

Opinia nr 125/2020

z dnia 9 października 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina NS
(ICD10: C81.1), 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 Revlimidu (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina NS (ICD10: C81.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej pod warunkiem zastosowania najtańszej dostępnej terapii.

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 Hodgkina NS (ICD10: C81.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

W jednoramiennym badaniu II fazy Fehniger 2011 oceniano skuteczność zastosowania lenalidomidu u pacjentów z nawrotowym lub opornym klasycznym chłoniakiem Hodgkina, po przynajmniej 1 wcześniejszej terapii systemowej. Podtyp nowotworu stwierdzono u 30 (79%) pacjentów. Zgodnie z przedstawionymi wynikami spośród 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 odpowiedzi wyniósł 19%, a cytostatyczny wyniósł 33%.

Mediana trwania odpowiedzi całkowitej i częściowej wynosiła 6 miesięcy. W grupie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie ≥ 6 miesięcy, mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 15 miesięcy. Mediana przeżycia wolnego od progresji w całej populacji wyniosła 4 miesiące, natomiast mediana przeżycia całkowitego wyniosła 20 miesięcy.

Ponadto wzięto pod uwagę publikację Böll 2009, dyskutowaną przez Radę Przejrzystości, w którym również zastosowano lenalidomid u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina (u większości pacjentów zdiagnozowano klasyczną postać choroby), którzy przeszli co najmniej 4 wcześniejsze terapie systemowe. Zgodnie z wynikami u 1 z 12 pacjentów odnotowano progresję (potwierdzoną radiologicznie) po 2 cyklach lenalidomidu. Obiektywny całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 50%. U 6 pacjentów odnotowano stabilizację choroby, u 5 pacjentów odpowiedź częściową, a u 1 odpowiedź całkowitą.

Zastosowanie lenalidomidu w leczeniu klasycznego HL jest zalecane w wytycznych (National Comprehensive Cancer Network) NCCN 2020.

Biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz fakt, że wyczerpane wszystkie dostępne technologie lekowe, zasadnym jest zapewnienie dostępu do leczenia lenalidomidem we wnioskowanym wskazaniu. Niemniej mając na względzie dostępność leków biopodobnych lenalidomidu, należy rozważyć sfinansowanie najtańszej dostępnej opcji terapeutycznej.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina NS (ICD10: C81.1), 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).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu we wnioskowanej populacji zastosowano:

- 6 cykli ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna);
- 2 cykle x DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna);
- 4 cykle BV (brentuksymab wedotin);
- 4 cykle BGD (bendamustyna, gemcytabina, deksametazon);
- COPP (cyklofosamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizonon);
- niwolumab.

Dodatkowo, wnioskowana populacja jest obciążona przewlekłą chorobą nerek, chorobą niedokrwienną serca oraz nadciśnieniem tętniczym.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Chłoniak Hodgkina (HL – ang. Hodgkin Lymphoma) 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. kod 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 odpowiedzi całkowitej (CR – ang. *complete response*), a u kolejnych 20–30% pacjentów, którzy początkowo uzyskali odpowiedź na leczenie, dochodzi do nawrotu choroby.

Alternatywne technologie medyczne

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.

Bendamustyna, brentuksymab vedotin, niwolumab, radioterapia i schematy chemioterapii czy też autogeniczne przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (auto-HSCT – ang. *autologous hematopoietic stem cell transplant*) 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 we wnioskowanej populacji. 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.

Mając powyższe na względzie można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną mogłoby być zastosowanie ewerolimusu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropaetyczne 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 rozpoznany 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 płaszczą;

- 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).

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

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

Do analizy klinicznej włączono:

- Fehniger 2011 – jednoramienne, wieloośrodkowe, prospektywne badanie II fazy. Mediana okresu obserwacji wynosiła 20 mies. (zakres: 1-43). Do badania włączono 38 pacjentów z nawrotowym lub opornym klasycznym HL, po przynajmniej 1 wcześniejszej terapii systemowej. Podtyp nowotworu stwardnienie guzkowe stwierdzono u 30 (79%) pacjentów;
- Shea 2020 – jednoramienne, wieloośrodkowe, prospektywne badanie I fazy. Mediana okresu obserwacji wynosiła 51,3 mies. (zakres: 12,2-76,2). Włączono do niego 27 pacjentów z nawrotowym lub opornym klasycznym HL po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych. Podtyp nowotworu stwardnienie guzkowe stwierdzono u 14 (51,9%) pacjentów.

W badaniu Shea 2020 lenalidomid zastosowany był po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych celem utrwalenia odpowiedzi, a nie jak we wnioskowanej populacji celem uzyskania odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo w badaniu zastosowano inną dawkę leku (25 mg/dzień) niż opisana we wniosku (10 mg/dzień). Mając na oba argumenty na względzie odstąpiono od przedstawienia wyników tego badania.

W wymienionym badaniu oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite – ang. *Overall survival* (OS);
- przeżycie wolne od progresji – ang. *Progression free survival* (PFS);
- obiektywny całkowity odsetek odpowiedzi – ang. *Objective overall response rate* (ORR), odsetek pacjentów z remisją całkowitą (CR – ang. *Complete remission*) oraz remisją częściową (PR – ang. *Partial remission*);
- 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);
- Stabilna choroba – ang. *Stable disease* (SD);
- Progresja choroby – ang. *Progression disease* (PD).

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania Fehinger 2011 spośród 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%.

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).

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania Fehinger 2011 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.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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%).

Relacja 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.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest brak badań z grupą kontrolną odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii.

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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;
 - nie wiadomo czy u wnioskowanej populacji przeprowadzono transplantację komórek macierzystych, natomiast u większości pacjentów włączonych do badania przeprowadzono tę procedurę (87% populacji);
 - brak informacji o wcześniejszym stosowaniu niwolumabu czy brentuksymabu vedotin.

Efektywność technologii alternatywnych

Ewerolimus został włączony do wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 na podstawie badania II fazy, włączającego 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. Johnston 2010.

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 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.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: 37 014,36 zł brutto. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że dostępne są leki biopodobne dla ocenianego, które dopuszczono do obrotu w częściowo pokrywających się wskazaniach co oceniany lek (również nie posiadają rejestracji w leczeniu chłoniaka Hodgkina). Jednak na aktualnie obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia nie podano cen dla tych leków, tj. Lenalidomide Accord oraz Lenalidomide Sandoz.

Alternatywną technologią w stosunku do ocenianej jest ewerolimus. Koszt 3-miesięcznej terapii tym lekiem wynosi: 15 455,08 zł brutto (dla najtańszego produktu leczniczego w dawce 10 mg, zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 24.08.2020).

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

W oparciu o oszacowania ekspertów klinicznych przedstawionych w opracowaniach dot. zastosowania niwolumabu w chłoniaku Hodgkina (ICD-10: C81.1), liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie nie więcej niż 50 osób rocznie.

Ze względu na zastosowaną linię leczenia wnioskowana populacja będzie mniejsza niż powyższa (wnioskowana populacja dotyczy pacjentów po niepowodzeniu leczenia niwolumabem). Ponadto w powyższych opracowaniach oceniano populację, u której nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT/auto-HSCT, co możliwe, że jest zgodne z wnioskowaną populacją, gdyż wśród przekazanych danych o wcześniejszym leczeniu nie zawarto informacji o przeszczepie.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 50 pacjentów przez trzy miesiące wyniesie: 1 850 718,00 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.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono trzy dokumenty opisujące wytyczne leczenia chłoniaka Hodgkina:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018.

Zastosowanie lenalidomidu w leczeniu klasycznego HL jest zalecane w wytycznych NCCN 2020, pozostałe dwa dokumenty nie wymieniają tej substancji leczniczej.

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), odnośnie przygotowania opinii Agencji 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 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 255/2020 z dnia 5 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina NS (ICD-10: C81.1) oraz raportu nr OT.422.106.2020 pt. 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.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/