

Opinia nr 149/2020

z dnia 6 listopada 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek B, nieokreślony (ICD-10: C85.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek B, nieokreślony (ICD-10: C85.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek B, nieokreślony (ICD-10: C85.1).

Zgodnie z ChPL Revlimid jest zarejestrowany w leczeniu chłoniaków z komórek płaszczka oraz chłoniaków grudkowych, natomiast nie jest zarejestrowany w chłoniaku z komórek B. Tym samym wnioskowane wskazanie jest wskazaniem off-label.

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o trzy badania oceniające skuteczność lenalidomidu (LEN) u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL).

W badaniu z randomizacją (Czuczman 2017), w podgrupie pacjentów z chłoniakiem typu non-GCB wykazano znamienne dłuższą medianę PFS w grupie leczonej LEN w porównaniu do grupy leczonych (wybrany przez lekarza) komparatorem (15,1 vs 7,1 tyg.; HR=0,50 [95CI: 0,27;0,92], p=0,021). W kohortowym badaniu (Ayers 2020) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi bendamustynę lub gemcytabinę, u pacjentów leczonych LEN odnotowano istotnie statystycznie dłuższą medianę EFS (6,8 miesiąca vs 3,8 miesiąca, p = 0,006) oraz medianę OS (15,4 miesiąca vs 7,7 miesiąca, p = 0,045). W badaniu jednoramiennym (Broccoli 2019) przeżycie całkowite po 80 miesiącach obserwacji wynosiło 27,7%, natomiast przeżycie bez progresji choroby: 14,6%. Mediana OS dla wszystkich chorych leczonych lenalidomidem wynosiła 12 mies., natomiast mediana PFS: 6 miesięcy. Odsetek pacjentów z ORR wynosił 29,4%.

Pod uwagę wzięto również zapisy wytycznych klinicznych, w których wskazano, że u pacjentów z podtypem DLBCL non-GCB korzyści z leczenia może przynieść zastosowanie lenalidomidu w monoterapii lub lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem. Ponadto wytyczne PTOK z 2020 roku zalecają zastosowanie lenalidomidu u pacjentów z DLBCL z pierwotnym zajęciem OUN.

Uwzględniono też, że na podstawie wytycznych klinicznych nie zidentyfikowano technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie, możliwej do zastosowania w analizowanym wskazaniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revlimid, lenalidomid, kapsułki twarde á 25 mg, we wskazaniu: chłoniak z komórek B, nieokreślony (ICD-10: C85.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. non-Hodgkin lymphoma) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem.

Według danych KRN w 2016 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane zachorowało 1435 osób, natomiast rozpoznane inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych (ICD-10: C85) postawiono 833 osobom. Zgodnie z danymi NFZ w 2018 r. ze świadczeń opieki zdrowotnej korzystało 10 709 pacjentów z rozpoznaniem C83 oraz 12 332 z rozpoznaniem C85.

Zgodnie z publikacją ESMO 2016 pozawęzłowe DLBCL stanowią ok. 1%-5% wszystkich chłoniaków nieziarniczych. Chłoniaki z pierwotnym zajęciem centralnego układu nerwowego u pacjentów immunokompetentnych stanowią od 2% do 3% wszystkich guzów mózgu. Większość tych przypadków to DLBCL.

Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR) u chorych w stopniu zaawansowania I–II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. W stopniu zaawansowania III–IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich 50–60%. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Intensywna terapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT jest możliwa do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem i tylko u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia. U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT nie mogą być zastosowane ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy.

Alternatywne technologie medyczne

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.

W związku z powyższym, uwzględniając wytyczne kliniczne oraz informacje dołączone do zlecenia, a także fakt, że wybór typu terapii dla osób z DLBCL i zajęciem OUN zależy ściśle od stanu pacjenta można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma jednej technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym jako technologię alternatywną dla leczenia lenalidomidem przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Revlimid zawiera substancją czynną lenalidomid, który wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W komórkach hematopoetycznych lenalidomid, wiążąc się z cereblonem, rekrutuje białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje bezpośrednią cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację i indukuje apoptozę niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym nowotworowych komórek plazmatycznych szpiczaka mnogiego, komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego oraz tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NK, T i NKT. W MDS z delecją 5q lenalidomid wybiórczo hamuje aktywność nieprawidłowego klonu, nasilając apoptozę komórek z delecją 5q.

Skojarzenie lenalidomidu i rytuksymabu zwiększa cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. ADCC – antibody-dependent cell cytotoxicity) w przypadku komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego.

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje także inne rodzaje aktywności, takie jak właściwości antyangiogenne i proerytropoetyczne. Lenalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Revlimid jest lekiem stosowanym w leczeniu następujących nowotworów:

- Szpiczak:
 - Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.
 - Produkt Revlimid w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.
 - Produkt Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.
- Zespoły mielodysplastyczne

- Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.
- Chłoniak z komórek płaszczka
 - Produkt Revlimid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.
- Chłoniak grudkowy
 - Produkt Revlimid w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (ang. FL – follicular lymphoma) (stopnia 1–3a).

Zgodnie z ChPL Revlimid jest zarejestrowany w leczeniu chłoniaków z komórek płaszczka oraz chłoniaków grudkowych, ale nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu tj. chłoniak z komórek B. Tym samym wnioskowane wskazanie jest wskazaniem off-label.

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

W przeprowadzonym przeglądzie odnaleziono trzy badania:

- Czuczman 2017, badanie z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w porównaniu do komparatora (wybór lekarza: gemcytabina, rytuksymab, etopozyd, oksaliplatyna) u 109 chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL).
- Broccoli 2019, badanie jednoramienne, wieloośrodkowe (24), w którym przedstawiono wyniki skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa lenalidomidu w populacji 153 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B.
- Ayers 2020, kohortowe badanie oceniające skuteczność lenalidomidu w porównaniu do terapii opartych na bendamustynie i gemcytabinie wśród 383 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B.

W badaniach oceniano:

- odsetek objektywnych odpowiedzi (ORR),
- przeżycie całkowite (OS),
- czas przeżycia wolny od progresji (PFS),
- czas przeżycia wolny od objawów (EFS),
- bezpieczeństwo leczenia.

Skuteczność kliniczna

Czuczman 2017

W grupie pacjentów z chłoniakiem typu non-GCB wykazano znamienne dłuższą medianę PFS wśród leczonych lenalidomidem (LEN) w porównaniu do leczonych komparatorem:

- 15,1 tyg. vs 7,1 tyg. (HR = 0,50 [95CI: 0,27;0,92], p=0,021)

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wśród chorych z DLBCL typu non-GCB był wyższy w grupie LEN (28,6%), w porównaniu do grupy kontrolnej (11,5%), aczkolwiek różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,179$). W grupie pacjentów z chłoniakiem typu non-GCB nie odnotowano również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy medianami przeżycia całkowitego (OS) dla lenalidomidu i komparatora.

Skuteczność praktyczna

Ayers 2020

Wśród pacjentów leczonych lenalidomidem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi bendamustynę lub gemcytabinę, odnotowano istotnie statystycznie dłuższą medianę EFS oraz OS:

- EFS: 6,8 miesiąca vs 3,8 miesiąca ($p = 0,006$);
- OS: 15,4 miesiąca vs 7,7 miesiąca ($p = 0,045$).

U pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej trzema liniami leczenia zarówno mediana OS (10,7 mies.) jak i mediana EFS (5,8 mies.) były istotnie statystycznie dłuższe w porównaniu do pacjentów otrzymujących terapie oparte na bendamustynie (mediana OS 5 mies., mediana EFS 2,4 mies.) i gemcytabinie (mediana OS 6,4 mies., mediana EFS 3,5 mies.).

Wyniki badania wykazały brak istotnej statystycznie różnicy w medianach OS i EFS w zależności od podtypu chłoniaka (GCB lub non-GCB) wśród pacjentów leczonych lenalidomidem. Mediana OS wyniosła 9,9 miesiąca u pacjentów z DLBCL typu GCB w porównaniu do 13,9 miesiąca u pacjentów non-GCB. U pacjentów z DLBCL typu GCB mediana EFS wyniosła 7,9 miesiąca w porównaniu do 4,9 miesiąca u pacjentów non-GCB dla wszystkich linii leczenia.

Broccoli 2019

Po 80 miesiącach obserwacji przeżycie całkowite (OS) wśród chorych z DLBCL wyniosło 27,7%, a przeżycie bez progresji choroby (PFS) w tym samym okresie – 14,6%. Mediana OS dla wszystkich pacjentów leczonych lenalidomidem wyniosła 12 miesięcy, z kolei mediana PFS 6 miesięcy. Odsetek pacjentów z ORR wyniósł 29,4%.

Bezpieczeństwo kliniczne

Czuczman 2017

Analizę bezpieczeństwa przedstawiono dla 109 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. Mediana czasu leczenia LEN wyniosła 7,4 tyg., a komparatora 5,1 tyg.

Łącznie progresję choroby/zgon odnotowano u 47,1% pacjentów leczonych LEN i u 64,7% pacjentów leczonych komparatorem. W podgrupach pacjentów z typem chłoniaka non-GCB różnica ta była jeszcze większa – 42,9% w ramieniu LEN i 73,1% w ramieniu komparatora. W badaniu nie przedstawiono osobnych danych odnośnie zgonów.

U wszystkich pacjentów w badaniu odnotowano przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia odnotowano u 79,6% pacjentów leczonych LEN i u 78,2% pacjentów leczonych komparatorem. Również występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych było podobne w obu grupach (55,6% w grupie LEN i 54,5% w grupie komparatora). Wśród pacjentów leczonych LEN częściej występowały zmęczenie, zaparcia, biegunki, suchość w ustach, neutropenia, kaszel, zapalenia oskrzeli, wysypka i reakcje zaostření guza.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Revlimid do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych leczenia należą: zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie płuc, trombocytopenia,

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.

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

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 dokumentów odnoszących się do leczenia rozlanego chłoniaka z dużych komórek B wydanych przez trzy organizacje:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2015/2016)

Analizowane wskazanie obejmuje pacjentów z DLBCL o podtypie non-GCB z zajęciem OUN po wysokodawkowej chemioterapii z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Ponadto, zgodnie z informacjami ze zlecenia, populacja docelowa obejmuje pacjentów niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii.

W wytycznych wskazano, że u pacjentów z podtypem DLBCL non-GCB korzyści z leczenia może przynieść zastosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem (NCCN 2020a) lub w monoterapii (ESMO 2015).

Zgodnie z informacjami z wytycznych u pacjentów z zajęciem OUN wybór kolejnych linii leczenia zależy ściśle od toksyczności wcześniejszego leczenia oraz stanu pacjenta. Wśród rekomendowanych terapii u pacjentów niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii znalazły się radioterapia całego mózgu, włączenie do badań klinicznych z nowymi cząsteczkami, leczenie paliatywne czy też BSC.

Wytyczne PTOK 2020b u pacjentów z DLBCL z pierwotnym zajęciem OUN zalecają zastosowanie lenalidomidu, który zgodnie z opisem 6 przypadków w publikacji Houillier 2015 okazał się skuteczny u 3 leczonych tym lekiem osób. Wytyczne wymieniają również pomalidomid, idelalazyb i ibrutynib jako potencjalnie skuteczne opcje leczenia chłoniaków OUN, jednak wspomniane cząsteczki wciąż znajdują się w fazie badań klinicznych.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.10.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2950.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek B, nieokreślony (ICD-10: C85.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 295/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek B, nieokreślony (ICD-10: C85.1) oraz raportu nr OT.422.136.2020 Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek B, nieokreślony (ICD-10: C85.1) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 28 października 2020 r.