



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 40/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie
lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1
realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia
chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014. W wytycznych lenalidomid wymieniany jest jako jedna z opcji leczenia pacjentów z dużym ryzykiem (nawrót, oporność choroby, del (17p i 11q)). Jednakże podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z EMA i URPL wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Również FDA i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania lenalidomidu w przewlekłej białaczce limfocytowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktu leczniczego lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Problem zdrowotny

Przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, ang. chronic lymphocytic leukemia) definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku.

Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata. Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano 1 555 przypadków białaczki limfatycznej.



Jedynie 11% chorych ma mniej niż 55 lat w momencie rozpoznania choroby, co ogranicza możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation), jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego. Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio: powyżej 10 lat w przypadku wczesnego okresu choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), 3–10 lat w okresie pośrednim (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i poniżej 3 lat w okresie zaawansowanym (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C). Jedyną szansą na uzyskanie wyleczenia, dostępną niestety u nie więcej niż 10% chorych, jest przeprowadzenie allo-HSCT.

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.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z polskimi wytycznymi lekami stosowanymi w przewlekłej białaczce limfocytowej są: fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, chlorambucyl, bendamustyna, alemtuzumab.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono ostatecznie trzy badania pierwotne: Chen 2011; badanie NCT00535873 publikacje Badoux 2011 i Strati 2013 (przedłużony czas obserwacji) oraz NCT00267059 publikacja Ferrajoli 2008 oceniające zastosowanie lenalidomidu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w trzech populacjach pacjentów: pacjenci wcześniej nieleczeni, starsi powyżej 65 r. i pacjenci ze wznową lub w przypadku oporności na leczenie. Wszystkie włączone badania były badaniami II fazy, jednoramiennymi tj. badaniami bez grupy kontrolnej. Na ich podstawie trudno więc wnioskować o skuteczności leku względem innych opcji medycznych.

W badaniu Chen 2011 w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu CLL B-komórkowej (I linia leczenia) wystąpienie częściowej odpowiedzi zaobserwowano u 56% badanych (14 pacjentów). Żaden z pacjentów nie uzyskał odpowiedzi całkowitej, a u 10 uzyskano stabilizację choroby. Wśród 25 badanych pacjentów 2 letni OS wyniósł 92 % (95% CI, 81%-100%) - 92% pacjentów żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 2 lata, a PFS 89% (95% CI, 74%-100%). Mediana czasu uzyskania odpowiedzi wyniosła 4,9 m-ca (1,8-19,6 m-ca), a czas jej trwania to 16,6 m-ca (5,0-28,7 m-ca).

W publikacji Badoux 2011 (badanie NCT00535873) w populacji pacjentów starszych wystąpienie jakiegokolwiek odpowiedzi zaobserwowano u 65% badanych (39 chorych), a całkowitą odpowiedź u 10% (6 pacjentów). 88% pacjentów żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 29 m-cy, wskaźnik dla PFS wyniósł 60% (95CI, 46%-72%). W dłuższym okresie obserwacji (Strati 2013) 82% pacjentów żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 4 lata (58% pacjentów miało długoterminową odpowiedź tj. powyżej 36 m-cy).

W badaniu Ferrajoli 2008 w populacji pacjentów ze wznową lub w przypadku oporności na leczenie jakiegokolwiek odpowiedzi zaobserwowano u 32% pacjentów (14 chorych), w tym odpowiedź całkowita wystąpiła u 7% pacjentów (3 chorych), stabilizację choroby uzyskano u 25% (11 chorych). U 43% (19 chorych) wystąpiła progresja. 32 (78%) pacjentów, żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 14 m-cy.

W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu CLL B-komórkowej (I linia leczenia, Chen 2011) najczęściej zaobserwowano występowanie neutropenii (72% tj. 18 chorych), a gorączka neutropeniczna wystąpiła u 5 pacjentów (20%). Zaobserwowano występowanie zaburzeń metabolicznych oraz niehematologicznych zdarzenia takie jak: tumor flare (syndrom paradoksalnego zwiększonego bólu), zmęczenie, wysypka skórna i świąd, bóle mięśni. W badaniu nie wystąpił zespół rozpadu guza.

W populacji pacjentów starszych (Badoux 2011) również najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia oraz infekcje. Z zaburzeń metabolicznych najczęściej występowała hyperglikemia. Odnotowano także bardzo często występowanie zmęczenia, biegunki i zaparcie, tumor flare, wysypki skórnej i pocenia.

W populacji pacjentów ze wznową lub w przypadku oporności na leczenie (Ferrajoli 2008) z zaburzeń hematologicznych również najczęściej występowała neutropenia. Z zaburzeń niehematologicznych najczęściej występowało zmęczenie, biegunka, tumor flare i wysypka skórna.

Zgodnie z informacją zamieszczoną w ChPL leku Revlimid do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często $\geq 1/10$) związanych ze stosowaniem lenalidomidu należą: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), trombocytopenia, neutropenie, niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne, leukopenie, hipokaliemia, obniżony apetyt, neuropatie obwodowe (z wyłączeniem neuropatii ruchowej), zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy, niewyraźne widzenie, epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, duszność, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, zaparcia, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, wysypki, sucha skóra, świąd, kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie, obrzęk, gorączka, objawy grypopodobne.

Firma Celgene w porozumieniu z EMA i URPL wydała komunikaty nie zalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych.

Również FDA i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.

W 2008 r. FDA podała, że po terapii lenalidomidem raportowano przypadki ciężkich działań niepożądanych, w tym zespołu Stevens-Johnsona, toksycznej rozptywanej martwicy naskórka, rumienia wielopostaciowego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. w ramach środków publicznych refundowane są obie przedmiotowe substancje czynne. Należy jednak zaznaczyć, że refundacja dotyczy innych wskazań niż przewlekła białaczka limfocytowa.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA lenalidomid i doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniu: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w latach 2012 - 2013 wpłynęły łącznie 2 wnioski dotyczące finansowania lenalidomidu i doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej i wydano łącznie 2 zgody na realizację tych świadczeń w ramach chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014 (rekomendacja ESMO 2011 została przytoczona ze względu na fakt, iż wytyczne z 2013 stanowią jej uzupełnienie). W polskiej rekomendacji znajdującej się na stronie Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTOK) nie ma informacji o zastosowaniu przedmiotowych technologii medycznych.

W pozostałych wytycznych wymieniany jest lenalidomid jako jedna z opcji leczenia pacjentów z dużym ryzykiem (nawrót, oporność choroby, del (17p i 11q)).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania lenalidomidu w przewlekłej białaczce limfocytowej.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Doksorubicyna liposomalna niepegylowana, lenalidomid we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-47/2013, 23 stycznia 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.