



Opinia nr 110/2020

z dnia 9 września 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

W ramach analizy klinicznej dowodem o najwyższej wiarygodności metodologicznej było badanie z randomizacją II fazy MCL-002/SPRINT przeprowadzone wśród pacjentów z opornością na zastosowane leczenie, lub u których doszło do wznowy od jednego do trzech razy. W badaniu tym porównywano lenalidomid z monoterapią lekiem będącym wyborem badacza.

Zgodnie z jego wynikami stosowanie lenalidomidu w porównaniu z wyborem lekarza wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. *progression free survival*) o 3,2 msc w ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 41,3 msc oraz o 3,5 msc w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,9 msc. Dodatkowo stosowanie omawianej interwencji względem komparatora wiązało z wyższą szansą uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR – ang. *overall response ratio*) – prawie czterokrotnie wyższą w ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 41,3 msc, prawie sześciokrotnie wyższą w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,9 msc.



Odnaleziono wytyczne kliniczne 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 pierwszej linii. Lenalidomid stanowi jedną z wymienianych opcji terapeutycznych. Należy mieć na uwadze, że w ramach wnioskowanej populacji wykorzystano już pozostałe wymieniane opcje oraz również technologie, które nie są finansowane ze środków publicznych, ale też i niezarejestrowane (stosowane w ramach badań klinicznych).

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu, przebieg leczenia populacji docelowej wygląda następująco:

- po rozpoznaniu chłoniaka z komórek płaszczka w stadium IVB, zastosowano leczenie: 1 cykl FC, następnie 8 cykli R-CHOP, megachemioterapia BEAM wspomaganą autoPBSCT jako terapię konsolidującą;
- po wznowie choroby zastosowano leczenie: 3 cykle RB i w badaniu klinicznym 35 cykli Torisel (temsylolimus);
- po progresji choroby zastosowano leczenie ibrutinibem;
- po kolejnej wznowie choroby zastosowano leczenie 15 cykli ublituximabu + TGR1202 (otrzymany w badaniu klinicznym);
- po progresji choroby, kwalifikacja do leczenia przeciwciałem w programie klinicznym R1979-ONC-1625, ze względu na silną toksyczność polekową odstąpiono od dalszego leczenia.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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 postępem okresy remisji stają się coraz krótsze. Mediana przeżycia całkowitego wynosi ok. 5-6 lat (w zeszłej dekadzie ok. 3 lat).

Chłoniak z komórek płaszczka stanowi około 6-9% (są źródła, które podają szerszy przedział: 5-10%) wszystkich chłoniaków nieziarnicznych 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).

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 μl . 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.

Alternatywne technologie medyczne

We wnioskowanej populacji zastosowano 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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, 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) Revlimid jest on wskazany do stosowania:

- w monoterapii do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych;
- w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu;
- w skojarzeniu z deksametazonem do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia;
- w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka;
- w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (FL – ang. *follicular lymphoma*) (stopnia 1–3a).

Ostatnie z wyżej wymienionych wskazań obejmuje aktualnie oceniane.

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

Do analizy klinicznej włączono:

- 1 pierwotne badanie z randomizacją II fazy MCL-002/SPRINT przeprowadzone wśród pacjentów z opornością na zastosowane leczenie, lub u których doszło do wznowy od jednego do trzech razy. Ponadto do badania kwalifikowano chorych z udokumentowaną progresją choroby po zastosowaniu co najmniej jednej skojarzonej chemioterapii, złożonej ze środka alkilującego oraz ≥ 1 z następujących substancji: antracykliny, cytarabiny, fludarabiny (z/bez rytuksymabu). W badaniu tym porównywano lenalidomid z monoterapią lekiem będącym wyborem badacza. Mediana okresu obserwacji wynosiła 15,9 miesiąca (7,6 – 31,7), a dla przedłużonej fazy 41,3 miesiąca. Do badania włączono 254 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione jako niskie dla większości domen. Wysokie ryzyko błędu zostało wskazane dla domeny dotyczącej zaślepienia pacjentów i personelu ze względu na brak zaślepienia 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.
- MCL-001 / EMERGE 2013 – jednoramienne badanie 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). Do badania włączono 134 pacjentów. Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności oceniano po sześciu cyklach (± 1 miesiąc) lenalidomidu lub po przerwaniu leczenia.
- 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 badaniach: NHL-002, NHL-003 i MCL-001. Okres obserwacji wynosił:
 - 6,8 miesięcy dla badania NHL-002;
 - 7,6 miesięcy dla badania NHL-003;
 - 52,2 miesięcy dla badania MCL-001;
- 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.
- Eve 2012 – jednoramienne badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii z zastosowaniem lenalidomidu w populacji pacjentów z opornością lub nawrotem MCL po co najmniej 2 wcześniejszych terapiach. Do badania włączono 26 pacjentów. Nie podano okresu obserwacji

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego
- RD – ang. *Risk difference*, różnica ryzyk.

W wymienionym badaniu oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite – ang. *Overall survival (OS)*, czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- przeżycie wolne od progresji – ang. *Progression free survival (PFS)*, czas od randomizacji do pierwszej obserwacji progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Ogólna odpowiedź na leczenie – ang. *Overall response ratio (ORR)*, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR – ang. *Complete response*), całkowitą niepotwierdzoną (CRu) oraz odpowiedzią częściową (PR – ang. *Partial response*).
- Czas trwania odpowiedzi – ang. *Duration of response (DOR)*, czas od uzyskania wstępnej odpowiedzi na leczenie (co najmniej PR) do progresji choroby lub zgonu.
- Stabilna choroba – ang. *Stable disease (SD)*, odpowiedź mniejsza niż częściowa (PR) ale bez progresji (PD – ang. *Progression disease*) lub nawrotu choroby.
- Czas do wystąpienia progresji – ang. *Time to progression (TTP)*, czas od randomizacji do progresji choroby. Nie zawiera zgonów.
- Czas do pierwszej odpowiedzi – ang. *Time to first response (TTFR)*, czas od randomizacji do wstępnej odpowiedzi na (CR+CRu+PR), jeśli odpowiedź została potwierdzona.
- Stabilna choroba – ang. *Stable disease (SD)*;
- Progresja choroby – ang. *Progression disease (PD)*.

Celem oceny jakości życia posłużono się kwestionariuszem EORTC QLQ C30. Kwestionariusz zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, pamięci i koncentracji, funkcjonowania społecznego, trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie, nudności i wymioty, ból, a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia / jakości życia.

Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe jak: utrata apetytu, duszności, bezsenność, zaparcia, biegunka, trudności finansowe choroby.

Minimalna istotna różnica (ang. *minimal important difference, MID*) dla kwestionariusza EORTC QLQ C30 (wersja 3.0) w skali od 1 do 4 wynosi >10 , im wyższy wynik tym gorsza ocena dotycząca stanu funkcjonalnego, objawów choroby i jakości życia.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania MCL-002/SPRINT stosowanie LEN w porównaniu z wyborem lekarza wiązało się ze statystycznie istotnymi:

- wydłużeniem PFS:
 - O 3,2 msc w ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 41,3 msc – 8,6 msc vs 5,4 msc, a HR=0,65 (95% CI: 0,47; 0,84);
 - O 3,5 msc w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,9 msc – 8,7 msc vs 5,2 msc, a HR=0,61 (95% CI: 0,44; 0,84);
- wyższą szansą uzyskania ORR:
 - prawie czterokrotnie wyższą w ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 41,3 msc – OR=3,87 (95% CI: 1,57; 9,56), a NNT=7 (95% CI: 5; 14);
 - prawie sześciokrotnie wyższą w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,9 msc – OR=5,56 (95% CI: 2,61; 11,84), a NNT=4 (95% CI: 3; 6);
- wyższą szansą uzyskania PR:

- ponad trzykrotnie wyższą w ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 41,3 msc – OR=3,19 (95% CI: 1,60; 6,34), a NNT=5 (95% CI: 4; 10);
- prawie pięciokrotnie wyższą w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,9 msc – OR=4,55 (95% CI: 2,13; 9,72), a NNT=5 (95% CI: 3; 7);
- niższą szansą uzyskania SD:
 - o 58% w ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 41,3 msc – OR=0,42 (95% CI: 0,24; 0,74), a NNT=6 (95% CI: 4; 6);
 - o 62% w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,9 msc – OR=0,38 (95% CI: 0,22; 11,84), a NNT=4 (95% CI: 3; 6);
- mniejszym o 48,5% wzrostem wielkości nowotworu – MD= -48,5 (95% CI: -78,8; -18,12).

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy LEN vs wybór lekarza w zakresie:

- OS;
- Uzyskania CR i Cru;
- Uzyskania PD;
- Czasu do wystąpienia zdarzenia;

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

- funkcje fizyczne: 24% w grupie LEN vs 8% w grupie „wybór lekarza”;
- ból: 29% w grupie LEN vs 18% w grupie „wybór lekarza”.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności

W badaniu MCL-001/EMERGE mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 4,0 mies. [3,6-5,6], zaś mediana przeżycia całkowitego 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%).

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%).

Zgodnie z publikacją Eve 2012 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.

Mediany PFS i OS ogólnej 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.

W badaniu Witzig 2017 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 ≥ 6 miesiącach od ostatniej terapii przeciwcłoniakowej (47%), a jeden z najniższych ORR obejmował pacjentów, którzy mieli podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH > 250 j./l; 20%).

Bezpieczeństwo

W zakresie bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie LEN w porównaniu z „wybozem lekarza“ wiązało się ze statystycznie istotną:

- ponad trzykrotnie wyższą szansą wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem – OR=3,42 (95% CI: 1,87; 6,25), a NNH=4 (95% CI: 2; 8);
- prawie pięciokrotnie wyższą szansą wystąpienia zmęczenia stopnia 1-2 – OR=4,86 (95% CI: 1,66; 14,24), a NNH=6 (95% CI: 4; 13);
- ponad trzykrotnie wyższą szansą wystąpienia zaparcia stopnia 1-2 – OR=3,14 (95% CI: 1,17; 8,47), a NNH=9 (95% CI: 5; 32);
- prawie trzykrotnie wyższą szansą wystąpienia zapalenia nosogardła stopnia 1-2 – OR=2,75 (95% CI: 1,01; 7,46), a NNH=11 (95% CI: 6; 66);

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano różnic znamienych statystycznie.

W celu uzupełnienia danych odnośnie bezpieczeństwa z badania MCL-002 (SPRINT) zdecydowano przedstawić informacje na temat zgonów w badaniu MCL-002, które zawarto w raporcie EPAR 2016.

W badaniu MCL-002 odnotowano zgon u 60% pacjentów z ramienia LEN oraz u 64% z grupy „wybór lekarza”, przy czym większość zgonów nastąpiła w trakcie fazy „follow-up” (dla daty odcięcia 07.03.2015). Wśród badanych z grupy „wybór lekarza”, którzy zmienili terapię na lenalidomid zmarło 29 osób, w tym 2 chorych w trakcie leczenia *crossover*, a 27 pacjentów po zakończeniu leczenia *crossover*.

W szczególności odnotowano 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. Dla okresu 52 tygodni wartości te wynosiły odpowiednio 32/81 (40%) oraz 6/28 (21%).

Zgodnie z informacjami zawartymi w raporcie EPAR, wieloczynnikowa analiza wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni od randomizacji) w obu ramionach badania (n=28) wykazała, że to duża wielkość guza, a nie zastosowane leczenie wydaje się być istotnym czynnikiem prognostycznym dla wczesnego zgonu. Jednakże, ze względu na małą liczbę pacjentów, szczególnie po podzieleniu na podgrupy do analizy *post-hoc*, wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością. Chociaż, ze względu na obecność potencjalnych czynników zakłócających i małą liczbę osób w analizowanych podgrupach w badaniu MCL-002, jednoznaczny związek pomiędzy leczeniem a wczesnymi zgonami nie został ustalony, nie zaleca się stosowania lenalidomidu u chorych z dużą objętością guza, jeśli dostępne są alternatywne opcje leczenia.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W badaniu MCL-001/EMERGE niemal wszyscy pacjenci (99%) doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, z czego 66% stanowiły zdarzenia ≥ 3 stopnia. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia należały: neutropenia (43%), trombocytopenia (27%) i anemia (11%). 18 (13%) badanych zmarło w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki LEN, w tym 14 w wyniku progresji choroby. Do innych przyczyn zgonów należały: potencjalna toksyczność związana z leczeniem oraz nieznaną przyczyną.

W badaniu NHL-003 u większości chorych 51/57 (90%) wystąpiły zdarzenia niepożądane, z czego 58% stanowiły zdarzenia ≥ 3 stopnia, 23% były ciężkimi zdarzeniami. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych ≥ 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.

W badaniu Eve 2012 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 (GCSF) podczas leczenia, z których pięciu wymagało ciągłego stosowania GCSF pomimo zmniejszenia dawki leku. Toksyczność hematologiczną na ogół można było opanować poprzez zmniejszenie dawki \pm GCSF 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).

Zgodnie z ChPL ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą opiera się na danych pochodzących od 254 pacjentów uczestniczących w randomizowanym badaniu fazy II z grupą kontrolną, MCL-002. 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 leczenie 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 ≥ 5 cm lub 3 zmiany o średnicy ≥ 3 cm.

W badaniu Witzig 2017 ogółem średnia dobowa dawka lenalidomidu w monoterapii wynosiła 21 mg dla wszystkich pacjentów z MCL. Do momentu odcięcia danych 26% pacjentów z MCL otrzymało ≥ 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 ≥ 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), nieznanne przyczyny (n = 11) i toksyczność (n = 2).

U trzynastu pacjentów (6%) wystąpiły wtórnie inwazyjne nowotwory pierwotne (SPM). U tych pacjentów mediana wcześniejszych schematów leczenia wynosiła 3 (zakres 1–5). Inwazyjne SPM obejmowały nowotwory hematologiczne u 3 pacjentów (po 1 ostrej białaczkę szpikowej [AML], zespole mielodysplastycznym [MDS] i MDS do AML) oraz guzy lite 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.

Skuteczność praktyczna

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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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, ibrutynibem jak i produktami jeszcze niezarejestrowanymi, stosowanymi w badaniach 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 oceniając OS zastosowali metodę Mantel-Byar dla korekty efektu przejścia (*cross-over*) pacjentów z grupy kontrolnej na lenalidomid.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie.

Ocena konkurencyjności cenowej

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

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

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

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 oraz 2018;

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 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

doroŝtych pacjentów z wczeŝniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.08.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2496.2020.1.AK), odnoŝnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadnoŝci finansowania ze ŝrodków publicznych leku: Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze ŝrodków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinia Rady Przejrzystoŝci nr 220/2020 z dnia 7 wrzeŝnia 2020 roku w sprawie oceny zasadnoŝci finansowania ze ŝrodków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8) oraz raportu nr OT.422.106.2020 pt. Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8). Opracowanie w sprawie zasadnoŝci finansowania ze ŝrodków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/