



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

**Revlimid (lenalidomid)**  
**we wskazaniu:**  
**chłoniak Hodgkina NS (ICD10: C81.1)**

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

Nr: OT.422.112.2020

Data ukończenia: 30.09.2020

## 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 (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

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>Allo-SCT</b>	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (ang. allogeneic stem cells transplantation)
<b>ASCT/auto-HSCT</b>	autologiczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cells transplantation)
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>EFS</b>	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event free survival)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>HDCT</b>	chemioterapia w wysokich dawkach (ang. high-dose chemotherapy)
<b>HL</b>	chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin lymphoma)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NE</b>	nie osiągnięto (ang. not estimable)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NSHL</b>	HL w typie stwardnienie guzkowe
<b>ORR</b>	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PD-1</b>	receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed cell death protein 1)
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji (ang. progression free survival)
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomenacja Prezesa Agencji
<b>SD</b>	choroba stabilna (ang. stable disease)
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	3
Spis treści .....	4
<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.....	12
3.2. Dodatkowe informacje.....	15
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>17</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>21</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>22</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>23</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>24</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	24

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 08.09.2020, znak PLD.4530.2681.2020.AK (data wpływu do Agencji 09.09.2020), 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), tabletki á 10 mg, 21 tabletek we wskazaniu: chłoniak Hodgkina NS (ICD-10: C81.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące pacjenta, którego dotyczy wniosek:

- leczenie: 6x ABVD, 2x DHAP, 4x BV, 4x BGD (ratunkowo), COPP, Niwolumab (po początkowej poprawie gwałtowne pogorszenie)
- pacjent obciążony dodatkowo przewlekłą chorobą nerek, chorobą niedokrwienną serca oraz nadciśnieniem tętniczym.

Wraz z wnioskiem przekazano opinię Konsultanta Wojewódzkiego ds. hematologii w sprawie wniosku o wydanie zgody na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL „Lenalidomid w leczeniu opornego chłoniaka z komórek płaszczą”. W związku z rozbieżnością wskazań ze zlecenia z MZ i opisanego w opinii Konsultanta, w dniu 18.09.2020 zwrócono się do MZ drogą elektroniczną z prośbą o wyjaśnienie ww. niezgodności. W dniu 18.09.2020 otrzymano odpowiedź z potwierdzeniem, że przekazana opinia jest właściwa, a rozbieżność wynika „prawdopodobnie z pomyłki”.

W 2014 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego w szerszym wskazaniu co analizowane, tj. lenalidomid we wskazaniu C81 Choroba Hodgkina, w ramach oceny „usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: bendamustyna we wskazaniu C81 Choroba Hodgkina wraz z rozszerzeniami oraz lenalidomid we wskazaniu C81 Choroba Hodgkina.”. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. [SRP 43/2014, RPA 39/2014].

## Problem zdrowotny

Chłoniak Hodgkina (HL ang. Hodgkin Lymphoma, dawniej ziarnica złośliwa) jest chorobą nowotworową układu chłonnego. Charakteryzuje się obecnością niewielkiej liczby olbrzymich wielojądrzastych komórek Reed-Sternberga oraz jednojądrzastych komórek Hodgkina, które stanowią jedynie 1–2% populacji komórek węzła chłonnego, ale indukują odczynową proliferację między innymi limfocytów, monocytów, histiocytów i makrofagów tworzących nacieki ziarniczy. W obrębie tego kodu C81 wyróżnia się m.in. podkod C81.1 stwardnienie guzkowe.

Zachorowalność na HL ma charakter stały i w krajach rozwiniętych wynosi 2–3 przypadków, a śmiertelność 0,4 przypadku na 100 tys. na rok. Częstość zachorowań u mężczyzn w stosunku do kobiet wynosi 1,3:1. Klasyczny chłoniak Hodgkina, stwardnienie guzkowe, stanowi ok. 75% wszystkich rozpoznań CHL w Europie i w USA. Rozwijają się głównie u młodych dorosłych ze szczytem zachorowań między 15 a 34 r. ż., nieco częściej u kobiet.

Rokowanie w HL jest dobre, a odsetek wyleczeń sięga 80%. Około 10% chorych (szczególnie w zaawansowanych stadiach) nie osiąga CR, a u kolejnych 20–30% pacjentów, którzy początkowo uzyskali odpowiedź na leczenie, dochodzi do nawrotu choroby.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowiska prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego, Dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, przedstawionego w raporcie dot. leku Opdivo Nr. OT.422.84.2019 skutkiem następstw chłoniaka Hodgkina są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia. W uzasadnieniu ekspert napisał, że „wszystkie wymienione konsekwencje wynikają z nieopanowanego przebiegu opornego chłoniaka Hodgkina.”.

W tym samym raporcie ekspert dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, jako skutki następstw choroby wskazała: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy i obniżenie jakości życia. W uzasadnieniu ekspert napisała „U pacjenta chorego

na chłoniaka Hodgkina, u którego wyczerpano dostępne metody leczenia finansowane ze środków publicznych choroba będzie miała charakter postępujący”.

### **Efektywność kliniczna i praktyczna**

#### **Shea 2020**

##### *Skuteczność*

Spośród 27 pacjentów włączonych do tego badania, dane z obserwacji umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie były dostępne dla 26 pacjentów. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 51,3 miesiąca (zakres od 12,2 do 76,2 miesiąca) przeżyło 23 z 26 pacjentów. Mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (definiowana jako czas od pierwszej dawki badanego leku do niepowodzenia leczenia, progresji lub zgonu, z niepowodzeniem leczenia, obejmującym przerwanie podawania badanego leku z jakiegokolwiek powodu) wyniosła 9,4 miesiąca, a mediana PFS nie została osiągnięta, dla 17 z 26 pacjentów (65,4%) pozostających w remisji podczas ostatniej obserwacji.

Po wykluczeniu pacjentów, którzy przegrali leczenie lenalidomidem z powodu progresji przed 12. cyklem, nie zaobserwowano różnicy w PFS między tymi, którzy ukończyli i nie ukończyli 12 cykli lenalidomidu, chociaż liczba zdarzeń w obu grupach była mała i nie była wystarczająca by wykazać moc dla tej analizy

##### *Bezpieczeństwo*

Mediana liczby cykli podanego lenalidomidu wyniosła 7 (zakres: 0-18). Spośród 27 pacjentów ocenianych pod kątem pierwszorzędnego punktu końcowego, 4 przerwało terapię z powodu progresji, a 2 z powodu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych. Z pozostałych 21, 10 ukończyło 12 miesięcy leczenia lenalidomidem. Przyczyną przerwania leczenia była toksyczność hematologiczna (n=7) i toksyczność niehematologiczna (n=4). Specyficznymi niehematologicznymi objawami toksyczności prowadzącymi do przerwania leczenia były zapalenie płuc i migotanie przedsionków (1 pacjent); żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i ból głowy (1 pacjent); niewydolność nerek, hipokaliemia i wysypka (1 pacjent); i zapalenie trzustki (1 pacjent). Specyficzną toksycznością hematologiczną prowadzącą do przerwania leczenia była neutropenia (n=5) i neutropenia + trombocytopenia (n=2). Wskaźnik rezygnacji przed 12 miesiącami leczenia wyniósł 52% (11 z 21). Tylko 7 z 21 pacjentów (33%) ukończyło pełne 18 cykli terapii. Dla 7 pacjentów, którzy ukończyli 18 miesięcy, 2 tolerowało lenalidomid w planowanej maksymalnej dawce (25 mg na dobę). Pozostali pacjenci wymagali zmniejszenia dawki do 10 mg (1 pacjent) lub 5 mg (4 pacjentów). W tej populacji pacjentów często występowały objawy toksyczności hematologicznej. Biorąc pod uwagę tylko pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę lenalidomidu, 15 z 26 pacjentów (58%) doświadczyło toksyczności hematologicznej stopnia 3 do 4, a 5 (19%) doświadczyło toksyczności hematologicznej stopnia 4. Połowa wszystkich pacjentów doświadczyła neutropenii  $\geq 3$ . stopnia. Najczęstszymi niehematologicznymi objawami toksyczności (dowolnego stopnia) były podwyższone stężenia aminotransferaz (39%), zmęczenie (35%), hipokaliemia (31%), infekcja (31%) i wysypka (27%). Jediną niehematologiczną toksycznością  $\geq 3$ . stopnia obserwowaną u więcej niż 1 pacjenta była hipokaliemia (4 pacjentów, 15%).

#### **Fehinger 2011**

##### *Skuteczność*

Spośród 36 pacjentów poddanych ocenie, uzyskano: 1 całkowitą remisję choroby, 6 częściowych remisji choroby, a 5 pacjentów pozostawało w stanie stabilnym przez okres  $\geq 6$  miesięcy. Obiektywny całkowity odsetek uzyskanej remisji wyniósł 19%, ORR cytostatyczny wyniósł 33%. Mediana trwania odpowiedzi całkowitej i częściowej wyniosła 6 miesięcy (zakres: 4 do  $\geq 24$  miesiące), natomiast mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 15 miesięcy (zakres: 4 do  $\geq 34$ ) w grupie pacjentów z odpowiedziami CR/PR/SD  $\geq 6$  miesięcy. Mediana PFS w całej populacji z badania wyniosła 4 miesiące (95% CI: 2-6), natomiast mediana OS wyniosła 20 miesięcy (95% CI: 15 – NE).

##### *Bezpieczeństwo*

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. należały: neutropenia (47%), leukopenia (29%), anemia (29%), limfopenia (24%), trombocytopenia (18%). Infekcje w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u trzech pacjentów (zapalenie płuc niezidentyfikowany patogenem u dwóch pacjentów, oraz jedna infekcja wirusem paragrypy). Dawkę lenalidomidu zredukowano u siedmiu pacjentów z powodu cytopenii (trzech pacjentów), zmęczenia (dwoje pacjentów), podwyższonego poziomu AST (jeden pacjent) i neuropatii (jeden pacjent), ponadto czterech pacjentów przerwało terapię lenalidomidem ze względu na wysypkę (dwoje pacjentów), podwyższony poziom transaminaz/bilirubiny, cytopenię. U jednego pacjenta wystąpiła reakcja guza w stopniu 2. W trakcie badania zmarło dwóch pacjentów, jeden z powodu nagłej progresji choroby w trakcie pierwszego cyklu leczenia w badaniu oraz drugi z nieznanego przyczyny w 17. cyklu podczas wstrzymania leczenia spowodowanego cytopenią.

## Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Revlimid. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

## Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Odnaleziono trzy dokumenty opisujące wytyczne leczenia chłoniaka Hodgkina: amerykańskie NCCN 2020, polskie PTOK 2020 oraz europejskie ESMO 2018. Zastosowanie lenalidomidu w leczeniu klasycznego HL jest zalecane w wytycznych NCCN 2020, pozostałe dwa dokumenty nie wymieniają tej substancji leczniczej.

Odnaleziono wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: różne schematy chemioterapii, radioterapię (w niektórych przypadkach), inhibitory PD-1 (np. pembrolizumab lub niwolumab), bendamustynę, brentuksymab vedotin i ewerolimus.

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 można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną mogłoby być zastosowanie ewerolimusu.

Publikacja *Johnston 2010* opisuje badanie II fazy, włączające dorosłych pacjentów z nawrotem lub opornością HL, którzy otrzymywali wcześniej leczenie. Do badania włączono 19 pacjentów z HL, mediana wieku wyniosła 37 lat (zakres, 27-68), stosowano ewerolimus w monoterapii w dawce 10 mg dziennie (mediana otrzymanych cykli terapii: 7, gdzie jeden cykl to 4 tygodnie). Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 47% (95%CI: 24-71%), przy czym 8 pacjentów osiągnęło częściową, a 1 pacjent całkowitą odpowiedź. Mediana czasu do progresji (TTP) wyniosła 7,2 miesiąca (95% CI: 5,9 – 9,5); mediana PFS wyniosła 6,2 miesiąca (95% CI: 5,9 – 9,5); mediana OS 25,2 miesiąca (95% CI: 13,0 – nie osiągnięto). Czterech spośród pacjentów, którzy mieli odpowiedź na leczenie po 12 miesiącach pozostawało bez progresji. Po 36 miesiącach 1 pacjent wciąż był leczony, pozostali opuścili badanie w powodu progresji (16 pacj.), toksyczności (1 pacj.) oraz śmierci spowodowana infekcją (1 pacj.). Zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym typu hematologicznego i niehematologicznego doświadczyło po 11 pacjentów. Czternastu pacjentów (74%) miało przynajmniej jedno zdarzenie stopnia 3./4. które było przynajmniej potencjalnie związane z ewerolimusem. Czterech pacjentów doświadczyło toksyczności płucnej w stopniu 3. lub wyższym.

## Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł brutto. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (np. RSS).

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest ewerolimus. Koszt 3-miesięcznej terapii tym lekiem wynosi: 15 455,08 zł brutto (dla najtańszego produktu leczniczego w dawce 10 mg). Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano ceny leków pochodzące z obwieszczenia MZ z dn 24.08.2020.

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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 50 pacjentów przez trzy miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto (przyjmując koszty podane we wniosku dołączonym do zlecenia).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

## Uwagi dodatkowe

Wskazanie chłoniak Hodgkina NS (C81.1) nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych dla leku Revlimid (off-label).

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 08.09.2020, znak PLD.4530.2681.2020.AK (data wpływu do Agencji 09.09.2020), 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), tabletki á 10 mg, 21 tabletek we wskazaniu: chłoniak Hodgkina NS (ICD-10: C81.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące pacjenta, którego dotyczy wniosek:

- leczenie: 6x ABVD, 2x DHAP, 4x BV, 4x BGD (ratunkowo), COPP, Niwolumab (po początkowej poprawie gwałtowne pogorszenie)
- pacjent obciążony dodatkowo przewlekłą chorobą nerek, chorobą niedokrwienną serca oraz nadciśnieniem tętniczym.

Wraz z wnioskiem przekazano opinię Konsultanta Wojewódzkiego ds. hematologii w sprawie wniosku o wydanie zgody na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL „Lenalidomid w leczeniu opornego chłoniaka z komórek płaszczka”. W związku z rozbieżnością wskazań ze zlecenia z MZ i opisanego w opinii Konsultanta, w dniu 18.09.2020 zwrócono się do MZ drogą elektroniczną z prośbą o wyjaśnienie ww. niezgodności. W dniu 18.09.2020 otrzymano odpowiedź z potwierdzeniem, że przekazana opinia jest właściwa, a rozbieżność wynika „prawdopodobnie z pomyłki”.

W 2014 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego w szerszym wskazaniu co analizowane, tj. lenalidomid we wskazaniu C81 Choroba Hodgkina, w ramach oceny „usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: bendamustyna we wskazaniu C81 Choroba Hodgkina wraz z rozszerzeniami oraz lenalidomid we wskazaniu C81 Choroba Hodgkina.”. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. [SRP 43/2014, RPA 39/2014].

### 2.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Wg polskiej edycji klasyfikacji rozpoznań ICD-10, do C81 zalicza się ziarnicę złośliwą (choroba Hodgkina) (obejmuje: kody morfologiczne M965–M966 z określeniem charakteru nowotworu przez kod /3). W obrębie tego kodu wyróżnia się następujące podkody:

- C81.0 Przewaga limfocytów Przewaga limfocytów i histiocytów
- C81.1 Stwardnienie guzkowe
- C81.2 Postać mieszanokomórkowa
- C81.3 Zanik limfocytów
- C81.7 Inna postać ziarnicy złośliwej
- C81.9 Ziarnica złośliwa, nieokreślona.

Chłoniak Hodgkina (HL ang. Hodgkin Lymphoma, dawniej ziarnica złośliwa) jest chorobą nowotworową układu chłonnego. Charakteryzuje się obecnością niewielkiej liczby olbrzymich wielojądrzastych komórek Reed-Sternberga oraz jednojądrzastych komórek Hodgkina, które stanowią jedynie 1–2% populacji komórek węzła chłonnego, ale indukują odczynową proliferację między innymi limfocytów, monocytów, histiocytów i makrofagów tworzących nacieki ziarnicy.

[PTOK 2020]

#### Epidemiologia

Zachorowalność na HL ma charakter stały i w krajach rozwiniętych wynosi 2–3 przypadków, a śmiertelność 0,4 przypadku na 100 tys. na rok. Częstość zachorowań u mężczyzn w stosunku do kobiet wynosi 1,3:1.

Obserwuje się dwa szczyty zachorowań: w 3. dekadzie życia i po 50. roku życia. W krajach rozwijających się choroba częściej występuje w dzieciństwie. U rodzeństwa chorych na HL tej samej płci stwierdza się 10-krotnie



wyższe ryzyko rozwoju choroby. W przypadku bliźniąt jednojajowych chorych na HL ryzyko zachorowania u rodzeństwa jest 99-krotnie wyższe niż u bliźniąt dwujajowych. Ponadto na wyższe ryzyko zachorowania wpływają: wyższy status socjoekonomiczny, mniejsza liczba rodzeństwa oraz skłonność do atopii, co prawdopodobnie ma związek z mniejszą ekspozycją na czynniki zakaźne w dzieciństwie. Dane epidemiologiczne i serologiczne wskazują, że zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV, Epstein-Barr virus) wiążą się z rozwojem HL. Genom EBV jest wykrywany w 20–80% materiału histologicznego z węzłów chłonnych. Związek zakażenia ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, human immunodeficiency virus) z częstością zachorowań na HL nie jest jednoznaczny. Natomiast u pacjentów z HIV choroba występuje zazwyczaj w stadiach zaawansowanych, nierzadko z lokalizacją pozawęzłową. U palaczy tytoniu częstość zachorowań na HL jest około 2-krotnie większa.

[PTOK 2020]

Klasyczny chłoniak Hodgkina, stwardnienie guzkowe, stanowi ok. 75% wszystkich rozpoznań CHL w Europie i w USA. Rozwijają się głównie u młodych dorosłych ze szczytem zachorowań między 15 a 34 r. ż., nieco częściej u kobiet.

[OT.422.84.2019]

### Rokowanie

Rokowanie w HL jest dobre, a odsetek wyleczeń sięga 80%. Około 10% chorych (szczególnie w zaawansowanych stadiach) nie osiąga CR, a u kolejnych 20–30% pacjentów, którzy początkowo uzyskali odpowiedź na leczenie, dochodzi do nawrotu choroby.

[PTOK 2020]

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowiska prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego, Dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, przedstawionego w raporcie dot. leku Opdivo Nr. OT.422.84.2019<sup>1</sup> skutkiem następstw chłoniaka Hodgkina są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia. W uzasadnieniu ekspert napisał, że „wszystkie wymienione konsekwencje wynikają z nieopanowanego przebiegu opornego chłoniaka Hodgkina.”.

W tym samym raporcie<sup>1</sup> ekspert dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, jako skutki następstw choroby wskazała: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy i obniżenie jakości życia. W uzasadnieniu ekspert napisała „U pacjenta chorego na chłoniaka Hodgkina, u którego wyczerpano dostępne metody leczenia finansowane ze środków publicznych choroba będzie miała charakter postępujący”.

## 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) tabletki á 10 mg, opakowanie 21 tabletek
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	chłoniak Hodgkina NS (ICD-10: C81.1)

<sup>1</sup> OT.422.84.2019 Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych

<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<p><u>Szpiczak mnogi</u> Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>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.</p> <p>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> <p><u>Zespoły mielodysplastyczne</u> 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><u>Chłoniak z komórek płaszczka</u> Produkt Revlimid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.</p> <p><u>Chłoniak grudkowy</u> 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>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	1x 1 tabletkę na dobę przez 21 dni i 7 dni przerwy w każdym cyklu
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 cykle leczenia

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych (off-label).

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania lenalidomidu we wskazaniu chłoniak Hodgkina NS (stwardnienie guzkowe) wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.09.2020 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 Hodgkina NS (stwardnienie guzkowe)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	lenalidomid	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	nie dotyczy
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w pełnym tekście,</li> <li>• publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>• publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

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

Do niniejszego opracowania włączono 2 badania:

- Fehniger 2011 (jednoramienne, wieloośrodkowe, prospektywne badanie II fazy);
- Shea 2020 (jednoramienne, wieloośrodkowe, prospektywne badanie I fazy).

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

Badanie	Metodyka	Populacja
<p><b>Shea 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Siteman Cancer Center Investment Program Team Science Award (P30 CA091842 T.A.F), the Biostatistics Core, Clinical Trials Core, and Imaging Response Assessment Team via the National Cancer Institute Comprehensive Cancer Center support grant P30 CA091842, the Foundation for Barnes-Jewish Hospital Steinback Fund (N.L.B), Clinical and Translational Science Award (CTSA) grant (UL1 TR000448) i P30 CA091842.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jednoramiennie, wieloośrodkowe, prospektywne badanie I fazy</li> <li>Okres obserwacji: mediana 51,3 mies. (zakres: 12,2-76,2),</li> <li>Interwencja: lenalidomid 15-25 mg dziennie w okresie od 1-21 dnia 28-dniowego cyklu</li> </ul>	<p><u>Liczba pacjentów</u> 27 pacjentów z nawrotowym lub opornym klasycznym HL po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych. Podtyp nowotworu stwardnienie guzkowe: 14 (51,9%) pacjentów</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> Minimum 1 linia terapii systemowej. Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych.</p>
<p><b>Fehniger 2011</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Celgene Corporation, ASCO, Foundation for Barnes-Jewish Hospital. National Institutes of Health grant (K08HL093299), Biostatistics Core, Clinical Trials Core, Imaging Response Assessment Team, and Tissue Procurement Core of the Siteman Cancer Center, (poprzez National Cancer Institute Comprehensive Cancer Center support grant (P30 CA091842))</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jednoramiennie, wieloośrodkowe, prospektywne badanie II fazy</li> <li>Okres obserwacji: mediana 20 mies. (zakres: 1-43)</li> <li>Interwencja: lenalidomid 25 mg dziennie, w okresie od 1-21 dnia 28-dniowego cyklu</li> </ul>	<p><u>Liczba pacjentów</u> 38 pacjentów z nawrotowym lub opornym klasycznym HL, po przynajmniej 1 wcześniejszej terapii systemowej. Podtyp nowotworu stwardnienie guzkowe: 30 (79%) pacjentów</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> Mediana liczby wcześniejszych linii chemioterapii terapii: 4 (zakres: 2-9) Transplantacja komórek macierzystych: 33 pacjentów (87%) Radioterapia: 24 (63%) pacjentów</p>

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

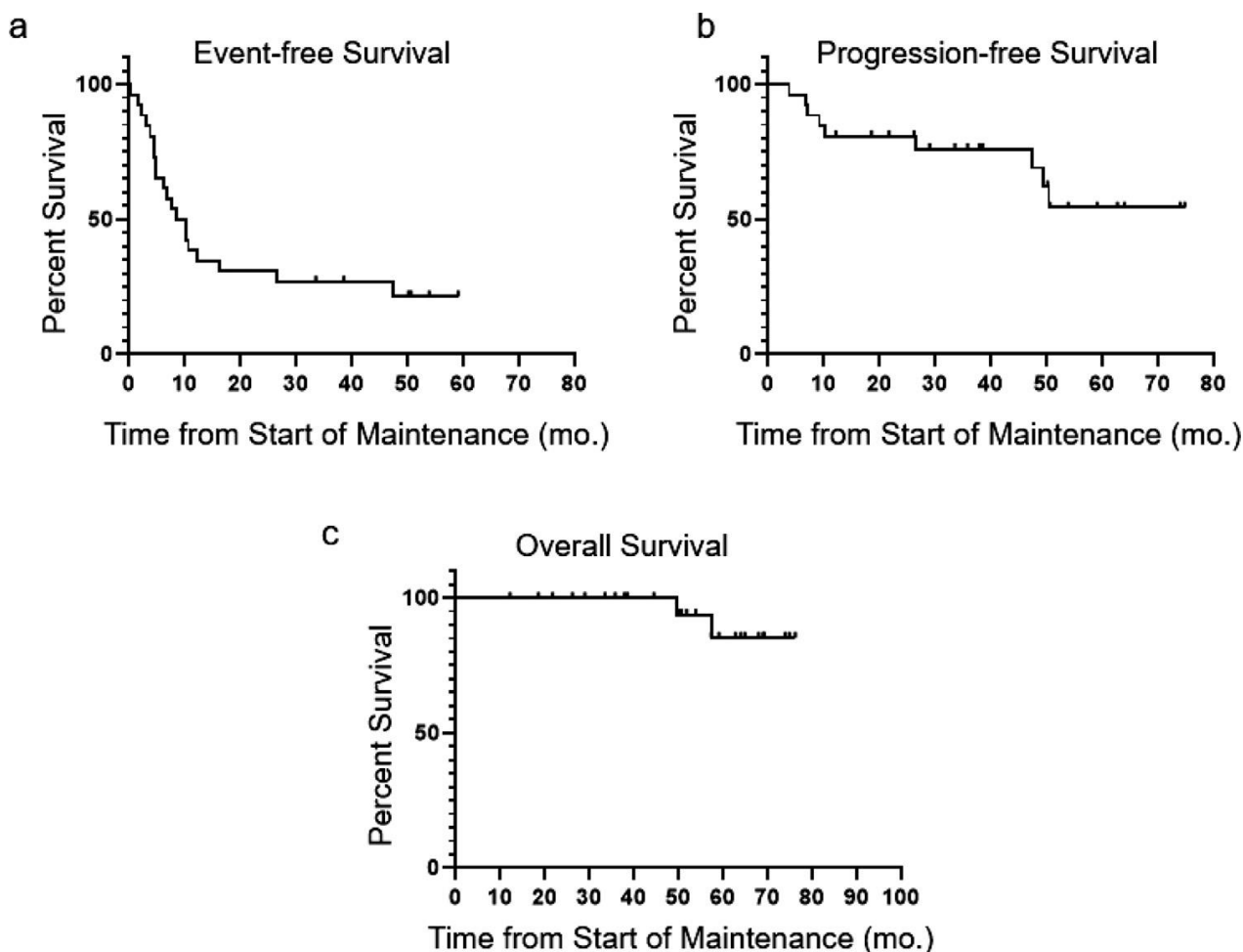
#### Skuteczność kliniczna

##### Shea 2020

##### *Skuteczność*

Spośród 27 pacjentów włączonych do tego badania, dane z obserwacji umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie były dostępne dla 26 pacjentów. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 51,3 miesiąca (zakres od 12,2 do 76,2 miesiąca) przeżyło 23 z 26 pacjentów. Mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (definiowana jako czas od pierwszej dawki badanego leku do niepowodzenia leczenia, progresji lub zgonu, z niepowodzeniem leczenia, obejmującym przerwanie podawania badanego leku z jakiegokolwiek powodu) wyniosła 9,4 miesiąca, a mediana PFS nie została osiągnięta, dla 17 z 26 pacjentów (65,4%) pozostających w remisji podczas ostatniej obserwacji (rys. 1).

Po wykluczeniu pacjentów, którzy przerwali leczenie lenalidomidem z powodu progresji przed 12. cyklem, nie zaobserwowano różnicy w PFS między tymi, którzy ukończyli i nie ukończyli 12 cykli lenalidomidu, chociaż liczba zdarzeń w obu grupach była mała i nie była wystarczająca by wykazać moc dla tej analizy



Rysunek 1. Wykresy Kaplana-Meiera przedstawiające (a) przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, definiowane jako czas od podania pierwszej dawki lenalidomidu do niepowodzenia leczenia, nawrotu lub śmierci z jakiegokolwiek powodu), z niepowodzeniem leczenia, definiowanym jako odstawienie badanego leku z dowolnego powodu), (b) przeżycie wolne od progresji (PFS, definiowany jako czas od podania pierwszej dawki lenalidomidu do progresji lub zgonu z powodu choroby) oraz (c) przeżycie całkowite (OS dla wszystkich pacjentów ocenianych pod kątem tych punktów końcowych (n = 26). Pacjenci z remisją w czasie ostatniej wizyty kontrolnej zostali oceniani w tym punkcie czasowym. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 51,3 miesiąca (zakres: 12,2-76,2), mediana EFS wyniosła 9,4 miesiąca, a mediana PFS i OS nie została osiągnięta. Dwudziestu trzech z 26 pacjentów (88,5%) nadal żyło w czasie ostatniej obserwacji, w tym 6, u których wystąpiła progresja po ASCT.

### Bezpieczeństwo

Mediana liczby cykli podanego lenalidomidu wynosiła 7 (zakres: 0-18). Spośród 27 pacjentów ocenianych pod kątem pierwszorzędnego punktu końcowego, 4 przerwało terapię z powodu progresji, a 2 z powodu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych. Z pozostałych 21, 10 ukończyło 12 miesięcy leczenia lenalidomidem. Przyczyną przerwania leczenia była toksyczność hematologiczna (n=7) i toksyczność niehematologiczna (n=4). Specyficznymi niehematologicznymi objawami toksyczności prowadzącymi do przerwania leczenia były zapalenie płuc i migotanie przedsionków (1 pacjent); żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i ból głowy (1 pacjent); niewydolność nerek, hipokaliemia i wysypka (1 pacjent); i zapalenie trzustki (1 pacjent). Specyficzną toksycznością hematologiczną prowadzącą do przerwania leczenia była neutropenia (n=5) i neutropenia + trombocytopenia (n=2). Wskaźnik rezygnacji przed 12 miesiącami leczenia wyniósł 52% (11 z 21). Tylko 7 z 21 pacjentów (33%) ukończyło pełne 18 cykli terapii. Wśród 7 pacjentów, którzy ukończyli 18 miesięcy, 2 tolerowało lenalidomid w planowanej maksymalnej dawce (25 mg na dobę). Pozostali pacjenci wymagali zmniejszenia dawki do 10 mg (1 pacjent) lub 5 mg (4 pacjentów). W tej populacji pacjentów często występowały objawy toksyczności hematologicznej. Biorąc pod uwagę tylko pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę lenalidomidu, 15 z 26 pacjentów (58%) doświadczyło toksyczności hematologicznej stopnia 3 do 4, a 5 (19%) doświadczyło toksyczności hematologicznej stopnia 4. Połowa wszystkich pacjentów doświadczyła neutropenii  $\geq 3$ . stopnia. Najczęstszymi niehematologicznymi objawami toksyczności (dowolnego stopnia) były podwyższone stężenia aminotransferaz (39%), zmęczenie (35%), hipokaliemia (31%), infekcja (31%) i wysypka (27%). Jediną niehematologiczną toksycznością  $\geq 3$ . stopnia obserwowaną u więcej niż 1 pacjenta była hipokaliemia (4 pacjentów, 15%).

**Fehinger 2011**

*Skuteczność*

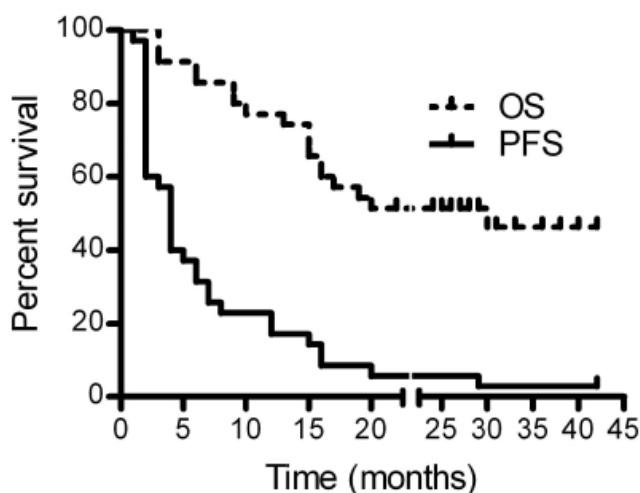
Spśród 36 pacjentów poddanych ocenie, uzyskano: 1 całkowitą remisję choroby, 6 częściowych remisji choroby, a 5 pacjentów pozostawało w stanie stabilnym przez okres ≥ 6 miesięcy. Obiektywny całkowity odsetek uzyskanej remisji wyniósł 19%, ORR cytostatyczny wyniósł 33%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Odsetki odpowiedzi na leczenie**

Odpowiedź	I. pacjentów	odsetek całej populacji (N= 38) [%]	odsetek populacji poddanej ewaluacji (N= 36) [%]
CR	1	2,6	2,8
PR	6	15,7	16,6
SD > 6 mies.	5	13,2	13,9
ORR (CR+PR)	7	18,4	19,4
Cytostatyczny ORR (CR+PR+SD > 6 mies.)	12	31,6	33,3

Skróty: CR – odpowiedź całkowita, ORR - odsetek odpowiedzi, PR – odpowiedź częściowa, SD > 6 mies. – stabilna choroba utrzymująca się ponad 6 miesięcy.

Mediana trwania odpowiedzi całkowitej i częściowej wynosiła 6 miesięcy (zakres: 4 do ≥24 miesiące), natomiast mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 15 miesięcy (zakres: 4 do ≥34) w grupie pacjentów z odpowiedziami CR/PR/SD ≥6 miesięcy. Mediana PFS w całej populacji z badania wyniosła 4 miesiące (95% CI: 2-6), natomiast mediana OS wyniosła 20 miesięcy (95% CI: 15 – NE).



Rysunek 2. Krzywa Kaplan-Meiera dla PFS i OS (Fehinger 2011). Analiza przeżycia dla 35 pacjentów z ewaluowaną chorobą poddającą się ocenie, którzy ukończyli przynajmniej 2 cykle leczenia lenalidomidem.

*Bezpieczeństwo*

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. należały: neutropenia (47%), leukopenia (29%), anemia (29%), limfopenia (24%), trombocytopenia (18%). Infekcje w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u trzech pacjentów (zapalenie płuc niezidentyfikowany patogenem u dwóch pacjentów, oraz jedna infekcja wirusem paragrypy). Dawkę lenalidomidu zredukowano u siedmiu pacjentów z powodu cytopenii (trzech pacjentów), zmęczenia (dwoje pacjentów), podwyższonego poziomu AST (jeden pacjent) i neuropatii (jeden pacjent), ponadto czterech pacjentów przerwało terapię lenalidomidem ze względu na wysypkę (dwoje pacjentów), podwyższony poziom transaminaz/bilirubiny, cytopenię. U jednego pacjenta wystąpiła reakcja guza w stopniu 2. W trakcie badania zmarło dwóch pacjentów, jeden z powodu nagłej progresji choroby w trakcie pierwszego cyklu leczenia w badaniu oraz drugi z nieznanego przyczyny w 17. cyklu podczas wstrzymania leczenia spowodowanego cytopenią.

**Ograniczenia badań i przeglądu:**

- W ramach przeglądu odnaleziono tylko badania jednoramienne.
- W badaniu Fehinger 2011:

- zastosowana inna dawka leku (25 mg/dzień) niż opisana we wniosku (10 mg/dzień),
  - pacjenci z podtypem stwardnienie guzkowe stanowili 79% populacji,
  - brak informacji o wcześniejszym stosowaniu niwolumabu czy brentuksymabu vedotin.
- W badaniu Shea 2020:
- Stosunkowo niewielka próba, tj. 27 pacjentów,
  - zastosowana inna dawka leku (25 mg/dzień) niż opisana we wniosku (10 mg/dzień),
  - brak informacji o wcześniejszym stosowaniu niwolumabu czy brentuksymabu vedotin,
  - populacja pacjentów ze stwardnieniem guzkowym stanowiła ok. 52% pacjentów.
- W badaniach u większości pacjentów przeprowadzono transplantację komórek macierzystych (w badaniu Fehniger 2011 87% populacji, w badaniu Shea 2020 cała populacja).

### 3.2. Dodatkowe informacje

#### **Informacje na podstawie ChPL (działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych lenalidomidem)**

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Revlimid należą: zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie płuc, trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała, hipokalemia, duszność, biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, wysypki (w tym alergiczne zapalenie skóry), świąd, kurcze mięśni, ból pleców, zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel).

## **4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Revlimid. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.



## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 23.09.2020 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](http://www.esmo.org),
- amerykańskie: NCCN [www.nccn.org](http://www.nccn.org).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska 2020)	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina</b></p> <p><u>Leczenie nawrotów/progresji</u></p> <p>Wysokodawkowana chemioterapia z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation) jest standardem postępowania w nawrotowej/opornej postaci HL (IIA).</p> <p>Podwójne auto-HSCT może stanowić opcję terapeutyczną u chorych pierwotnie chemoopornych lub w nawrocie wysokiego ryzyka (IIIB). Ten rodzaj intensyfikacji leczenia pozwala uzyskać 5-letnie OS u 57% pacjentów. Zastosowanie brentuksymabu vedotin (przeciwciała monoklonalnego anty-CD30) w leczeniu podtrzymującym po auto-HSCT u chorych obciążonych co najmniej jednym czynnikiem ryzyka nawrotu (definiowanym jako: choroba pierwotnie oporna, wznowa po I linii leczenia w czasie &lt; 12 miesięcy, wznowa pozawęzłowa) zmniejsza o 50% ryzyko progresji w ciągu 2 lat (IA).</p> <p>Stosuje się różne schematy w kondycjonowaniu przed auto-HSCT, na przykład BEAM (BCNU [karmustyna], etopozyd, cytozar, melfalan), CBV (cyklofosfamid, BCNU, etopozyd). Nie wykazano dotychczas znaczącej przewagi któregoś z proponowanych protokołów.</p> <p><u>Leczenie ratunkowe przed przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych</u></p> <p>Optymalny protokół chemioterapii drugiego rzutu powinien się cechować skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec macierzystych komórek krwiotwórczych — dzięki temu umożliwia mobilizację komórek macierzystych i wykonanie przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). W leczeniu drugiego rzutu zaś stosuje się schematy DHAP i IGEV.</p> <p>Z powodu braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatinie: DHAP (deksametazon, arabinozyd cytozyny [Ara-C], cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) oraz na gemcytabinie: IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, mesna), GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna) (II–IIIA).</p> <p>Bendamustyna stanowi opcję terapeutyczną u chorych z nawrotem/opornością (IIA). Obiecującym schematem terapeutycznym jest protokół BeGEV (bendamustyna, gemcytabina, winorelbina) (IIA).</p> <p>Brentuksymab vedotin (Adcetris) jest przeciwciałem chimerowym anty-CD30 powiązany kowalencyjnie z inhibitorem mikrotubuli - aurystatyną E jednometylowaną. U chorych z nawrotowym/opornym HL, po niepowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii z auto-HSCT, po zastosowaniu brentuksymabu vedotin ogólny odsetek odpowiedzi wynosił 75%, a CR — 34% (IIA). Możliwe jest także zastosowanie brentuksymabu vedotin w monoterapii jako leczenia ratunkowego przed auto-HSCT (IIIB). W badaniach II fazy stosowano także skojarzone leczenie bendamustyną z brentuksymabem vedotin (IIIB).</p> <p>Obiecującą grupą leków są przeciwciała przeciw receptorom programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, programmed death receptor 1), które — hamując interakcję między receptorem a ligandem PD-1/PD-L1 — przywracają aktywność limfocytów T cytotoksycznych. W badaniach II fazy przeciwciała z tej grupy leków (niwolumab i pembrolizumab) wykazały dużą efektywność w leczeniu nawrotowych/opornych postaci HL, w tym także u chorych po niepowodzeniu auto-HSCT i po poprzednim leczeniu brentuksymabem vedotin (IIA).</p> <p>Dobór leczenia kolejnego rzutu zależy między innymi od doświadczenia ośrodka, stanu klinicznego pacjenta, obecności chorób współistniejących (np. upośledzenie funkcji nerek ogranicza zastosowanie cisplatyny), rodzaju stosowanego leczenia pierwszego rzutu, na przykład skumulowaną dawką antracyklin i bleomycyny, zastosowania poprzedzającej radioterapii. Chorzy powinni być poddani ocenie po 2 kursach chemioterapii. W przypadku nieosiągnięcia przynajmniej częściowej odpowiedzi należy zmienić stosowany protokół. Uzyskanie całkowitej remisji metabolicznej przed auto-HSCT poprawia rokowanie chorych.</p> <p>Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych na HL pozostaje opcją terapeutyczną stosowaną zwykle u chorych po niepowodzeniu leczenia za pomocą allo-HSCT. Jej efektywność jest jednak ograniczona dostępnością dawcy oraz możliwością uzyskania redukcji masy nowotworowej przed przeszczepieniem.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Napromienianie nie powinno być stosowane w monoterapii nawrotowych/opornych rozsiańczonej postaci HL. Mogą jednak stanowić opcję terapeutyczną u chorych ze zlokalizowaną późną wznową, bez objawów B i innych wymienionych wcześniej czynników ryzyka. W tej grupie pacjentów radioterapia jako jedyna forma leczenia pozwala na osiągnięcie CR wynoszącej ponad 70% i przeżycia 5-letniego ponad 50% (IIB). Radioterapia może być też pomocna w leczeniu skojarzonym w celu eliminacji zmian resztkowych po chemioterapii ratunkowej.</p> <p><u>Leczenie chorych w nawrocie niekwalifikujących się do auto-HSCT</u></p> <p>Istnieje grupa pacjentów, u których ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące występują przeciwwskazania do auto-HSCT. W tej grupie chorych stosuje się konwencjonalną chemioterapię, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią. U chorych z późnym nawrotem można zastosować ponownie leki użyte w pierwszej linii.</p> <p><b>Poziom dowodów:</b> (na podstawie rozdz. 3.2. wytycznych)</p> <p><b>I</b> - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p><b>II</b> - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p><b>III</b> - Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p><b>Kategorie rekomendacji:</b></p> <p><b>A</b> - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p><b>B</b> - Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p>
<p><b>NCCN 2020 (USA)</b></p>	<p><b>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (powyżej 18 r. ż.)</b></p> <p>Leczenie systemowe w opornej lub nawrotowej chorobie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Druga linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Brentuksymab vedotin</li> <li>○ Brentuksymab vedotin + bendamustyna</li> <li>○ Brentuksymab vedotin + niwolumab</li> <li>○ DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina w wysokiej dawce)</li> <li>○ ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina w wysokiej dawce, cisplatyna)</li> <li>○ Gemcytabina/bendamustyna/winorelbina</li> <li>○ GVD (gemcytabina, winorelbina, dokсорubicyna liposomalna)</li> <li>○ ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd)</li> <li>○ IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina)</li> </ul> </li> <li>• Kolejne linie leczenia (w porządku alfabetycznym) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bendamustyna</li> <li>○ Bendamustyna + karboplatyna + etopozyd</li> <li>○ C-MOPP (cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon)</li> <li>○ Ewerolimus</li> <li>○ GCD (gemcytabina, karboplatyna, deksametazon)</li> <li>○ GEMOX (gemcytabina, oksaliplatyna)</li> <li>○ <b><u>Lenalidomid</u></b></li> <li>○ MINE (etopozyd, ifosfamid, mesna, mitoksantron)</li> <li>○ Mini-BEAM (karmustyna, cytarabina, etopozyd, melfalan)</li> <li>○ Nivolumab</li> <li>○ Pembrolizumab</li> </ul> </li> </ul> <p>Wybór zależy od wcześniejszych stosowanych terapii i występujących toksyczności. Nie ma preferowanych terapii drugiej lub późniejszej linii. Kolejne opcje leczenia systemowego włączają terapie drugiej linii które nie były wcześniej zastosowane.</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>2 A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu dowody niższej jakości)</p>
<p><b>ESMO 2018 (Europa)</b></p>	<p><b>Wytyczne praktyki klinicznej dot. diagnozowania leczenia i obserwacji w chłoniaku Hodgkina</b></p> <p><u>Podsumowanie rekomendacji dla leczenia nawrotowego klasycznego HL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U większości pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym HL leczenie z wyboru obejmuje chemioterapię w wysokich dawkach (HDCT, high-dose chemotherapy), a następnie Auto-HSCT [I, A]</li> <li>• Pacjenci wysokiego ryzyka mogą odnieść korzyści z podwójnego Auto-HSCT [III, B]</li> <li>• Leczenie konsolidacyjne z użyciem brentuksymabu vedotin po HDCT i auto-HSCT jest zalecane u pacjentów z określonymi czynnikami niskiego ryzyka [II, B]</li> <li>• DHAP, IGEV lub ICE można podać przed HDCT i Auto-HSCT [II – III, A]</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U niektórych pacjentów brentuksymab vedotin w monoterapii może być wystarczający jako terapia ratunkowa przed HDCT i Auto-HSCT [III, B]</li> <li>• Uzyskanie negatywnego wyniku PET powinno być celem terapii ratunkowej niezależnie od zastosowanego protokołu [III, B]</li> <li>• radioterapię przed HDCT i Auto-HSCT można rozważyć u chorych z pojedynczymi węzłami chłonnymi dodatnimi w PET po terapii ratunkowej [IV, C]</li> <li>• Brentuximab vedotin w monoterapii stanowi opcję u pacjentów z niepowodzeniem Auto-HSCT [III, B]</li> <li>• Niwolumab i pembrolizumab są zatwierdzone do leczenia pacjentów z nawrotem choroby po wysokodawkowej chemioterapii z auto-HSCT i terapii brentuksymabem vedotin (III, B).</li> <li>• Allo-SCT stanowi potencjalną opcję leczenia dla pacjentów z niepowodzeniem HDCT i Auto-HSCT. Takie podejście należy rozważyć i omówić u młodych, wrażliwych na chemioterapię pacjentów w dobrym stanie ogólnym po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka [III, C]</li> <li>• Paliatywna chemioterapia oparta na gemcytabinie i/lub regionalna radioterapia są zalecane u pacjentów z wieloma nawrotami, którzy nie mają innych możliwości leczenia</li> </ul> <p><b>Siła zaleceń:</b>  A - silne dowody na skuteczność ze znaczną kliniczną korzyścią, silnie zalecane  B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane  C - niewystarczające dowody na skuteczność lub kliniczną korzyść nie przeważającą nad ryzykiem; opcjonalne zalecenie</p> <p><b>Poziom dowodu:</b>  I – dowody z co najmniej 1 dużego badania RCT o wysokiej jakości lub metaanaliza z badań RCT bez heterogeniczności  II - małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością  III – prospektywne badania kohortowe.  IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania typu „case-control”</p>
	<p>Skróty: allo-SCT - allogeniczny przeszczep komórek macierzystych, auto-HSCT - autogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych, ESMO – European Society for Medical Oncology, HDCT - chemioterapia w wysokich dawkach, HL- chłoniak Hodgkina, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p>

Odnaleziono trzy dokumenty opisujące wytyczne leczenia chłoniaka Hodgkina: amerykańskie NCCN 2020, polskie PTOK 2020 oraz europejskie ESMO 2018. Zastosowanie lenalidomidu w leczeniu klasycznego HL jest zalecane w wytycznych NCCN 2020, pozostałe dwa dokumenty nie wymieniają tej substancji leczniczej.

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: różne schematy chemioterapii, radioterapię (w niektórych przypadkach), inhibitory PD-1 (np. pembrolizumab lub niwolumab), bendamustynę, brentuksymab vedotin i ewerolimus.

Warto jednak zauważyć, że bendamustyna, brentuksymab vedotin, niwolumab, radioterapia i schematy chemioterapii czy też procedura auto-HSCT albo są aktualnie finansowane ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu, albo już stosowano je u pacjenta we wcześniejszych liniach leczenia.

Pembrolizumab jest nierefundowany w Polsce w ocenianym wskazaniu, ma podobny mechanizm działania (inhibicja receptora PD-1), co niwolumab zastosowany już u pacjenta, którego dotyczy wniosek. Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie tych leków na równi, nie wskazując możliwości ich sekwencyjnego stosowania. Zatem można założyć, że dla pacjenta zastosowanie pembrolizumabu nie będzie uzasadnione klinicznie i nie będzie on stanowić technologii alternatywnej stosowanej w rzeczywistej praktyce klinicznej.

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 mogłoby być zastosowanie ewerolimusu.

Ewerolimus jest zarejestrowany w leczeniu: zaawansowanego raka piersi, nowotworów neuroendokrynnych trzustki, układu pokarmowego lub płuc, oraz w raku nerkowokomórkowym (ChPL Afinitor). Należy więc mieć na uwadze, że oceniane wskazanie tj. chłoniak Hodgkina NS (ICD10: C81.1) jest wskazaniem pozarejestrowanym dla ewerolimusu (off-label). Ewerolimus jest zarejestrowany we wskazaniach: naczyńniakomięśniakotłuszczak nerki związany ze stwardnieniem guzowatym oraz gwiaździak podwysięciółkowy olbrzymiokomórkowy w stwardnieniu guzowatym (ChPL Votubia); także: w profilaktyce odrzucania przeszczepu po transplantacji nerki lub serca, oraz wątroby (ChPL Certican).

Skuteczność technologii alternatywnej na podstawie źródła z wytycznych NCCN 2020

Johnston 2010

Publikacja opisuje badanie II fazy, włączające dorosłych pacjentów z nawrotem lub opornością HL, którzy otrzymywali wcześniej leczenie. Wymogiem było, aby pacjenci mieli wcześniej niepowodzenie leczenia transplantacją komórek macierzystych lub nie kwalifikowali się do przeszczepu.

Do badania włączono 19 pacjentów z HL, mediana wieku wyniosła 37 lat (zakres, 27-68), stosowano ewerolimus w monoterapii w dawce 10 mg dziennie (mediana otrzymanych cykli terapii: 7, gdzie jeden cykl to 4 tygodnie). Mediana wcześniejszych terapii otrzymywanych przez pacjentów wyniosła 6 (zakres 3-14), i 84% z pacjentów miało autologiczny przeszczep komórek macierzystych.

Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 47% (95%CI: 24-71%), przy czym 8 pacjentów osiągnęło częściową, a 1 pacjent całkowitą odpowiedź. Mediana czasu do progresji (TTP) wyniosła 7,2 miesiąca (95% CI: 5,9 – 9,5); mediana PFS wyniosła 6,2 miesiąca (95% CI: 5,9 – 9,5); mediana OS 25,2 miesiąca (95% CI: 13,0 – nie osiągnięto). Czterech spośród pacjentów, którzy mieli odpowiedź na leczenie po 12 miesiącach pozostawało bez progresji. Po 36 miesiącach 1 pacjent wciąż był leczony, pozostali opuścili badanie w powodu progresji (16 pacj.), toksyczności (1 pacj.) oraz śmierci spowodowana infekcją (1 pacj.). Zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym typu hematologicznego i niehematologicznego doświadczyło po 11 pacjentów. Czternastu pacjentów (74%) miało przynajmniej jedno zdarzenie stopnia 3./4. które było przynajmniej potencjalnie związane z ewerolimusem. Czterech pacjentów doświadczyło toksyczności płucnej w stopniu 3. lub wyższym.

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Revlimid, który jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych we wskazaniach: oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy (ICD10: C90.0) oraz w anemii zależnej od przetoczeń w przebiegu zespołów dysplastycznych o niskim lub pośrednim ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (ICD10: D46).

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 6. Ceny i koszty produktu leczniczego Revlimid**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ *	██████████ <sup>A</sup>	██████████ (brutto) <sup>A</sup>
według obwieszczenia MZ z dn. 24.08.2020	14 990,81 <sup>B</sup>	44 972,43 (brutto) <sup>B</sup>

\* We wniosku podano wartość ██████████ zł jako koszt jednego opakowania, w rozmowie telefonicznej z MZ wyjaśniono, że jest to koszt całej terapii (3 opakowania). Do chwili przekazania niniejszego opracowania, nie otrzymano pisemnej korekty zlecenia.

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość brutto

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł brutto. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (np. RSS).

Warto zauważyć, że oceniany produkt leczniczy Revlimid posiada leki generyczne, które dopuszczono do obrotu w częściowo pokrywających się wskazaniach co oceniany lek (również nie posiadają rejestracji w leczeniu chłoinika Hodgkina). Jednak na aktualnie obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia nie podano cen dla tych leków, tj. Lenalidomide Accord oraz Lenalidomide Sandoz.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest ewerolimus. Koszt 3-miesięcznej terapii tym lekiem wynosi: 15 455,08 zł brutto (dla najtańszego produktu leczniczego w dawce 10 mg). Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano ceny leków pochodzące z obwieszczenia MZ z dn 24.08.2020. Dawkowanie przyjęto na podstawie publikacji z wytycznych NCCN 2020, gdzie pacjenci z HL przyjmowali ewerolimus w dawce 10 mg/dzień (*Johnston 2010*). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Ceny i koszty refundowanych produktów leczniczych zawierających ewerolimus**

Źródła danych	Nazwa postać i dawka leku, (zawartość opakowania)	Cena hurtowa brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
według obwieszczenia MZ z dn. 24.08.2020	Afinitor, tabl., 10 mg (30 szt.)	15 624,92	46 874,76
	Everolimus Accord, tabl., 10 mg (30 szt.)	8 505,00	25 515,00
	Everolimus Stada, tabl., 10 mg (30 szt.)	5 148,36	15 445,08
	Everolimus Stada, tabl., 10 mg (90 szt.)	15 445,08	15 445,08
	Votubia, tabl., 10 mg (30 szt.)	16 967,14	50 901,42

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

W oparciu o oszacowania ekspertów klinicznych przedstawione w opracowaniach dot. leku Opdivo (nr. OT.422.84.2019<sup>2</sup>, OT.422.72.2019<sup>3</sup>), dotyczącym chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81.1), liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie nie więcej niż maksymalnie zakładano w ww. opracowaniach tj. do 50 osób rocznie.

Ww. wnioski dotyczyły oceny wcześniejszego etapu leczenia niż ten w którym znajduje się pacjent, którego dotyczy aktualne zlecenie, tj. aktualnie jest oceniana sytuacji po niepowodzeniu leczenia niwolumabem, stąd założenie, że chorych po niepowodzeniu leczenia niwolumabem nie będzie więcej niż zakwalifikowanych do leczenia nim. Ponadto w opracowaniach OT.422.72.2019 i OT.422.84.2019 oceniano populację, u której nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT/auto-HSCT, co jest prawdopodobnie zgodne z sytuacją pacjenta którego dotyczy aktualny wniosek, gdyż wśród przekazanych danych o wcześniejszym leczeniu nie zawarto informacji o przeszczepie (patrz rozdz. 2.).

**Tabela 8. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt 3-miesięcznej brutto terapii w populacji docelowej [PLN] na 50 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ zł
wg obwieszczenia MZ z dn. 24.08.2020	2 248 621,50 zł

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 50 pacjentów przez trzy miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto (przyjmując koszty podane we wniosku dołączonym do zlecenia).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

<sup>2</sup> OT.422.84.2019 Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych

<sup>3</sup> OT.422.72.2019 Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna (ICD-10: C81.1) u pacjenta u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Fehniger 2011 Fehniger TA et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 118 (19): 5119-25.
- Shea 2020 Shea L et al. A Pilot Study of Lenalidomide Maintenance Therapy after Autologous Transplantation in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Aug 20;S1083-8791(20)30509-7. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.08.017.

### Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2018 Eichenauer DA, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018; 29 (Suppl. 4): iv19–iv29
- NCCN 2020 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma. Version 2.2020 - April 17, 2020
- PTOK 2020 Wróbel T. Chłoniak Hodgkina. W: Wytuczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory układów krwiotwórczego i chłonnego 2020 r. str. 505-523

### Pozostałe publikacje

- ChPL Afinitor Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 06.07.2020)
- ChPL Certican Charakterystyka Produktu Leczniczego Certican (data ostatniej aktualizacji przez URPL, 10.2020)
- ChPL Revlimid Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 10.06.2020)
- ChPL Votubia Charakterystyka Produktu Leczniczego Votubia (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 16.09.2020)
- Johnston 2010 Johnston PB, et al. A Phase II Trial of The Oral Mtor Inhibitor Everolimus in Relapsed Hodgkin Lymphoma. *Am J Hematol*. 2010 May ; 85(5): 320–324
- OT.422.72.2019 Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna (ICD-10: C81.1) u pacjenta u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr. OT.422.72.2019. Data ukończenia: 19.09.2019
- OT.422.84.2019 Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr. OT.422.82.2019. Data ukończenia: 16.10.2019
- RPA 39/2014 Rekomendacja nr 39/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu: choroba Hodgkina (ICD-10: C81), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. (nr w BIP 315/2013) [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/315/REK/RP\\_39\\_2014\\_lenalidomid.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/315/REK/RP_39_2014_lenalidomid.pdf)
- SRP 43/2014 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozponaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81, realizowanego w ramach „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. (nr w BIP 315/2013) [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/315/SRP/U\\_5\\_75\\_140128\\_stanowisko\\_4\\_3\\_lenalidomid\\_C81.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/315/SRP/U_5_75_140128_stanowisko_4_3_lenalidomid_C81.pdf)

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 25.09.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	Search #13 and #16	13
#16	Search #14 or #15	4 737
#15	Search "Lenalidomide"[Mesh]	2 681
#14	Search (lenalidomide[Title/Abstract] OR revlimid[Title/Abstract])	4 330
#13	Search #1 or #7 or #12	2 801
#12	Search "nodular sclerosis"	1 121
#7	Search #5 and #6	1 484
#6	Search classical[Title/Abstract]	168 217
#5	Search "Hodgkin Disease"[Mesh]	34 304
#1	Search "classical Hodgkin"[Title/Abstract]	1 258