

Ibrutynib (Imbruvica[®]) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL)

Uzupełnienie analizy problemu decyzyjnego

Warszawa, 2022

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel. /fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Ilżecka 24
02-135 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
1 Cel analizy.....	3
2 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.....	4
3 Wytyczne kliniczne.....	5
4 Rekomendacje Agencji HTA.....	7
5 Refundowane technologie medyczne.....	10
6 Komparatory.....	12
6.1 Dotychczasowe finansowanie w Polsce.....	12
6.2 Wybór komparatora zgodnego z istniejącą praktyką i wytycznymi postępowania klinicznego 13	
6.3 Zestawienie odnalezionych badań klinicznych dla wybranych schematów leczenia stosowanych w nawracającym lub opornym na leczenie MCL.....	14
7 Problem decyzyjny wg PICO.....	17
Spis tabel.....	19
Bibliografia.....	20

1 Cel analizy

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, z uwzględnieniem w ramieniu komparatora lenalidomidu. Lenalidomid (Revlimid®) jest refundowany we wnioskowanej populacji w ramach programu lekowego B. 93 - „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe (ICD-10 C83, C85)” od lipca 2022 roku.¹

Mając na uwadze rekomendację francuskiej agencji *Haute Autorité de Santé* (HAS),² dostępne dowody kliniczne³ oraz wytyczne praktyki klinicznej^{4,5} zdecydowano, że lenalidomid będzie stanowił jeden z leków uwzględnionych jako terapia standardowa.

W niniejszym uzupełnieniu uwzględniono wyłącznie rozdziały analizy problemu decyzyjnego, które uległy zmianie względem analizy⁶ złożonej do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W rozdziale 7 przedstawiono szczegółowy opis kontekstu klinicznego wg schematu PICO, z uwzględnieniem lenalidomidu w ramieniu komparatora.

2 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Najnowsze amerykańskie wytyczne praktyki klinicznej, opublikowane w 2022 roku przez *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), wśród preferowanych schematów II i kolejnych linii leczenia MCL, wymieniają inhibitory BTK oraz lenalidomid (podawany w skojarzeniu z rytuksymabem). Należy jednak podkreślić, że **zastosowanie terapii skojarzonej z wykorzystaniem lenalidomidu + rytuksymabu jest rekomendowane w sytuacji, gdy podanie inhibitorów BTK jest przeciwwskazane** (kategoria rekomendacji 2A)⁴.

Europejskie wytyczne kliniczne opublikowane w 2017 roku przez *European Society for Medical Oncology* (ESMO) wskazują, że terapia lenalidomidem jest rekomendowana w sytuacji pojawienia się kolejnych nawrotów choroby. **Lenalidomid jest podawany w momencie, gdy występują przeciwwskazania do zastosowania ibrutinibu, w szczególności wysokie ryzyko krwawienia.** W przypadku wczesnych nawrotów choroby lub oporności na leczenie, rekomendowane przez ESMO terapie opierają się na immunochemioterapii, np. z wykorzystaniem BR (bendamustyna, rytuksymab) lub R-BAC (rytuksymab, bendamustyna i cytarabina)⁴.

Przytoczone w wytycznych ESMO 2017 wyniki pochodzące z badań klinicznych fazy II i III wskazują na przewagę ibrutinibu nad lenalidomidem w zakresie ORR i PFS⁵. Wśród pacjentów leczonych ibrutinibem, 68% - 72%^{7,8} w porównaniu do 35% - 46%^{9,10,11} chorych leczonych lenalidomidem, osiąga ORR. Raportowana mediana przeżycia wolnego od progresji choroby dla terapii ibrutinibem wynosi 14 miesięcy^{7,8} w porównaniu do maksymalnie 9 miesięcy dla terapii lenalidomidem^{9,10,11}.

3 Wytyczne kliniczne

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania klinicznego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), odnalezione wytyczne i rekomendacje uzupełniono o opracowania przygotowane przez *British Society for Haematology* (BSH 2022¹³) oraz *American Society of Clinical Oncology* (ASCO 2022¹⁴).

Odnalezione wytyczne kliniczne *British Society for Haematology* (BSH 2022) stanowią uzupełnienie wytycznych klinicznych pochodzących z 2018 r. (BSH 2018¹²) i zawierają dodatkowe wskazówki dla hematologów w zakresie selekcji, badania i nadzoru pacjentów z MCL, którzy uznawani są za potencjalnych kandydatów do terapii CAR-T.¹³ Amerykańskie wytyczne *American Society of Clinical Oncology* (ASCO 2022) wymieniają nowe opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie MCL.¹⁴

Tab. 1 Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: nawrotowy lub oporny chłoniak z komórek płaszczka (MCL) - uzupełnienie.

Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
Europa			
British Society for Haematology (BSH; Wielka Brytania), 2022 ¹³	Addendum to British Society for Haematology Guideline for the management of mantle cell lymphoma, 2018: Risk assessment of potential CAR T candidates receiving a covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor for relapsed/refractory disease	<p>Chorzy na MCL uznani za potencjalnych kandydatów do terapii CAR-T powinni być poddani ocenie ryzyka przy pierwszym nawrocie choroby, przed rozpoczęciem terapii z wykorzystaniem BTKi. Wszystkie przypadki pacjentów będących w grupie wysokiego ryzyka powinny być omówione z ośrodkiem zajmującym się leczeniem CAR-T.</p> <p>Ocena, której poddani zostaną chorzy, powinna obejmować ponowne ustalenie stopnia zaawansowania choroby z wykorzystaniem tomografii komputerowej (CT), uproszczony wynik MIPI z biopsją krwi/tkanki w celu ustalenia morfologii, indeks proliferacji Ki-67 i status mutacji TP53 (jeśli to możliwe).</p> <p>Pacjenci będący w grupie wysokiego ryzyka, rozpoczynający leczenie ibrutynibem, powinni mieć wykonane powtórne badanie CT w ciągu 8-12 tygodni (wcześniej, jeśli istnieje taka potrzeba).</p> <p>Brak wczesnej odpowiedzi na terapię ibrutynibem, przy stabilnej/postępującej chorobie, powinien skłonić do pilnego</p>	b.d.

Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
		skierowania do ośrodka zajmującego się leczeniem CAR-T.	
Ameryka			
American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2022 ⁴⁴	New Directions for Mantle Cell Lymphoma in 2022	<p>Inhibitory BTK stanowią podstawę leczenia pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Ibrutinib, akalabrutynib i zanubrutynib wykazały aktywność kliniczną u pacjentów z chorobą nawrotową/oporną i są obecnie opcjami drugiego rzutu u pacjentów po chemioimmunoterapii.</p> <p><u>Nowe podejścia terapeutyczne w R/R MCL</u></p> <p>Nowe opcje terapeutyczne o odmiennych mechanizmach działania, w tym nowe leki immunoterapeutyczne (parsaclisib, glofitamab, epcoritamab), koniugaty przeciwciał z lekami (zilovertamab vedotin) oraz niekowalencyjne inhibitory BTK (pirtobrutynib), wykazały potencjał w poprawie wyników leczenia po niepowodzeniu terapii inhibitorami BTK w R/R MCL.</p> <p>Terapia anty-CD19 CAR-T staje się skuteczną metodą leczenia pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, w tym pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Niezbędne są jednak badania z dłuższymi okresami obserwacji aby stwierdzić, czy terapia CAR-T może być skuteczna u części pacjentów.</p>	b.d.
b.d. – brak danych;			

4 Rekomendacje Agencji HTA

Rekomendacje dotyczące ibrutynibu

Odnalezione rekomendacje dotyczące finansowania ibrutynibu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka (MCL) uzupełniono o rekomendacje opracowane przez *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG 2016¹⁵) oraz *Gemeinsame Bundesausschuss* (G-BA 2016¹⁶).

W 2016 r., wobec braku wniosku złożonego przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, AWMSG wydała negatywną opinię dotyczącą finansowania ze środków publicznych ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL)¹⁵.

W 2016 r. G-BA wydała pozytywną rekomendację refundacyjną we wskazaniu leczenia pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. W przeprowadzonej ocenie końcowej leku wskazano na korzyści wynikające ze stosowania, w tym dotyczące przedłużenia przeżywalności.¹⁶

Tab. 2 Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania ibrutynibu (Imbruvica®) ze środków publicznych we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka (MCL) - uzupełnienie.

Agencja HTA	Data wydania decyzji	Stanowisko	Uzasadnienie
AWMSG, Walia	Maj 2016 ¹⁵	Zastąpione stanowiskiem NICE	Wobec braku wniosku złożonego przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, ibrutynib (Imbruvica®) nie może być zatwierdzony do stosowania w ramach systemu opieki zdrowotnej finansowanego ze środków publicznych w Walii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL).
G-BA, Niemcy	Lipiec 2016 ¹⁶	Pozytywna rekomendacja	Lek jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Przeprowadzono ocenę zakresu korzyści ze stosowania leku oraz ocenę kosztów stosowania. Ocena końcowa wskazuje na korzyści wynikające ze stosowania leczenia, w tym dotyczące przedłużenia przeżywalności.

Rekomendacje dotyczące lenalidomidu

W 2019 roku, lenalidomid (Revlimid®) został negatywnie zaopiniowany przez AOTMiT do stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”. W decyzji wskazano na brak randomizowanych badań, które oceniałyby stosowanie polichemioterapii w ramach wyboru lekarza w analizowanej populacji chorych. Podkreślono, że niektóre leki stosowane pojedynczo w badaniu, aktualnie są stosowane łącznie w schematach, jednak ich skuteczność w politerapii może być znacząco różna. Tym samym nie jest możliwa ocena efektywności terapii lenalidomidem względem schematów stosowanych w polskiej praktyce klinicznej.^{17, 18}

W 2020 roku lenalidomid uzyskał pozytywną opinię AOTMiT do stosowania we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. W argumentacji decyzji odnotowano, że dostępne dowody wskazują na skuteczność terapii lenalidomidem. Odnalezione 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).^{19,20}

W 2017 roku, w rekomendacji refundacyjnej opracowanej przez francuską Agencję *Haute Autorité de santé* (HAS), wskazano na **brak korzyści klinicznych wynikających z leczenia lenalidomidem w porównaniu z monochemioterapią** (cytarabina, gemcytabina, fludarabina, rytuksymab i chlorambucil), u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.²

HAS argumentował swoją opinię odwołując się do wyników pochodzących z randomizowanego, otwartego badania klinicznego II fazy, w którym porównano lenalidomid z monochemioterapią w populacji pacjentów z R/R MCL. W badaniu tym **nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy terapią lenalidomidem, a monochemioterapią (odpowiednio 27,9 mies. vs 21,2 mies.)**. Raportowano, że terapia lenalidomidem wiąże się z 37% redukcją ryzyka zgonu lub progresji choroby w porównaniu do leczenia monochemioterapią (HR=0,63; 95%CI: 0,4; 0,9; p=0,012). Podkreślono także, że lenalidomid jest strukturalnie podobny do talidomidu, w związku z czym konieczne jest zachowanie środków ostrożności podczas jego stosowania.²

Tab. 3 Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania lenalidomidu (Revlimid®) ze środków publicznych we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka (MCL).

Agencja HTA	Data wydania decyzji	Stanowisko	Uzasadnienie
NICE, Wielka Brytania	Marzec 2022 ²¹	Rekomendacja negatywna	Agencja nie jest w stanie wydać rekomendacji dotyczącej finansowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Stanowisko takie wynika z faktu, że firma posiadająca pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie przedstawiła dowodów, które mogłyby zostać ocenione przez Agencję.
SMC, Szkocja	Październik 2016 ²²	Rekomendacja negatywna	Wobec braku wniosku złożonego przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, lenalidomid (Revlimid®) nie jest zalecany do stosowania w ramach opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych.

Agencja HTA	Data wydania decyzji	Stanowisko	Uzasadnienie
AWMSG, Walia	Październik 2016 ²³	Rekomendacja negatywna	Wobec braku wniosku złożonego przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, lenalidomid (Revlimid®) nie jest zalecany do stosowania w ramach systemu opieki zdrowotnej finansowanego ze środków publicznych w Walii.
PBAC, Australia	Lipiec 2016 ²⁴	Wniosek odrzucony	PBAC odrzucił wniosek o umieszczenie lenalidomidu w wykazie leków refundowanych na podstawie niepewnej skuteczności, bez wykazania poprawy w OS i niepewnej opłacalności.

5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, lenalidomid jest obecnie finansowany w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) w ramach programu lekowego B.93 „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C83, C85)” z poziomem odpłatności bezpłatnie. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego obejmują rozpoznanie opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka, wiek ≥ 18 rok życia oraz stan sprawności według ECOG 0-2. Wymienione kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.¹

W ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C83, C85 z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowane są:

- siarczan bleomycyny,
- karboplatyna,
- chlorambucyl,
- cisplatyna,
- kladrybina,
- cyklofosfamid,
- cytarabina,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- doksorubicyna liposomalna,
- epirubicyna,
- etopozyd,
- fludarabina,
- gemcytabina (w przypadku pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe),
- hydroksykarbamid,
- idarubicyna,
- ifosfamid,
- melfalan,
- merkaptopuryna,
- metotreksat,
- oksaliplatyna,

- pegaspargaza,
- tioguanina,
- winkrystyna,
- pleryksafor.

Tab. 4 Dane refundacyjne dotyczące lenalidomidu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka wg klasyfikacji ICD-10: C83.1, C83.8, C85.7.¹

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Leki, stosowane w ramach programu lekowego							
Lenalidomid	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909990086696	1120.0, Lenalidomid	13616,86	14297,70	1022,81
	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909990086702		14276,96	14990,81	2045,62
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909990086764		15059,12	15812,08	3068,43
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909990086771		16564,76	17393,00	5114,05

6 Komparatory

6.1 Dotychczasowe finansowanie w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2022 roku, wskazania określone kodem ICD-10: C83 oraz C85 można leczyć piksantronem oraz lenalidomidem w ramach programu lekowego B.93 „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C83, C85)” z poziomem odpłatności bezpłatnie.¹

W ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C83, C85 z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowane są siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina (w przypadku pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe), hydroksykarbamid, idarubicyna, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatyna, pegaspargaza, tioguanina, winkrystyna, pleryksafor.¹

Tab. 5 Kryteria kwalifikacji oraz wyłączenia z Programu Lekowego B.93 „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C83, C85)”.¹

Kryteria kwalifikacji do programu	Kryteria wyłączenia z programu
Leczenie piksantronem	
<ul style="list-style-type: none"> - potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak nieziarniczy z limfocytów B (ICD-10: C83, C85); - wiek ≥ 18 rok życia; - stan sprawności według WHO 0-2; - udokumentowane niepowodzenie 2-giej lub 3-ciej linii chemioterapii (lek może być zastosowany tylko w 3 lub 4 linii leczenia); - LVEF $\geq 45\%$ - ocena metodą ECHO; niewystępowanie niewyównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego. 	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na piksantron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - bezwzględna liczba neutrofilów $< 1,0 \times 10^9 / l$ lub liczba płytek krwi $< 75 \times 10^9 / l$, o ile nie wynika to z nacieczenia szpiku w przebiegu chłoniaka; - ciąża lub karmienie piersią; - całkowity poziom bilirubiny $\geq 1,5 \times$ GGN, kreatyniny $\geq 1,5 \times$ GGN, AspAT oraz ALAT $\geq 2 \times$ GGN (w przypadku zajęcia wątroby $\geq 5 \times$ GGN).
<p>Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie piksantronem kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli z zastrzeżeniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - progresja choroby; - wystąpienie objawów nadwrażliwości na piksantron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - stan sprawności według WHO 3-4; - kardiotoksyczność 3. lub 4. stopnia wg NYHA lub utrzymujący się spadek LVEF $\geq 15\%$ w stosunku do stanu wyjściowego nie ustępujące pomimo odroczenia leczenia o 28 dni; - utrzymująca się powyżej 28 dni, toksyczność spowodowana lekiem, 3. lub 4. stopnia (inna niż, nudności i wymioty) nie ustępująca pomimo odroczenia leczenia o 28 dni; - ciąża 	
Leczenie lenalidomidem	

Kryteria kwalifikacji do programu	Kryteria wyłączenia z programu
<ul style="list-style-type: none"> - oporny lub nawrotowy chłoniak z komórek płaszczka (MCL); - wiek \geq 18 rok życia; - stan sprawności według ECOG 0-2. - Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. - Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; - ciąża lub karmienie piersią; - niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn)
<p>Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby z zastrzeżeniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; - brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia - lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. 	

6.2 Wybór komparatora zgodnego z istniejącą praktyką i wytycznymi postępowania klinicznego

Aktualne wytyczne kliniczne uwzględniają kilka możliwych sposobów leczenia nawrotowego MCL, w tym również terapię lenalidomidem. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi opublikowanymi w 2022 r. przez *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), stosowanie lenalidomidu (w skojarzeniu z rytuksymabem) jest rekomendowane w sytuacji, gdy podanie inhibitorów BTK jest przeciwwskazane.¹ Europejskie wytyczne kliniczne opublikowane w 2017 roku przez *European Society for Medical Oncology* (ESMO) wskazują, że terapia lenalidomidem jest rekomendowana w sytuacji pojawienia się kolejnych nawrotów choroby. Podanie lenalidomidu jest dopuszczalne w momencie, gdy występują przeciwwskazania do zastosowania ibrutynibu, w szczególności wysokie ryzyko krwawienia. W przypadku wczesnych nawrotów choroby lub oporności na leczenie, rekomendowane przez ESMO terapie opierają się na immunochemioterapii, np. z wykorzystaniem BR (bendamustyna, rytuksymab) lub R-BAC (rytuksymab, bendamustyna i cytarabina).⁵

Jak wskazuje francuska Agencja *Haute Autorité de santé* (HAS), terapia lenalidomidem związana jest z brakiem korzyści klinicznych w porównaniu z monochemioterapią (cytarabina, gemcytabina, fludarabina, rytuksymab i chlorambucil) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.² Wyniki pochodzące z randomizowanego, otwartego badania klinicznego II fazy, w którym porównano lenalidomid z monochemioterapią w populacji pacjentów z R/R MCL, wskazują na brak statystycznie istotnej różnicy w zakresie OS pomiędzy terapią lenalidomidem, a monochemioterapią (odpowiednio 27,9 mies. vs 21,2 mies.). Pomimo, że mediana PFS dla terapii lenalidomidem jest dłuższa w porównaniu do monochemioterapii (37,6 tyg. vs 22,7 tyg.), wyniki pochodzące z 10-letniego okresu obserwacji wskazują, że mediana PFS dla terapii ibrutynibem wynosi 12,5 mies.^{2,3} Dostępne dane pochodzące z randomizowanych badań klinicznych, do których odwołują się wytyczne praktyki klinicznej, w tym *European Society for Medical Oncology*⁵,

wskazują na przewagę ibrutinibu nad lenalidomidem w zakresie ORR (odpowiednio 68%-72% vs 35%-45%)^{7,8} i PFS (odpowiednio 14 mies. vs 9 mies.).^{9,10,11}

Biorąc pod uwagę dostępne dowody pochodzące z:

- rekomendacji *Haute Autorité de santé* (HAS) przygotowanej w oparciu o dostępne dowody naukowe, które wskazują na brak korzyści klinicznych terapii lenalidomidem w porównaniu z chemioterapią,²
- dostępnych danych wskazujących na brak statystycznie istotnej różnicy w zakresie OS pomiędzy terapią lenalidomidem, a monochemioterapią (odpowiednio 27,9 mies. vs 21,2 mies.),²
- rekomendacji dotyczącej podania lenalidomidu w sytuacji, gdy podanie inhibitorów BTK jest przeciwwskazane, w szczególności gdy występuje wysokie ryzyko krwawienia,^{4,5}
- różnicy w zakresie PFS (37,6 tyg. vs 12,5 mies.) terapii lenalidomidem w porównaniu z terapią ibrutinibem,^{2,3}

zdecydowano, że lenalidomid w ramach analiz stanowi komparator w ramach terapii standardowej (ang. *standard of care*).

6.3 Zestawienie odnalezionych badań klinicznych dla wybranych schematów leczenia stosowanych w nawracającym lub opornym na leczenie MCL

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka odnaleziono jedno badanie kliniczne lenalidomidu - SPRINT, które zostało opisane w dwóch publikacjach.^{11,25}

Tab. 6 Zestawienie odnalezionych badań klinicznych lenalidomidu w procesie wyboru komparatora.

Schemat leczenia	Opis schematu leczenia	Liczba odnalezionych publikacji	Referencje do publikacji
lenalidomid	Lenalidomid 25 mg* doustnie raz dziennie od dnia pierwszego do 21 każdego 28-dniowego cyklu	2	Trneny 2016 ¹¹ , Arcaini 2018 ²⁵

* 10 mg dla pacjentów z klirensem kreatyniny od ≥ 30 ml/min do < 60 ml/min

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, jakość randomizowanego badania klinicznego SPRINT oceniono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. *Risk of Bias version 2*, RoB2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.0) przez *The Cochrane Collaboration*. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu SPRINT oceniono jako niskie.

Badanie SPRINT sklasyfikowane zostało jako wielośrodkowe, randomizowane badanie II fazy (IIA wg AOTMiT), którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii lenalidomidem (N=170) z terapią standardową (N=84, większość chorych stosowała rytuksymab i gemcytabinę w monoterapii - 56,0%) u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka. Leczenie lenalidomidem kontynuowano do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci z grupy kontrolnej mieli możliwość zmiany na leczenie lenalidomidem po udokumentowanej progresji choroby. Analizę skuteczności wykonano w populacji ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Sponsorem badania było *Celgene Corporation*.¹¹

Tabelaryczne podsumowanie metodologii randomizowanego badania SPRINT przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7 Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego SPRINT (III fazy), dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa komparatora tj. lenalidomidu, jako składowej komparatora (tj. terapii standardowej) w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL.¹¹

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba i liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Metoda randomizacji	Analiza wyników	Sponsor
SPRINT (Trneny 2016, Arcaini 2018)	67: Belgia, Czechy, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Holandia, Polska, Rosja, Hiszpania, Szwecja, UK	254	Mediana czasu obserwacji: 15, 9 mies. Faza przedłużona: 41,3 mies.	Chorzy z nawrotowym (od 1 do 3 razy) lub opornym (tj. bez pełnej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi na poprzednie schematy) MCL oraz z udokumentowaną progresją choroby po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie chemioterapii skojarzonej ze środkiem alkilującym oraz jedną lub więcej z następujących opcji: antracyklina, cytarabina i fludarabina (z lub bez rytuksymabu)	Lenalidomid 25 mg* doustnie raz dziennie od dnia pierwszego do 21 każdego 28-dniowego cyklu	Terapia standardowa: rytuksymab IV (32%), gemcytabina IV (24%), fludarabina IV (21%), chlorambucyl (13%), cytarabina IV (10%)	220 (86,6%), w tym 4 nie otrzymało interwencji, pozostali z powodu progresji, działań niepożądanych, zgonów, wycofania zgody, naruszenia protokołu i innych	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, open-label, badanie II fazy, IIA wg AOTMIT	Randomizacja w stosunku 2:1, komputerowa, z użyciem permutowanych bloków, z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych, ze stratyfikacją według czasu od diagnozy (<3 lata vs. ≥3 lata), czasu od ostatniej terapii przeciwcłoniakowej (<6 mies. vs. ≥6 mies.) i uprzedniego przeszczepu komórek macierzystych	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: <i>per protocol</i>	Celgene Corporation

IV - dożylnie (ang. *intravenous*)

* 10 mg dla pacjentów z klirensiem kreatyniny od ≥30 ml/min do <60 ml/min

7 Problem decyzyjny wg PICO

Celem analizy jest ocena zasadności refundacji ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL), z uwzględnieniem w ramieniu komparatora lenalidomidu.

Tab. 8 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 8 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja (P)	dorośli pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) [REDACTED] [REDACTED]
Interwencja (I)	ibrutynib (Imbruvica®)
Komparatory (C)	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>) uwzględniająca lenalidomid (Revlimid®)
Wyniki zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • odpowiedź na leczenie • całkowite przeżycie (OS) • czas trwania odpowiedzi (DOR) • zdarzenia niepożądane • jakość życia

Populacja

Zgodnie z opisem wnioskowanego wskazania refundacyjnego populację pacjentów będą stanowić dorośli chorzy ze zdiagnozowanym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) [REDACTED]

[REDACTED] Produkt leczniczy Imbruvica® może być zatem zastosowany w II linii leczenia.

Interwencja

Przedmiotem wniosku jest zastosowanie produktu leczniczego Imbruvica® w przyjętej dla grupy chorych z MCL dawce 560 mg na dobę (4 kapsułki), zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Komparator

Komparatorem w analizie HTA będzie terapia standardowa uwzględniająca lenalidomid (Revlimid®). Określenie terapia standardowa odnosi się do kilku wybranych sposobów leczenia MCL, których wyniki skuteczności i bezpieczeństwa są zagregowane w badaniach klinicznych.

Wyniki zdrowotne

W analizie HTA będą brane pod uwagę następujące wyniki zdrowotne: przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite, czas trwania odpowiedzi, bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentów.

Spis tabel

Tab. 1 Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: nawrotowy lub oporny chłoniak z komórek płaszczka (MCL) - uzupełnienie.	5
Tab. 2 Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania ibrutinibu (Imbruvica®) ze środków publicznych we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka (MCL) - uzupełnienie.	7
Tab. 3 Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania lenalidomidu (Revlimid®) ze środków publicznych we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka (MCL).	8
Tab. 4 Dane refundacyjne dotyczące lenalidomidu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka wg klasyfikacji ICD-10: C83.1, C83.8, C85.7.....	11
Tab. 5 Kryteria kwalifikacji oraz wyłączenia z Programu Lekowego B.93 „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C83, C85)”.....	12
Tab. 6 Zestawienie odnalezionych badań klinicznych lenalidomidu w procesie wyboru komparatora.....	14
Tab. 7 Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego SPRINT (III fazy), dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa komparatora tj. lenalidomidu, jako składowej komparatora (tj. terapii standardowej) w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL.....	16
Tab. 8 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	17

Bibliografia

- ¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r> [dostęp: 10.10.2022]
- ² Haute Autorité de santé. BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. REVLIMID (lenalidomide). March 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/revlimid_lcm_summary_ct15734.pdf [dostęp: 11.07.2022]
- ³ Dreyling M, Goy A, Hess G, Kahl BS, Hernández-Rivas JA, Schuier N, Qi K, Deshpande S, Zhu A, Parisi L, Wang ML. Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. *Hemasphere*. 2022 Apr 13;6(5):e712.
- ⁴ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-cell Lymphomas. Version 4.2022. June 9, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf [dostęp: 11.07.2022]
- ⁵ Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Mantle Cell Lymphoma | ESMO* [dostęp: 11.07.2022]
- ⁶ ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2016. Aktualizacja 2020: ██████████ ██████████ HTA Consulting sp. z o.o., Kraków; aktualizacja 2022: ██████████ ██████████ HealthQuest, Warszawa 2022.
- ⁷ Wang ML, Rule S, Martin P et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 507-516.
- ⁸ Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387: 770-778.
- ⁹ Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS et al. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. *Ann Oncol* 2013; 24: 2892-2897.
- ¹⁰ Goy A, Sinha R, Williams ME et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3688-3695.
- ¹¹ Trneny M, Lamy T, Walewski J et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 319-331.
- ¹² McKay P, Leach M, Jackson B, Robinson S, Rule S; Guideline for the management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018, 182 (1): 46-62.
- ¹³ O'Reilly MA, Sanderson R, Wilson W et al.; BSH Guidelines Committee Haemato-oncology Task Force. Addendum to British Society for Haematology Guideline for the management of mantle cell lymphoma, 2018 (*Br. J. Haematol*. 2018; 182: 46-62): Risk assessment of potential CAR T candidates receiving a covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor for relapsed/refractory disease. *Br J Haematol*. 2022 Oct;199(1):40-44.
- ¹⁴ Kumar A, Eyre TA, Lewis KL, Thompson MC, Cheah CY. New Directions for Mantle Cell Lymphoma in 2022. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022 Apr;42:1-15.
- ¹⁵ All Wales Medicines Strategy Group. AWMMSG ADVICE SUPERSEDED BY NICE GUIDANCE (TA502). Ibrutinib (Imbruvica® ▼) hard capsules. Janssen-Cilag Ltd. May 2016.

<https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-ibrutinib-imbruvica-2199/> [dostęp: 10.10.2022]

¹⁶ Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Mantelzell-Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/#beschluesse> [dostęp: 10.10.2022]

¹⁷ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”. U 27 268 190715 s 56 Revlimid lenalidomid w ref.pdf (aotm.gov.pl) [dostęp: 11.07.2022]

¹⁸ Rekomendacja nr 54/2019 z dnia 16 lipca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”. RP_54_2019_Revlimid_MKP.pdf (aotm.gov.pl) [dostęp: 11.07.2022]

¹⁹ Opinia Rady Przejrzystości nr 220/2020 z dnia 7 września 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 płaszczka (ICD10: C83.8). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/200/ORP/U_36_285_07092020_o_220_Revlimid_lenalidomid_RDTL_prop_zacz.pdf [dostęp: 11.07.2022]

²⁰ 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. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/200/REK/RDTL_nr_110_Revlimid.pdf [dostęp: 11.07.2022]

²¹ National Institute for Health and Care Excellence. Lenalidomide for relapsed or refractory mantle cell lymphoma (terminated appraisal). Technology appraisal [TA774]. Published: 09 March 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta774> [dostęp: 11.10.2022]

²² Scottish Medicines Consortium. Medicines advice. Lenalidomide (Revlimid). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenalidomide-revlimid-nonsubmission-121116/> [dostęp: 11.10.2022]

²³ All Wales Medicines Strategy Group. AWMSG advice. Lenalidomide (Revlimid®) Capsule. Celgene Ltd. October 2016. <https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-lenalidomide-revlimid-1585/> [dostęp: 11.10.2022]

²⁴ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document - July 2016 PBAC Meeting. LENALIDOMIDE, ORAL CAPSULES, 5 MG, 10 MG, 15 MG, 25 MG, REVLIMID®, CELGENE PTY LTD. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/lenalidomide-psd-july-2016.pdf> [dostęp: 11.10.2022]

²⁵ Arcaini L, Lamy T, Walewski J et al. SPRINT Trial Investigators. Prospective subgroup analyses of the randomized MCL-002 (SPRINT) study: lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2018 Jan;180(2):224-235.