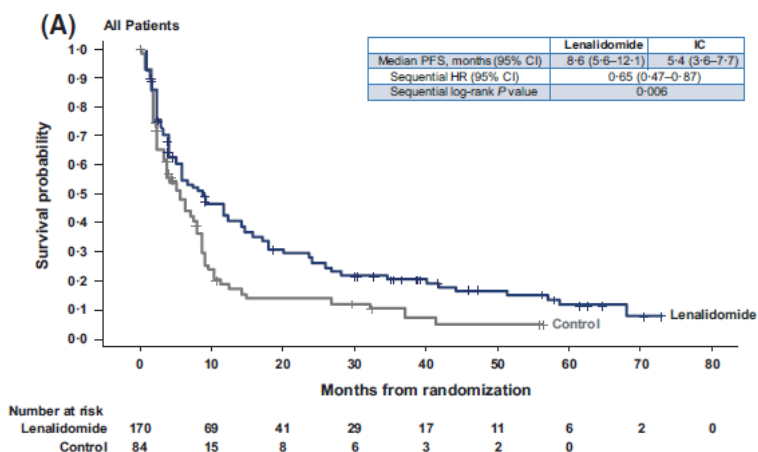
**Tabela 5. Ocena PFS na podstawie badania MCL-002 (SPRINT)**

Ocena	Okres obserwacji, mediana	LEN, N=170 Mediana [95% CI]	Wybór lekarza, N=84 Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Ocena badacza	15,9 mies.	8,6 [5,6-12,1]	5,4 [3,6-7,7]	bd	0,006
	41,3 mies.*	8,6 [5,6-12,1]	5,4 [3,6-7,7]	0,65 [0,47, 0,84]	0,006
Ocena niezależnej komisji	15,9 mies.	8,7 [5,5-12,1]	5,2 [3,7-6,9]	0,61 [0,44, 0,84]	0,004

LEN – lenalidomid; \* publikacja Arcaini 2018



**Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji oceniane przez niezależną komisję – mediana okresu obserwacji 15,9 mies. (Trněný 2016)**



**Rysunek 3. Przeżycie wolne od progresji oceniane przez badacza – faza przedłużona, mediana okresu obserwacji 41,3 mies. (Arcaini 2018)**

*Przeżycie całkowite*

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego między grupą leczoną LEN, a grupą stosującą leki z wyboru badacza. Dla okresu obserwacji 41,3 miesięcy mediana OS wynosiła 27,7 miesięcy (22,6; 35,2) w ramieniu LEN oraz 21,1 miesięcy (16,0; 31,6) w grupie „wybór lekarza”.

Badanie MCL-002 nie miało odpowiedniej mocy statystycznej do wykazania różnic w zakresie przeżycia całkowitego między analizowanymi grupami.

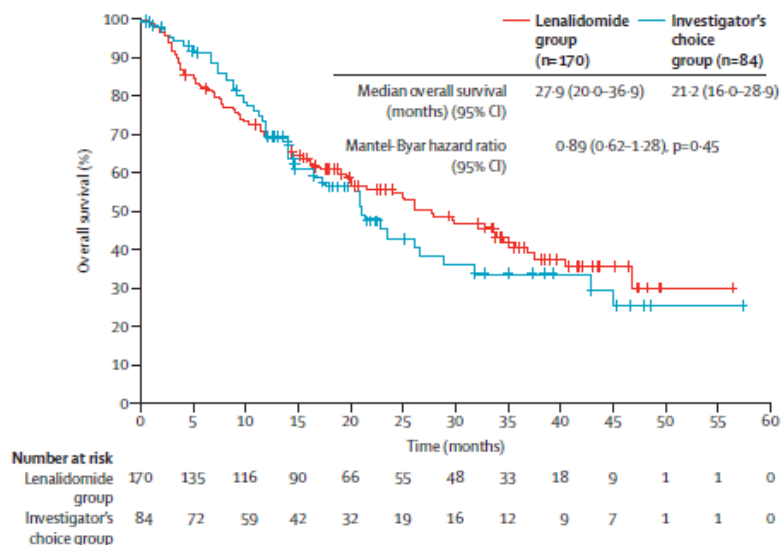
Przy interpretacji wyniku należy mieć także na uwadze możliwość rozpoczęcia leczenia lenalidomidem w momencie wystąpienia progresji choroby u pacjentów z grupy kontrolnej (*cross over*). Zgodnie z publikacją Trněný 2016, w badaniu MCL-002 39/84 chorych (46%) z ramienia „wybór lekarza” w wyniku progresji zmieniło leczenie na LEN. Mediana czasu od randomizacji do zamiany leczenia wynosiła 2,9 miesiąca [IQR 1,9-4,7]. Autorzy publikacji Trněný 2016 w ramach oceny OS zastosowali metodę Mantel-Byar dla korekty efektu przejścia pacjentów z grupy kontrolnej na lenalidomid.

**Tabela 6. Ocena OS na podstawie badania MCL-002 (SPRINT)**

Ocena	Okres obserwacji, mediana	LEN, N=170 Mediana [95% CI]	Wybór lekarza, N=84 Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Ocena badacza	41,3 mies.*	27,7 [22,6;35,2]	21,1 [16,0;31,6]	0,86 [0,62;1,18]	0,163
Ocena niezależnej komisji	15,9 mies.	27,9 [20,0;36,9]	21,2 [16,0;28,9]	0,89 [0,62;1,28]	0,45

LEN – lenalidomid; \* publikacja Arcaini 2018





Rysunek 4. Przeżycie całkowite oceniane przez niezależną komisję (Trněný 2016)

*Odpowiedź na leczenie*

W grupie leczonej LEN, odsetek ogólnej odpowiedzi ORR wyniósł 23% w porównaniu do 7% w grupie wybór lekarza; różnica ta była istotna statystycznie: dla 41,3 miesięcy obserwacji **OR=3,87 (1,57; 9,56), p=0,003** (ocena badacza).

Odsetek osób, które uzyskały odpowiedź częściową w grupie LEN wyniósł 35% wobec 11% w grupie osób leczonych monochemioterapią. Szansa uzyskania odpowiedzi całkowitej była istotnie wyższa w grupie osób leczonych LEN w porównaniu do leków z wyboru lekarza: **OR=4,55 (2,13; 9,72), p<0,0001** (ocena komisji).

Natomiast odsetek chorych uzyskujących stabilną chorobę był znamienne statystycznie niższy w grupie badanej (29%) w porównaniu do grupy kontrolnej (52%), co przełożyło się na mniejszą szansę osiągnięcia stabilnej choroby wśród leczonych LEN względem wyboru lekarza: **OR=0,38 (0,22; 0,65), p=0,0004** (ocena komisji).

Odsetki pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie oraz odsetek chorych, u których wystąpiła progresja choroby wskazują na przewagę LEN, jednak obserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie badania MCL-002 (SPRINT)

Punkt końcowy	Ocena	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT
			LEN, N=170	Wybór lekarza, N=84			
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n (%)	Badacz	41,3 mies.*	39 (23%)	6 (7%)	<b>3,87 [1,57; 9,56]</b> p=0,003	<b>0,16 [0,07; 0,24]</b> p=0,0002	7 [5; 14]
	Niezależna komisja	15,9 mies.	68 (40%)	9 (11%)	<b>5,56 [2,61; 11,84]</b> p<0,00001	<b>0,29 [0,19; 0,39]</b> p<0,0004	4 [3; 6]
Całkowita odpowiedź (CR) i całkowita niepotwierdzona odpowiedź (CRu), n (%)	Badacz	15,9 mies.	19 (11%)	7 (8%)	1,38 [0,56; 3,44] p=0,48	0,03 [-0,05; 0,10] p=0,46	-
	Niezależna komisja	15,9 mies.	8 (5%)	0	8,84 [0,50; 155,02] p=0,14	0,05 [0,01; 0,08] p=0,01	22 [12; 94]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR), n (%)	Badacz	15,9 mies.	59 (35%)	12 (14%)	<b>3,19 [1,60; 6,34]</b> p=0,001	<b>0,20 [0,10; 0,31]</b> p<0,0001	5 [4; 10]
	Niezależna komisja	15,9 mies.	60 (35%)	9 (11%)	<b>4,55 [2,13; 9,72]</b> p<0,0001	<b>0,25 [0,15; 0,34]</b> p<0,00001	5 [3; 7]
Stabilna choroba (SD), n (%)	Badacz	15,9 mies.	41 (24%)	36 (43%)	<b>0,42 [0,24; 0,74]</b> p=0,003	<b>-0,19 [-0,31; -0,06]</b> p=0,003	6 [4; 6]

Punkt końcowy	Ocena	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT
			LEN, N=170	Wybór lekarza, N=84			
	Niezależna komisja	15,9 mies.	50 (29%)	44 (52%)	<b>0,38 [0,22; 0,65]; p=0,0004</b>	<b>-0,23 [-0,36; -0,10]; p=0,0004</b>	<b>5 [3;10]</b>
Progresja choroby (PD), n (%)	Badacz	15,9 mies.	37 (22%)	27 (32%)	0,59 [0,33; 1,05]; p=0,07	-0,10 [-0,22; 0,01]; p=0,08	-
	Niezależna komisja	15,9 mies.	34 (20%)	26 (31%)	0,56 [0,31; 1,01]; p=0,05	-0,11 [-0,23; 0,01]; p=0,06	-

\* publikacja Arcaini 2018

**Jakość życia**

Jakość życia w badaniu MCL-002 (SPRINT) oceniono wykorzystując kwestionariusz EORTC QLQ C30.

Według publikacji Trněný 2016, stosowanie LEN wiązało się z uzyskaniem ≥10% poprawy u istotnie statystycznie większego odsetka badanych w następujących domenach istotnie statystycznie różnice związane z uzyskaniem istotnej klinicznie poprawy (≥10% punktów) uzyskano w następujących domenach:

- funkcje fizyczne: 24% w grupie LEN vs 8% w grupie „wybór lekarza”, p=0,003
- ból: 29% w grupie LEN vs 18% w grupie „wybór lekarza” p=0,047.

**Bezpieczeństwo**

W badaniu MCL-002 zdarzenia niepożądane ogółem występowały znamienne statystycznie częściej wśród chorych stosujących LEN (84%) w porównaniu do ramienia „wybór lekarza” (60%) (**OR=3,42 [1,87; 6,25]; p<0,0001**).

Analiza poszczególnych zdarzeń wykazała istotnie statystyczną większą częstość występowania zmęczenia (**OR=4,86 [1,66; 14,24] p=0,004**), zaparc (OR=3,14 [1,17; 8,47] p=0,02) oraz zapalenia nosogardła (**OR=2,75 [1,01; 7,46] p=0,047**) w grupie LEN względem grupy „wybór lekarza”. Wszystkie te zdarzenia były 1-2 stopnia.

Dla zdarzeń o stopniu równym lub wyższym 3 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia w grupie LEN należały: neutropenia (44%), trombocytopenia (18%), leukopenia (8%) oraz anemia (8%).

Reakcje typu „tumour flare” (TFR, ang. *tumour flare reactions*) wystąpiły u 10% (16/167) pacjentów z grupy LEN (3 (2%) z nich ≥3 stopnia), w tym jedna skutkowała przerwaniem leczenia. Wszystkie te reakcje miały miejsce w 1. cyklu leczenia (za wyjątkiem jednej na początku 2. cyklu). Nie odnotowano TFR w grupie kontrolnej. Zespół rozpadu guza (TLS, ang. *Tumour Lysis Syndrome*) raportowano u 1 pacjenta w każdej grupie.

Drugi pierwotny nowotwór (ang. *second primary malignancy*) wystąpił u 10 (6%) chorych z grupy LEN i u 5 (6%) badanych z grupy „wybór lekarza”. Wśród nich hematologiczne nowotwory i guzy lite odnotowano u 6 (4%) z grupy LEN (4 guzy lite, 1 zespół mielodysplastyczny 1 ostra białaczka limfocytowa) oraz u 4 (5%) z grupy kontrolnej (3 guzy lite, 1 DLBCL).

**Tabela 8. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania MCL-002 (SPRINT – Trněný 2016)**

Zdarzenie niepożądane	Interwencja		OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH	
	LEN, N=167	Wybór lekarza, N=83				
Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	140 (84%)	50 (60%)	<b>3,42 [1,87; 6,25]; p&lt;0,0001</b>	<b>0,24 [0,12; 0,36]; p=0,0001</b>	<b>4 [2; 8]</b>	
<b>Zdarzenia hematologiczne</b>						
Anemia	1-2 stopnia	24 (20%)	13 (16%)	1,38 [0,68; 2,78]	0,05 [-0,05; 0,15]	-
	3-4 stopnia	14 (8%)	6 (7%)	1,17 [0,43; 3,18]	0,01 [-0,06; 0,08]	-
Trombocytopenia	1-2 stopnia	31 (19%)	10 (12%)	1,66 [0,77; 3,58]	0,07 [-0,03; 0,16]	-
	3-4 stopnia	30 (18%)	23 (28%)	0,57 [0,31; 1,06]	-0,10 [-0,21; 0,02]	-

Zdarzenie niepożądane		Interwencja		OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH
		LEN, N=167	Wybór lekarza, N=83			
Leukopenia	1-2 stopnia	15 (9%)	9 (11%)	0,81 [0,34; 1,94]	-0,02 [-0,10; 0,06]	-
	3-4 stopnia	13 (8%)	9 (11%)	0,69 [0,28; 1,70]	-0,03 [-0,11; 0,05]	-
Neutropenia	1-2 stopnia	12 (7%)	1 (1%)	6,35 [0,81; 49,68]	0,06 [0,01; 0,11] p=0,01	16 [9; 70]
	3-4 stopnia	73 (44%)	28 (34%)	1,53 [0,88; 2,64]	0,10 [-0,03; 0,23]	-
Gorączka neutropeniczna	1-2 stopnia	0	0	ne	0,00 [-0,02; 0,02]	-
	3-4 stopnia	10 (6%)	2 (2%)	2,58 [0,55; 12,05]	0,04 [-0,01; 0,08]	-
<b>Zdarzenia niehematologiczne</b>						
Zmęczenie	1-2 stopnia	33 (20%)	4 (5%)	<b>4,86</b> <b>[1,66; 14,24]</b> p=0,004	<b>0,15</b> <b>[0,07; 0,23]</b> p=0,0001	<b>6</b> <b>[4; 13]</b>
	3-4 stopnia	2 (1%)	0	2,52 [0,12; 53,15]	0,01 [-0,01; 0,04]	-
Biegunka	1-2 stopnia	32 (19%)	8 (10%)	2,22 [0,97; 5,07]	0,10 [0,01; 0,18] p=0,03	10 [5; 123]
	3-4 stopnia	6 (4%)	0	6,72 [0,37; 120,76]	0,04 [0,00; 0,07] p=0,04	27 [14; 408]
Zaparcia	1-2 stopnia	28 (17%)	5 (6%)	<b>3,14</b> <b>[1,17; 8,47]</b> p=0,02	<b>0,11</b> <b>[0,03; 0,18]</b> p=0,006	<b>9</b> <b>[5; 32]</b>
	3-4 stopnia	1 (0,6%)	0	1,50 [0,06; 37,33]	0,01 [-0,02; 0,03]	-
Zapalenie nosogardła	1-2 stopnia	25 (16%)	5 (6%)	<b>2,75</b> <b>[1,01; 7,46]</b> p=0,047	<b>0,09</b> <b>[0,01; 0,16]</b> p=0,02	<b>11</b> <b>[6; 66]</b>
	3-4 stopnia	0	0	ne	0,00 [-0,02; 0,02]	-
Astenia	1-2 stopnia	24 (14%)	11 (13%)	1,10 [0,51; 2,37]	0,01 [-0,08; 0,10]	-
	3-4 stopnia	2 (1%)	0	2,52 [0,12; 53,15]	0,01 [-0,01; 0,04]	-
Ostra gorączka (pyreksja)	1-2 stopnia	24 (14%)	9 (11%)	1,38 [0,61; 3,12]	0,04 [-0,05; 0,12]	-
	3-4 stopnia	4 (2%)	1 (1%)	2,01 [0,22; 18,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1-2 stopnia	19 (11%)	4 (5%)	2,54 [0,83; 7,71]	0,07 [-0,00; 0,13]	-
	3-4 stopnia	1 (0,6%)	1 (1%)	0,49 [0,03; 8,00]	-0,01 [-0,03; 0,02]	-
Kaszel	1-2 stopnia	19 (11%)	3 (4%)	3,42 [0,98; 11,92]	0,08 [0,01; 0,14] p=0,02	12 [7; 67]
	3-4 stopnia	0	1 (1%)	0,16 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,04; 0,02]	-
Zmniejszony apetyt	1-2 stopnia	18 (11%)	3 (4%)	3,22 [0,92; 11,27]	0,07 [0,01; 0,13] p=0,02	13 [7; 102]
	3-4 stopnia	1 (0,6%)	0	1,50 [0,06; 37,33]	0,01 [-0,02; 0,03]	-
Nudności	1-2 stopnia	18 (11%)	12 (14%)	0,71 [0,33; 1,56]	-0,04 [-0,13; 0,05]	-

Zdarzenie niepożądane		Interwencja		OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH
		LEN, N=167	Wybór lekarza, N=83			
	3-4 stopnia	0	0	ne	0,00 [-0,02; 0,02]	-
Wysypka	1-2 stopnia	18 (11%)	3 (4%)	3,22 [0,92; 11,27]	0,07 [0,01; 0,13] p=0,02	13 [7; 102]
	3-4 stopnia	0	0	ne	ne	-
Obrzęki obwodowe	1-2 stopnia	16 (10%)	9 (11%)	0,87 [0,37; 2,06]	-0,01 [-0,09; 0,07]	-
	3-4 stopnia	1 (0,6%)	0	ne	ne	-
Wymioty	1-2 stopnia	10 (6%)	9 (11%)	0,52 [0,20; 1,34]	-0,05 [-0,12; 0,03]	-
	3-4 stopnia	0	0	ne	ne	-
Zapalenie płuc	1-2 stopnia	5 (3%)	2 (2%)	1,25 [0,24; 6,58]	0,01 [-0,04; 0,05]	-
	3-4 stopnia	6 (4%)	2 (2%)	0,74 [0,20; 2,68]	-1,23 [-6,63; 4,18]	-

ne – nie oszacowano

### Badanie NHL-003 (publikacja Zinzani 2013)

**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii z zastosowaniem lenalidomidu w populacji pacjentów z agresywną, nawrotową lub oporną postacią chłoniaka nieziarnicznego (R/R NHL). W publikacji Zinzani 2013 analizowano subpopulację z MCL.

**Wyniki:** Do analizy włączono 57 chorych z R/R MCL. Większość pacjentów (68%) była w IV stadium choroby. Mediana liczby uprzednich terapii wynosiła 3 (1-13). W ramach uprzedniego leczenia, 97% pacjentów stosowało leczenie oparte o rytuksymab, 35% cytarabinę w monoterapii lub w skojarzeniu oraz 32% terapię złożoną z bortezomibu. Mediana wieku pacjentów: 66 lat (21-87).

#### Skuteczność:

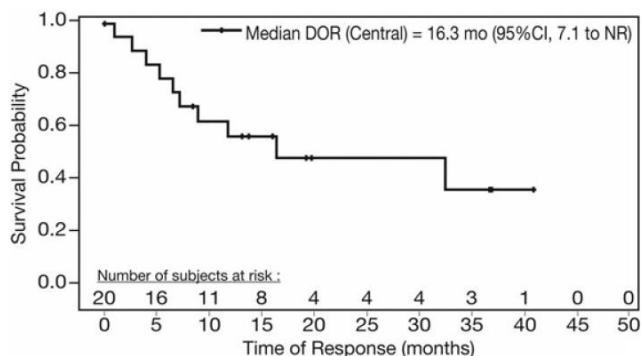
W subpopulacji z MCL badania NHL-003 mediana PFS wynosiła 8,8 mies. [5,5-23,0]. 35% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie, z czego większość stanowiła odpowiedź częściowa (23%).

Szczegółowe wyniki badania prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 9. Skuteczność LEN na podstawie badania NHL-003 (Zinzani 2013)**

Parametr	NHL-003* LEN, N=57 (MCL)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), n (%)	20 (35%)
Całkowita odpowiedź (CR) i całkowita niepotwierdzona odpowiedź (CRu), n (%)	7 (12%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR), n (%)	13 (23%)
Stabilna choroba (SD), n (%)	25 (44%)
Progresja choroby (PD), n (%)	12 (21%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI]	16,3 [7,1-NR]
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR), mediana [95% CI]	1,9 [1,6-24,2]^
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (mies.)	8,8 [5,5-23,0]
Czas do wystąpienia progresji (TTP), mediana [95% CI] (mies.)	8,8 [5,5-23,0]
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (mies.)	-

\* ocena niezależnej komisji; ^ czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi TTFR (CR lub CRu lub PR); NR – nie osiągnięto (ang. not reached)



Rysunek 5. Czas trwania odpowiedzi – populacja R/R MCL przyjmująca lenalidomid w monoterapii. (Zinzani 2013)

#### Bezpieczeństwo:

U większości chorych 51/57 (90%) wystąpiły zdarzenia niepożądane, z czego 58% stanowiły zdarzenie  $\geq 3$  stopnia, 23% były ciężkimi zdarzeniami. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia należały: neutropenia (46%), trombocytopenia (30%) i anemia (12%). 7 (12%) badanych zmarło w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki LEN, w tym 5 w wyniku progresji choroby.

Tabela 10. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania NHL-003 (Zinzani 2013), N=57 (MCL)

Zdarzenie niepożądane	Dowolnego stopnia, n (%)	Stopnia 3/4, n (%)
Neutropenia	30 (53)	26 (46)
Trombocytopenia	25 (44)	17 (30)
Anemia	20 (35)	7 (12)
Zmęczenie	22 (39)	5 (9)
Biegunka	16 (28)	3 (5)
Duszność	9 (16)	3 (5)
Wysięk opłucnowy	7 (12)	4 (7)
Ból	3 (5)	3 (5)

#### Badanie Eve 2012

**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii z zastosowaniem lenalidomidu w populacji pacjentów z R/R MCL.

**Populacja:** Do badania włączono 26 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 66 lat (45-81). Mediana wcześniejszych terapii wynosiła 3 (2-7). W ramach wcześniejszego leczenia: 73% pacjentów przyjmowało rytuksymab, 31% – bortezomib, 8% – talidomid, 24% – SCT, 73% – analogi puryny, 69% – antracykliny, 96% - związki alkilujące i 35% – cytarabinę.

#### Wyniki:

##### Skuteczność:

Dwóch pacjentów osiągnęło CR, a sześciu pacjentów osiągnęło PR. ORR wyniosła 31% z medianą czasu trwania odpowiedzi (DOR) 22,2 miesiące [95% CI: 0,0–53,6]. Sześciu dodatkowych pacjentów (23%) osiągnęło SD z medianą czasu trwania odpowiedzi 8,6 miesięcy (95% CI: 5,0–12,2). U jednego pacjenta (4%) wystąpiła progresja podczas terapii. Pozostałych 11 pacjentów (42%) wycofało się po <2 cyklach lenalidomidu z powodu postępującej choroby (PD, n = 5), zdarzeń niepożądanych (n = 4) i wycofania zgody (n = 2). U wszystkich sześciu pacjentów opornych na leczenie i trzech z czterech pacjentów z blastycznym MCL nie wystąpiła odpowiedź na lenalidomid. Trzech z ośmiu pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali bortezomib, jeden z sześciu, którzy przeszli wcześniej przeszczep komórek macierzystych, i jeden z dwóch, którzy wcześniej otrzymywali talidomid, zareagowali na leczenie lenalidomidem z CR / PR. Liczba pacjentów, którzy osiągnęli SD w każdej z tych grup wynosiła odpowiednio: 2, 2 i 1.

Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wyniosła 2,7 miesięcy (zakres 2,4–5,6). Jeden pacjent z SD po 3 cyklach lenalidomidu osiągnął PR po 6 cyklach. Podobnie dwóch pacjentów z PR po 3 cyklach uzyskało CR po odpowiednio 6 i 10 cyklach. Jeden z sześciu pacjentów, u których najlepszą odpowiedzią była PR, uzyskał CR potwierdzone wykonaniem tomografii komputerowej / pozytonowej tomografii emisyjnej, ale z chorobą resztkową

szpiku (ang. residual marrow involvement). U ww. pacjenta stwierdzono blastyczne MCL i został on zakwalifikowany do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych po 6 cyklach lenalidomidu.

Mediana PFS i OS populacji intent-to-treat (n = 26) wynosiła odpowiednio 3,9 miesiące (95% CI: 0,0–11,1) i 10,0 miesiące (95% CI: 0,0–22,7). Jedenastu pacjentów otrzymało co najmniej jeden cykl terapii podtrzymującej. Po medianie obserwacji wynoszącej 23,3 miesiące mediana PFS i OS w kohorcie podtrzymującej wyniosła 14,6 miesiące (95% CI: 7,3–21,9) i nie została osiągnięta w odniesieniu do OS. Trzech pacjentów, którzy odpowiedzieli na dawkę 25 mg lenalidomidu z PR (n = 2) lub SD (n = 1) nie otrzymało leczenia podtrzymującego z powodu krótkiego czasu trwania odpowiedzi (tj. progresja choroby w okresie dawkowania 25 mg) lub przeszczepu allogenicznego.

#### Bezpieczeństwo:

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3-4 były: neutropenia, trombocytopenia i zakażenie występujące odpowiednio u 16 (62%), 11 (42%) i 11 (42%) pacjentów. U pięciu pacjentów wystąpiło sześć epizodów posocznicy neutropenicznej 3-4 stopnia, z których jeden uzyskał stopień 5 (zakażenie *Pneumocystis jiroveci*). Wystąpiła jedna neuropatia obwodowa 3. stopnia u pacjenta wcześniej leczonego talidomidem i jedna zakrzepica żył głębokich stopnia 2. Wiele zdarzeń niepożądanych w stopniu 1–2 (zwłaszcza zmęczenie i skurcze mięśni) uległo poprawie lub ustępowało po zastosowaniu dawki podtrzymującej leku. Zgłoszono cztery przypadki reakcji typu „tumour flare” (ang. tumour flare reaction).

Dziesięciu pacjentów (38%) wymagało redukcji dawek leku (siedmiu pacjentów wymagało zmniejszenia dawki do 15 mg w fazie leczenia (treatment phase), czterech pacjentów wymagało zmniejszenia dawki do 10 mg w fazie leczenia podtrzymującego, a dwóch pacjentów wymagało dalszej redukcji do 5 mg podczas fazy leczenia podtrzymującego). Przyczynami potrzeby redukcji dawki były neutropenia (n = 7), trombocytopenia (n = 1), zmęczenie (n = 2) i hiperbilirubinemia (n = 1).

Ośmiu pacjentów wymagało zastosowania czynnika stymulującego tworzenie granulocytów (G-CSF) podczas leczenia, z których pięciu wymagało ciągłego stosowania G-CSF pomimo zmniejszenia dawki leku. Toksyczność hematologiczną na ogół można było opanować poprzez zmniejszenie dawki ± G-CSF i tylko trzech pacjentów przerwało leczenie lenalidomidem. Trzech pacjentów wycofało się z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (zdarzenie naczyniowo-mózgowe, neuropatia obwodowa, *Pneumocystis jiroveci*). Innymi przyczynami wycofania były: zgon z powodu MCL (n = 2), PD (n = 10), wycofanie zgody (n = 4) i allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (n = 2).

**Tabela 11. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania Eve 2012**

	Grade ≤ 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
<b>Haematological</b>				
Neutropenia	0	13 (50)	3 (12)	0
Thrombocytopenia	0	4 (15)	7 (27)	0
Anaemia	3 (12)	4 (15)	0	0
<b>Non-haematological</b>				
Infection	5 (19)	9 (35)	1 (4)	1 (4)
Constipation	5 (19)	0	0	0
Muscle cramps	5 (19)	0	0	0
Rash	3 (12)	1 (4)	0	0
Fatigue/Lethargy	3 (12)	1 (4)	0	0
Tumour flare	3 (12)	1 (4)	0	0
Dry mouth	3 (12)	0	0	0
Cough	3 (12)	0	0	0
Diarrhoea	2 (8)	1 (4)	0	0
Hyperbilirubinaemia	1 (4)	1 (4)	0	0
Neuropathy	0	1 (4)	0	0

#### **Badanie Witzig 2017** (follow-up badań NHL-002, NHL-003 i MCL-001)

**Cel:** dostarczenie informacji na temat długookresowej skuteczności leczenia lenalidomidem u pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w ramach badań: NHL-002, NHL-003 i MCL-001.

**Populacja:** W badaniu analizowano wyniki 206 pacjentów z nawracającym / opornym na leczenie MCL, leczonych lenalidomidem w monoterapii. Mediana wieku pacjentów to 67 lat (63%  $\geq$  65 lat), 91% z chorobą w stadium III / IV. Pacjenci brali udział w następujących badaniach: NHL-002, NHL-003 i MCL-001. Pacjenci z badań NHL-002 i NHL-003 otrzymali medianę 3 wcześniejszych schematów leczenia (zakres 1–13). Pacjenci z badania MCL-001 otrzymali medianę 4 wcześniejszych terapii (zakres 2–10), przy czym 78% otrzymało wcześniej  $\geq$ 3 schematy leczenia. Ogółem 63% pacjentów z MCL było w wieku 65 lat lub starszych, 71% miało średni lub wysoki wynik MCL International Prognostic Index (MIPI), 52% wykazało duże obciążenie guzem. Przed przystąpieniem do badania 33% miało wcześniej terapię wysokodawkową (HDT) lub intensywną terapię (DIT), w tym przeszczep komórek macierzystych, hyperCVAD lub RhyperCVAD. Żaden z pacjentów nie był leczony wcześniej ibrutynibem.

### **Wyniki:**

#### Skuteczność:

Łącznie z 206 analizowanych pacjentów z MCL leczonych lenalidomidem 11% uzyskało CR / CRu, 22% PR – łącznie ORR uzyskało 33% pacjentów. Stabilizację choroby (SD) osiągnęło 32% pacjentów. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi była szybka i wynosiła 2,2 miesiąca dla wszystkich pacjentów z odpowiedzią i 2,0 miesiąca dla pacjentów z CR / CRu. Mediana DOR wyniosła 16,6 miesiąca dla wszystkich pacjentów i 28,1 miesiąca dla pacjentów z CR / CRu. Mediana PFS i OS wynosiła odpowiednio 5,5 i 24,4 miesiąca.

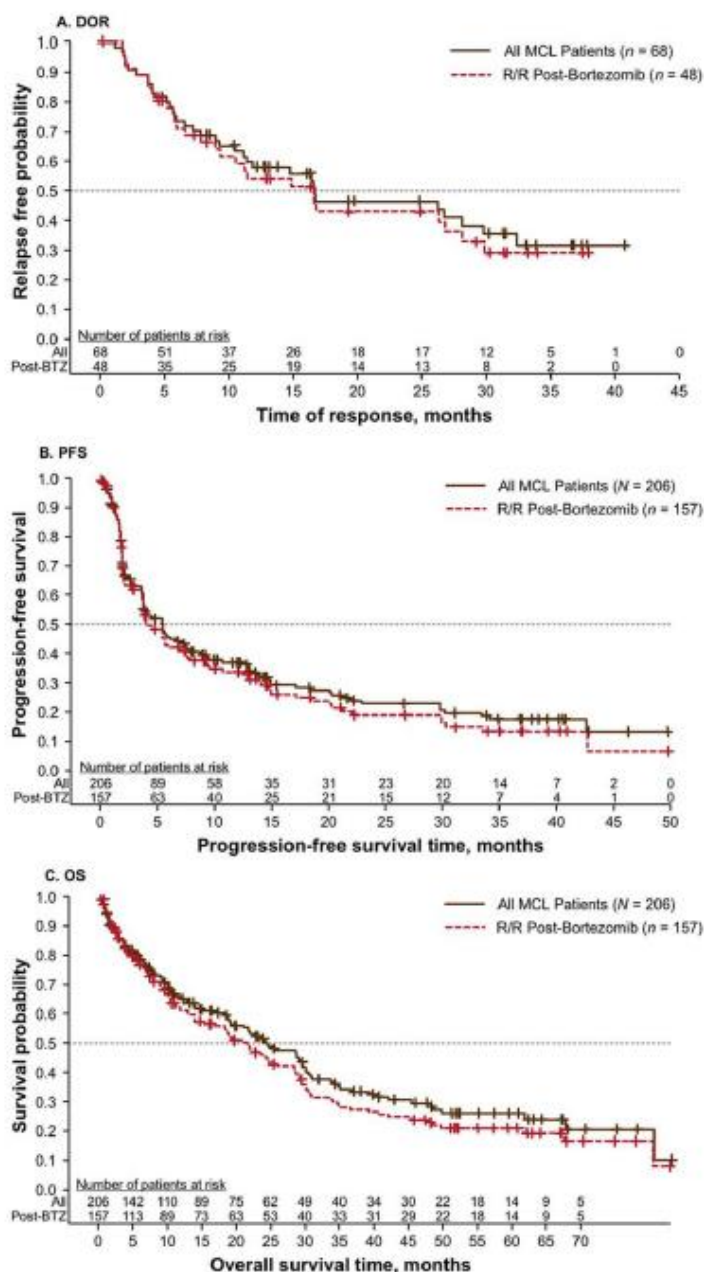
Dla subpopulacji pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, w tym z wysokim wskaźnikiem MIPI, dużą masą guza lub masywną chorobą, z nawrotem choroby po leczeniu bortezomibem lub opornością na bortezomib, bądź którzy otrzymali wcześniej chemioterapię w dużych dawkach lub o dużej intensywności, ORR był porównywalny z ORR dla wszystkich pacjentów analizowanych łącznie. Jeden z najwyższych ORR obserwowano u pacjentów, którzy otrzymywali lenalidomid po  $\geq$ 6 miesiącach od ostatniej terapii przeciwchłoniakowej (47%), a jeden z najniższych ORR obejmował pacjentów, którzy mieli podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH  $>$  250 j./l; 20%).

#### Bezpieczeństwo:

Ogółem średnia dobowa dawka lenalidomidu w monoterapii wynosiła 21 mg dla wszystkich pacjentów z MCL. Do momentu odcięcia danych 26% pacjentów z MCL otrzymało  $\geq$ 12 cykli lenalidomidu. Dawkę lenalidomidu przerwano lub zmniejszono z powodu AE u 59% wszystkich pacjentów z MCL. Na ogół przerwy lub zmniejszenie dawki występowały podczas pierwszego cyklu leczenia i trwały średnio 1 tydzień. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z lenalidomidem nastąpiło u 13% wszystkich pacjentów z MCL.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia związanymi z toksycznością były: mielosupresja, neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość. Wystąpiły one odpowiednio u 42%, 28% i 11% pacjentów. Częstość występowania neutropenii z gorączką 3/4 stopnia wynosiła 6%. Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami toksycznymi stopnia 3/4 u pacjentów z MCL były zmęczenie (7%), biegunka (6%), duszność (5%) i zapalenie płuc (4%). Sześciu pacjentów (3%) miało zakrzepicę żył głębokich stopnia  $\geq$ 3, przy czym 1 przypadek wymagał przerwania podawania leku. Czterech pacjentów (2%) miało zatorowość płucną, która ustąpiła bez przerwy w podawaniu leku. Reakcję zaostrzenia guza zgłoszono u 14 pacjentów z MCL (7%; stopień 1/2). Ogółem 113 pacjentów (55%) zmarło podczas leczenia lub w ciągu 30 dni od otrzymania ostatniej dawki lenalidomidu. Najczęstszymi przyczynami zgonów były MCL (n = 78), inne znane przyczyny (n = 22), nieznane przyczyny (n = 11) i toksyczność (n = 2).

U trzynastu pacjentów (6%) wystąpiły wtórnie inwazyjne nowotwory pierwotne (SPM). U tych pacjentów mediana wcześniejszych schematów wynosiła 3 (zakres 1–5). Inwazyjne SPM obejmowały nowotwory hematologiczne u 3 pacjentów (po 1 ostrej białaczce szpikowej [AML], zespole mielodysplastycznym [MDS] i MDS do AML) oraz guzy łite u 10 pacjentów (po 1: rak pęcherza / przerzuty do wątroby nieznanego pochodzenia, rak przejściowokomórkowy pęcherza, rak sutka, rak przełyku, rak okrężnicy z przerzutami, gruczolakorak płuca z przerzutami, oponiak, rak płaskonabłonkowy z przerzutami, rak prostaty i drobnokomórkowy rak płuca). Mediana czasu do wystąpienia jakiegokolwiek inwazyjnego SPM u 13 pacjentów wynosiła 15,4 miesiąca (zakres 1,2–52,1). Dwunastu pacjentów z kolejnymi SPM odpowiedziało na lenalidomid z co najmniej osiągniętym SD, w tym 3 pacjentów osiągnęło CR / CRu i 1 pacjent, u którego wystąpiła progresja choroby.



Rysunek 6. Wyniki krzywych Kaplana-Meiera dla DOR (A), PFS (B) i OS (C) łączna analizach pacjentów z wszystkich badań z nawrotowym / opornym MCL i pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej bortezomib.

BTZ - bortezomib; DOR - czas trwania odpowiedzi; MCL - chłoniak z komórek płaszczą; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie wolne od progresji; R/R - nawrotowy / oporny.

**Informacje na temat skuteczności praktycznej**

**Stefoni 2018**

Wieloośrodkowe (24 ośrodki we Włoszech), retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem było zebranie danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu. Do badania włączano chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy otrzymali terapię lenalidomidem między 2011 r. a 2013 r. Do analizy zakwalifikowano 70 pacjentów, z czego 52 osoby stosowały LEN w monoterapii, zaś 18 chorych otrzymywało LEN w skojarzeniu. W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki wyłącznie dla monoterapii LEN.

Tabela 12. Analiza efektywności praktycznej - Stefoni 2018

Punkt końcowy	Stefoni 2018, n=52
Ogólna odpowiedź (ORR), n (%)	19 (36,5)



Punkt końcowy	Stefoni 2018, n=52
Całkowita odpowiedź (CR), n (%)	14 (26,9)
Częściowa odpowiedź (PR), n (%)	5 (9,6)
Czas trwania odpowiedzi (DoR), mediana [mies.]	17,8
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [mies.]	12,1
Przeżycie całkowite (OS), mediana [mies.]	31,4
Bezpieczeństwo*	42/70 (60%) badanych doświadczyło zdarzeń niepożądanych, w tym 9 (12,8%) były poważnymi zdarzeniami niepożądanymi. Do najczęściej raportowanych AE należały: neutropenia (n=25), trombocytopenia (n=6) oraz toksyczność żołądkowo-jelitowa (n=4). Wśród poważnych zdarzeń niepożądanych odnotowano: 1 rak płuca, 1 zespół mielodysplastyczny, 2 zawały mięśnia sercowego, 1 infekcję i 4 przypadki toksyczności żołądkowo-jelitowej.

\* dla badanej ogólnej populacji, brak analizy dla poszczególnych podgrup (Stefoni 2018: N=70)

W retrospektywnym badaniu Stefoni 2018 mediana przeżycia wolnego od progresji PFS (w subpopulacjach najbardziej zbliżonych do wnioskowanej populacji) wynosiła 12,1 miesiący. Odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosił 36,5%. Mediana OS wśród grupy stosującej LEN w monoterapii wynosiła 31,4 mies. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: neutropenia, trombocytopenia oraz toksyczność żołądkowo-jelitowa.

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL

Ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka opiera się na danych pochodzących od 254 pacjentów uczestniczących w randomizowanym badaniu fazy II z grupą kontrolną, MCL-002.

Ciężkie działania niepożądane, które w badaniu MCL-002 obserwowano z większą częstością (z różnicą co najmniej 2 punktów procentowych) w grupie otrzymującej lenalidomid, w porównaniu do grupy kontrolnej:

- neutropenia (3,6%),
- zatorowość płucna (3,6%),
- biegunka (3,6%).

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, które w badaniu MCL-002 występowały częściej w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu do grupy kontrolnej, były: neutropenia (50,9%), niedokrwistość (28,7%), biegunka (22,8%), zmęczenie (21,0%), zaparcie (17,4%), gorączka (16,8%) oraz wysypka (w tym alergiczne zapalenie skóry) (16,2%). W badaniu MCL-002 wystąpił znaczący, ogólny wzrost liczby wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni). U pacjentów z dużym rozmiarem guza w chwili rozpoczęcia leczenia występuje zwiększone ryzyko wczesnego zgonu; odnotowano 16/81 (20%) wczesnych zgonów w grupie otrzymującej lenalidomid i 2/28 (7%) wczesnych zgonów w grupie kontrolnej. W ciągu 52 tygodni wartości te wynosiły odpowiednio 32/81 (39,5%) oraz 6/28 (21%). W trakcie 1. cyklu leczenia przerwano u 11/81 (14%) pacjentów z dużym rozmiarem guza w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu do 1/28 (4%) pacjentów z grupy kontrolnej. Głównym powodem przerwania leczenia u pacjentów z dużym rozmiarem guza, w 1. cyklu w grupie otrzymującej lenalidomid były zdarzenia niepożądane - 7/11 (64%). Duży rozmiar guza zdefiniowano jako przynajmniej jedną zmianę o średnicy  $\geq 5$  cm lub 3 zmiany o średnicy  $\geq 3$  cm.

## **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 01.09.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
  - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne. Uwzględniono jedynie rekomendacje dotyczące choroby nawrotowej lub opornej, bądź na  $\geq$ II linii leczenia.

Zgodnie z wytycznymi, brak jest standardu postępowania w nawrotach lub opornej postaci MCL. Wybór terapii powinien zależeć od wieku i stanu zdrowia pacjenta oraz wcześniej zastosowanego leczenia. Lenalidomid został wymieniony jako opcja leczenia przez wszystkie wytyczne. Większość wytycznych wskazuje na możliwość zastosowania lenalidomidu zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z rytuksymabem. Rekomendacje europejskie (ESMO 2017) podkreślają, iż lenalidomid może uzyskać podobną skuteczność jak ibrutynib. Rekomendacja ESMO (2017) zaleca zastosowanie lenalidomidu u chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania ibrutynibu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2013</b>  <b>Aktualizacja</b>  <b>05.2020</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Brak informacji</p>	<p>Leczenie chorych na MCL w pierwszym i kolejnych nawrotach ma w zasadzie znaczenie paliatywne. O ile pacjent nie jest kandydatem do auto- lub allo-HSCT, co w wieku powyżej 65 lat jest regułą, mediana przeżycia nie przekracza w takiej sytuacji 2 lat, zatem wybór leczenia powinien w głównej mierze uwzględniać zapewnienie najlepszej możliwej jakości życia jako celu terapeutycznego, a nie dążenie do maksymalnej odpowiedzi terapeutycznej. W przypadkach progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii oraz nawrotu stosuje się programy chemioterapii lub immunochemioterapii zawierające inne leki niż w leczeniu początkowym: DHAP, ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), Hyper-CVAD, bendamustynę lub nukleozydy purynowe (FC, fludarabina, kladrybina).</p> <p>Nowymi lekami o udokumentowanej aktywności u chorych na MCL są także: bortezomib, temsyrolimus (inhibitor szlaku mTOR) i <b>lenalidomid</b>. U osób w dobrym stanie sprawności i w wieku poniżej 65 lat może być rozważana konsolidacja auto-HSCT, o ile nie była wykonana uprzednio. W przypadku nawrotu po auto-HSCT opcją terapeutyczną może być allo-HSCT.</p> <p>Przy kolejnym nawrocie (drugim i następnych) należy rozważyć celowość kontynuowania chemioterapii ze względu na znikome prawdopodobieństwo uzyskania dłuższej poprawy przy nieuchronnym nasileniu toksyczności takiego leczenia. Nie należy przeoczyć momentu w przebiegu choroby, poza którym chemioterapia jedynie pogarsza jakość życia i optymalnym postępowaniem jest łagodzenie dolegliwości bez stosowania cytostatyków.</p>
<p><b>ESMO 2017</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Przedstawiono konflikty interesów autorów</p>	<p><u>Nawrót choroby</u></p> <p>Wybór terapii zależy od skuteczności poprzedniego leczenia. W przypadku wczesnych nawrotów (&lt;12-24 miesięcy) należy rozważyć podanie schematu, który nie będzie powodował oporności krzyżowej (tj. zawierającego bendamustynę lub Ara-C w wysokich dawkach, na przykład R-BAC po CHOP lub odwrotnie). W przypadkach tych należy rozważyć podawanie schematów niestosowanych uprzednio. Rytuksymab powinien być dodany, jeżeli przy wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem przeciwciała osiągnięto remisję trwającą &gt;6 miesięcy [IV, B].</p> <p>W przypadku wczesnych nawrotów lub opornej postaci choroby, powinno się rozważyć zastosowanie nowych terapii. Wśród zarejestrowanych substancji, brutyn b uzyskał najwyższy wskaźnik odpowiedzi, i w niektórych przypadkach także długotrwałą remisję, ale wczesne nawroty wykazują bardzo agresywne cechy.</p> <p>Jeśli występują przeciwwskazania do zastosowania ibrutynibu, szczególnie wysokie ryzyko krwawienia, <b>lenalidomid</b> (preferuje się w skojarzeniu z rytuksymabem) może także w niektórych przypadkach osiągnąć trwałą remisję.</p> <p>Temsyrolimus i bortezomib wykazały skuteczność, ale powinny być raczej podawane w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Leczenie podtrzymujące rytuksymabem ma korzystny profil bezpieczeństwa oraz wydłuża PFS i OS w przypadku nawrotu choroby [I, A]. Jednakże nie zbadano skuteczności leczenia podtrzymującego II. linii u chorych z nawrotem po I. linii terapii podtrzymującej [IV, B].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Terapia konsolidacyjna RIT wydaje się powodować wydłużenie czasu trwania remisji, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku z chorobami współistniejącymi, które nie kwalifikują się do intensyfikacji dawki [IV, B].</p> <p>Wysokodawkową chemioterapię z ASCT można rozważyć u pacjentów z nawrotem po konwencjonalnym leczeniu pierwszego rzutu. Jednak korzyść wydaje się być marginalna w tej sytuacji i nie ma żadnej roli w drugim autoprzeszczepie w przypadku nawrotu.</p> <p>U młodszych pacjentów alloSCT jest potencjalną terapią, która prowadzi do uzyskania długoterminowej remisji nawet u pacjentów po wczesnym nawrocie i z chorobą oporną na leczenie [III, B]. Biorąc pod uwagę zaawansowany wiek w przypadku większości pacjentów, kondycjonowanie z obniżoną dawką jest odpowiednim podejściem [IV, B].</p> <p>Haploidalny przeszczep szpiku osiąga wysoki odsetek odpowiedzi, ale nadal jest terapią eksperymentalną w MCL.</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane</i></p> <p><i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, zdecydowanie niezalecane</i></p>
<p><b>ESMO 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Koszty konferencji zostały pokryte z funduszy ESMO. Brak zewnętrznych źródeł finansowania.</p>	<p>Rekomendacje dotyczą terapii pacjentów w podeszłym wieku cierpiących na złośliwe postaci chłoniaków. Rekomendacje zostały opracowane podczas konferencji uzgodnieniowej ESMO (ESMO Consensus Conference).</p> <p>Leczenie pacjentów w podeszłym wieku cierpiących na MCL.</p> <p>Jest przekonaniem wszystkich autorów, że najlepszą opcją dla wszystkich starszych pacjentów - zarówno w leczeniu pierwszego rzutu, jak i nawrotu - jest włączenie pacjenta do badania klinicznego.</p> <p><u>Nawrotowy/oporny MCL</u></p> <p>Wybór 2. linii oraz kolejnej linii leczenia powinien być dostosowany do wieku i stanu pacjenta.</p> <p>Po długotrwałej remisji można rozważyć powtórzenie leczenia I. linii. W przeciwnym razie, u pacjentów starszych w dobrym stanie leki bez oporności krzyżowej i schematy leczenia powinno być preferowane jako terapia ratunkowa.</p> <p>W kolejnych nawrotach lub u pacjentów w podeszłym wieku podatnych na leczenie należy rozważyć monoterapię za pomocą leków celowanych (w szczególności ibrutynib, <b>lenalidomid</b> ± rytuksymab, temsyrolimus ± rytuksymab, bortezom b), jak również dobrze tolerowane schematy chemioterapii z dostosowaniem dawki oraz radioterapię paliatywną.</p> <p>Podczas gdy nowsze leki celowane, takie jak ibrutynib i <b>lenalidomid</b> mogą przynosić korzyści, to nie ma danych z badań klinicznych dla tej podgrupy pacjentów, a zatem nie można podać jednoznacznych zaleceń. W przypadku choroby nawrotowej lub opornej leczenie należy dostosować do wieku i stanu pacjenta. Poza schematami niewykazującymi oporności krzyżowej, jako opcję leczenia wymienia się: ibrutynib (II A), <b>lenalidomid</b> ± rytuksymab (II B), temsyrolimus ± rytuksymab (II B), bortezomib (V B) (konsensus 100%).</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane</i></p> <p><i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, zdecydowanie niezalecane</i></p>

### Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Wybór komparatorów został dokonany na podstawie wytycznych klinicznych przedstawionych powyżej.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że nie ma złotego standardu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Wybór terapii po nawrocie zależy od wieku i stanu sprawności pacjenta oraz leczenia stosowanego w ramach pierwszej linii.

Wytyczne ESMO (2017 i 2018) i PTOK (2013) wskazują lenalidomid, ibrutynib, bortezomib oraz temsyrolimus jako terapie stosowane w leczeniu choroby nawrotowej lub opornej na leczenie. Temsyrolimus (produkt leczniczy Torisel) podobnie jak ibrutynib (produkt leczniczy Imbruvica) są zarejestrowane w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, ang. mantle cell lymphoma) i były już przyjmowane przez pacjenta wskazanego we wniosku. Bortezomib (produkt leczniczy Velcade) jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Pacjent, którego dotyczy zlecenie otrzymała wszystkie możliwe do zastosowania, a także wymienione w wytycznych terapie, w związku z czym nie ma aktywnego komparatora w ocenianym wskazaniu. 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 można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną może stanowić najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

## 6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

W załączonym do zlecenia wniosku wskazano wartość brutto 3 miesięcy terapii lenalidomidem (3 opakowania po 21 kapsułki á 25 mg). Dawkowanie wg wniosku obejmuje „1 kapsułkę po 25 mg”. Chłoniak z komórek płaszczą jest wskazaniem rejestracyjnym, a dawkowanie wnioskowany sposób dawkowania odpowiada dawkowaniu zalecanemu w ChPL (25 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli). Wnioskowana ilość opakowań pokrywa zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania w okresie 3 miesięcy terapii.

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

**Tabela 14. Ceny i koszty produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid)**

	Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii [PLN]
<b>Revlimid (lenalidomid)</b>	według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████ PLN (netto)* / ██████████ (brutto)

\* cena brutto według zlecenia MZ pomniejszona o 8% VAT

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Revlimid (lenalidomid) wynosi: ██████████ PLN brutto.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leku oraz długości terapii.

## **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

- Trněný 2016**  
MCL-002/SPRINT  
Trněný M., Lamy T., Walewski J., Belada D., Mayer J., Radford J., Jurczak W., Morschhauser F., Alexeeva J., Rule S., Afanasyev B., Kaplanov K., Thyss A., Kuzmin A., Voloshin S., Kuliczowski K., Giza A., Milpied N., Stelitano C., Marks R., Trümper L., Biyukov T., Patturajan M., Casadebaig Bravo M-L., Arcaini L. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002, SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre. *The Lancet. Oncology*; 2016; 17(3): 319-331.
- Arcaini 2018**  
MCL-002/SPRINT  
Arcaini L, Lamy T, Walewski J, Belada D, Mayer J, Radford J, Jurczak W, Morschhauser F, Alexeeva J, Rule S, Cabeçadas J, Campo E, Pileri SA, Biyukov T, Patturajan M, Casadebaig Bravo ML, Trněný M; SPRINT Trial Investigators. Prospective subgroup analyses of the randomized MCL-002 (SPRINT) study: lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018 Jan;180(2):224-235.
- Goy 2013**  
MCL-001/EMERGE  
Goy A, Sinha R, Williams ME, Kalayoglu Besisik S, Drach J, Ramchandren R, Zhang L, Cicero S, Fu T, Witzig TE. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3688-95. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2835. Epub 2013 Sep 3.
- Witzig 2017**  
Witzig T, Zinzani P, Habermann T et al. Long-term analysis of phase II studies of single-agent lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2017 Oct; 92(10): E575–E583.
- Eve 2012**  
Eve HE, Carey S, Richardson SJ, Heise CC, Mamidipudi V, Shi T, Radford JA, Auer RL, Bullard SH, Rule SA. Single-agent lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a UK phase II study suggest activity and possible gender differences. *Br J Haematol*. 2012 Oct;159(2):154-63. doi: 10.1111/bjh.12008. Epub 2012 Aug 9.
- Witzig 2011**  
NHL-003  
T.E.Witzig, J.M.Vose, P.L.Zinzani, C.B.Reeder, R.Buckstein, J.A.Polikoff, R.Bouabdallah, C.Haioun, H.Tilly, P.Guo, D.Pietronigro, A.L.Ervin-Haynes, M.S.Czuczman. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*. Volume 22, Issue 7, July 2011, Pages 1622-1627.
- Zinzani 2013**  
NHL-003  
P L Zinzani, J M Vose, M S Czuczman, C B Reeder, C Haioun, J Polikoff, H Tilly, L Zhang, K Prandi, J Li, T E Witzig. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. *Ann Oncol*. 2013 Nov;24(11):2892-7. doi: 10.1093/annonc/mdt366. Epub 2013 Sep 12.
- Stefoni 2018**  
Stefoni V, Pellegrini C, et al. Lenalidomide in Pretreated Mantle cell lymphoma Patients: An Italian Observational Multicenter Retrospective Study in Daily Clinical Practice, the Lenamant Study. *The Oncologist*, 2018, 23: 1-6.

### Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2018**  
Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, Spina M, Stauder R, Trněný M, Wedding U, Fields P; ESMO Lymphoma Consensus Conference Panel Members. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol*. 2018 Mar 1;29(3):544-562. <https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2935482-1>
- ESMO 2017**  
Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, Shpi berg O, Walewski J, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv62-iv71. [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)42151-0/pdf](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)42151-0/pdf)
- PTOK 2013**  
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory układu chłonnego. Jan Walewski. 889-896. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_P TOK\\_tom2\\_13\\_Nowotwory\\_ukladu\\_chlonnego\\_20130301.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_P TOK_tom2_13_Nowotwory_ukladu_chlonnego_20130301.pdf)

### Pozostałe publikacje

- AWA Revlimid 2019**  
Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą (ICD-10 C85.7)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.29.2019. Data ukończenia: 05.07.2019 r.
- ChPL Revlimid**  
Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 10.06.2020 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revlimid>
- Obwieszczenie MZ**  
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.
- SRP 56/2019**  
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/106/SRP/U\\_27\\_268\\_190715\\_s\\_56\\_Revlimid\\_lenalidomid\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/SRP/U_27_268_190715_s_56_Revlimid_lenalidomid_w_ref.pdf)
- RPA 54/2019**  
Opinia Prezesa nr 24/2019 z dnia 21 marca 2019 r [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/042/REK/Rdtl\\_24\\_2019\\_lmruvica\\_ch\\_komorek\\_plaszcz.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/042/REK/Rdtl_24_2019_lmruvica_ch_komorek_plaszcz.pdf)



## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 31.08.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	"Lymphoma, Mantle-Cell" [MeSH]	3,098
2.	"Mantle-Cell Lymphoma" [tw]	4,686
3.	"Mantle-Cell Lymphomas" [tw]	405
4.	"Mantle-Zone Lymphoma" [tw]	87
5.	"Mantle-Zone Lymphomas" [tw]	10
6.	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</b>	5,395
7.	lenalidomide [NM]	2,667
8.	lenalidomide [TW]	4,691
9.	revlimid [TW]	132
10.	revimid [TW]	9
11.	CC 5013 [TW]	57
12.	CC5013 [TW]	65
13.	<b>#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12</b>	4,713
14.	("second line" OR second-line OR "2nd line" OR (second AND line)) OR ("third line" OR "third-line" OR "3rd line") OR (refractory OR recurrent OR resistant OR rescue OR salvage OR failed OR failure) OR (pretreated OR pre-treated OR "previously treated" OR "prior treatment" OR "late stage") OR (refractor* OR relaps* OR recurrence) OR "Recurrence"[Mesh]	3,261,627
15.	<b>#6 AND #13 AND #14</b>	113