



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 43/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.**

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Nie odnaleziono rekomendacji ani mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania lenalidomidu we wskazaniu C81 (choroba Hodgkina). Przestanek do stosowania tej technologii wobec możliwości wykorzystania szeregu komparatorów o udokumentowanej skuteczności, nie przedstawiają w swoich opiniach także eksperci. 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.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktów leczniczych lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C81 - Choroba Hodgkina w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Problem zdrowotny

Choroba Hodgkina, zwana też ziarnicą złośliwą, jest chorobą nowotworową węzłów chłonnych. U ponad 80% pacjentów umiejscawia się powyżej przepony. Objawy ogólne występują u około 30% chorych. Mogą to być: gorączka (powyżej 38°C), nocne poty oraz ubytek masy ciała.

Podstawę rozpoznania stanowi ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub innej nacieczonej tkanki. Natomiast podstawę klasyfikacji stanowią różnice w morfologii komórek nowotworowych oraz w otaczających je środowiskach. Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka Hodgkina musi być zawsze uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds. Według tej klasyfikacji stopień zaawansowania obejmuje liczbę i lokalizację zajętych węzłów chłonnych lub narządów pozalimfatycznych, oraz obecność objawów ogólnych.



Zgodnie z otrzymaną opinią konsultanta wojewódzkiego ds. hematologii w praktyce klinicznej rozpoznanie chłoniaka Hodgkina opiera się na histologicznym badaniu pobranego węzła chłonnego i mieści się w zakresie C81.0 do C81.3.

Od kilku lat obowiązuje nowe podejście do klasyfikacji chłoniaka Hodgkina. Anglojęzyczne klasyfikacje histopatologiczne obecnie używają określenia *Hodgkin lymphoma*. Zgodnie z klasyfikacją WHO/REAL wprowadzoną w 1999 roku, choroba ta została podzielona na dwie jednostki podkliniczne: postać guzkową z przewagą limfocytów i postać klasyczną, obejmującą typ włóknienia guzkowy, mieszanokomórkowy, z dużą ilością limfocytów bądź ich zanikiem.

Występują dwa szczyty zachorowań: pierwszy około 25 r.ż. i drugi po 50 r.ż. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety. Dzieci poniżej 10 r.ż. chorują natomiast bardzo rzadko. Chłoniak Hodgkina stanowi około 5–7% chorób nowotworowych u dzieci, a roczna częstość zachorowań wynosi 5/100 000 osób poniżej 15 lat. Chłoniak ten częściej występuje również u osób z niedoborami odporności, zarówno wrodzonymi (m.in. ataksja-teleangiektazja, zespół Wiskotta-Aldricha i agammaglobulinemia typu szwajcarskiego), jak i nabytymi. W Polsce zgłasza się do rejestrów około 800 nowych zachorowań rocznie, co stanowi 0,8% wszystkich nowotworów i ok. 25% chłoniaków.

Dotychczas nie poznano przyczyn tej choroby. Pod uwagę brane są predyspozycje genetyczne i wpływ czynników środowiskowych lub infekcyjnych, szczególnie w dzieciństwie i młodym wieku. Coraz liczniejsze dowody wskazują na to, że patogenetycznie z rozwojem tej choroby wiąże się zakażenie wirusem Epsteina-Barr.

Ziarnica złośliwa jest rozrostem o dużej chemio- i promieniowrażliwości, stąd leczenie opiera się połączeniu wybranego schematu chemioterapeutycznego wraz z zastosowaniem radioterapii. W zależności od stopnia zaawansowania choroby wyleczalność ziarnicy złośliwej wynosi od 50 do 95%.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Lenalidomid jest analogiem talidomidu o działaniu immunomodulującym, przeciwnowotworowym i przeciwingiennym. Hamuje wydzielanie cytokin stymulujących procesy zapalne i powoduje zwiększenie wydzielania cytokin o działaniu przeciwzapalnym z jednojądrzastych komórek krwi. Działanie tego leku polega również na hamowaniu proliferacji komórkowej, wzrostu komórek szpiczaka mnogiego przez zahamowanie cyklu komórkowego i apoptozę.

Stosuje się go w leczeniu następujących nowotworów:

- Szpiczak mnogi

W skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia; zwłaszcza u chorych, u których talidomid wykazał objawy neurotoksyczności

- Zespoły mielodysplastyczne

Wskazany do leczenia 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.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych, a także nadesłanych opinii eksperckich stwierdza się, że obecnie opcjami alternatywnymi najczęściej stosowanymi w wskazaniu C 81 są schematy chemioterapii linii BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna), a także schematy DHAP (fosfodihydroksyaceton, fosforan dihydroksyacetonu)/IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina)/ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) stosowane u tzw. populacji obciążonej (*vulnerable*). Dodatkowo eksperci wskazują na możliwe zastosowanie substancji brentuksymab vedotin. Ponadto, w leczeniu chłoniaka Hodgkina stosuje się radioterapię miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT) jako monoterapię bądź terapię wspomagającą leczenie chemioterapeutykami.

Skuteczność kliniczna, praktyczna

W wyniku przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych i/lub metaanaliz dotyczących przedmiotowej sprawy. Odnalezione badania wtórne były badaniami o nieokreślonej metodologii i z tego względu nie zostały włączone do powyższej analizy. Odnalezione badania pierwotne były albo badaniami retrospektywnymi albo badaniami 1-2 fazy klinicznej.

Brakuje wystarczającej ilości danych, które potwierdziłyby skuteczność lenalidomidu w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Dotychczas przeprowadzone badania I i II fazy klinicznej miały na celu ocenę bezpiecznej tolerowanej dawki lenalidomidu w leczeniu grupy chorych z chłoniakiem opornym na dotychczas zastosowane leczenie bądź nawrotem choroby. Wskaźnik wstępnej odpowiedzi na zastosowane leczenie nie przekraczał 20%, a do najpoważniejszych i najczęściej występujących działań niepożądanych należała neutropenia, występująca u ponad połowy badanych.

Bezpieczeństwo stosowania

Lenalidomid jako lek przeciwnowotworowy, może z kolei wywoływać neuropatię obwodową, na którą często składają się: bolesna neuropatia czuciowa, neuropatia czuciowo-ruchowa wraz z zajęciem lub bez zajęcia autonomicznego układu nerwowego. W przeprowadzonych badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano, że kumulatywna częstość wystąpienia wtórnych nowotworów była niemal siedmiokrotnie większa niż u pacjentów leczonych placebo, i to gdy stosowana we wskazaniach innych niż zarejestrowane. W 2010r. francuskie centrum ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zaraportowało, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania lenalidomidu są: zaburzenia hematologiczne takie jak neutropenia i trombocytopenia, reakcje skórne takie jak wysypka i świąd, zaburzenia płucne takie jak: zapalenie płuc i zator. W około ¼ przypadków lenalidomid był stosowany poza wskazaniami zarejestrowanymi, stąd zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania tego leku w chorobach innych niż wskazane w charakterystyce produktu leczniczego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52): wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014, lenalidomid jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach następujących programów lekowych:

- Lenalidomid (załącznik programu B 54): Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90)

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ lenalidomid w rozpoznaniu C81 jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez NFZ wskazują, że w latach 2012 - 2013 wydano łącznie 1 zgodę na leczenie lenalidomidem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach.

Liczba wniosków na leczenie lenalidomidem w 2012 r. – wniosków oraz w 2013 r. – 1 wniosek

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

łącznie odnaleziono 11 rekomendacji, dotyczących leczenia choroby Hodgkina. Żadna z odnalezionych rekomendacji poza jedną nie uwzględniła stosowania lenalidomidu w chorobie Hodgkina.

Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby, z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia.

Odnalezione zalecenia dotyczące chorych w stadium wczesnym i pośrednim chłoniaka Hodgkina wskazują, że leczeniem z wyboru jest chemioterapia skojarzona z radioterapią. U chorych z grupy tzw. niskiego ryzyka wystarczające jest dwukrotne zastosowanie schematu chemioterapeutycznego ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) oraz radioterapii miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT) w dawce 20 Gy. U chorych z tzw. grupy niekorzystnego ryzyka powinno się

stosować ten sam schemat chemioterapeutyczny, ale czterokrotnie oraz IFRT w dawce 30 Gy. Alternatywę w tej grupie pacjentów stanowią dwa cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) oraz 2 cykle ABVD, a następnie IFRT w dawce 30 Gy.

Odnalezione zalecenia dotyczące chorych w stadiach zaawansowanych chłoniaka Hodgkina wskazują z kolei, że leczeniem z wyboru jest zastosowanie chemioterapii według protokołu ABVD, podając 6 cykli u chorych z całkowitą remisją choroby lub 8 cykli u tych, którzy osiągają jedynie częściową remisję choroby. Alternatywnie można zastosować 4 cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP, a po uzyskaniu całkowitej remisji choroby kolejne 4 cykle BEACOPP w dawkach standardowych.

Warto zauważyć, że schemat BEACOPP nie powinien być stosowany u chorych powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną tego schematu.

W przypadku nawrotu lub odpornej postaci chłoniaka Hodgkina standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii. To właśnie tych przypadków najczęściej dotyczyło ewentualne leczenie bendamustyną lub lenalidomidem, oceniane w odnalezionych przez analityka badaniach pierwotnych. Obecnie, optymalny protokół chemioterapii w tych wskazaniach powinien cechować się skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec krwiotwórczych komórek macierzystych, umożliwiając tym samym ich mobilizację i późniejsze przeszczepienie. Wobec braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się jednak schematy oparte na cisplatynie, takie jak DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon) oraz inne, jak np. IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina). Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową. Inną opcją jest także użycie nowych leków, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych, takich jak brentuksymab vedotin.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianych substancji w wskazaniach pozarejestacyjnych. Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

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 Lenalidomid i Bendamustyna - we wskazaniach: C81 i C81 z rozszerzeniami AOTM-OT-431-50/2013, styczeń 2014 r.

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

1. Stanowisko eksperta przekazane podczas posiedzenia 28.01.2014 r.