



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Lenalidomide Mylan (Lenalidomid) we wskazaniu:

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

1 Spis treści

2	WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW	3
3	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	4
3.1	PRZEDMIOT ANALIZY	4
3.2	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	4
3.3	OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ	4
3.4	OCENA SIŁY INTERWENCJI	4
3.5	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH.....	4
3.6	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	5
3.7	PODSUMOWANIE	5
4	PRZEDMIOT ANALIZY	6
4.1	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	6
4.2	Dodatkowe informacje.....	7
5	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	7
5.1	Opis stanu klinicznego	7
5.2	Obciążenie chorobą na podstawie GBD	8
5.3	Technologie alternatywne	9
5.3.1.	Technologie alternatywne wg EMA.....	10
5.3.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	10
5.3.3.	Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.....	10
5.3.4.	Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce	10
6.	OCENA POPULACJI DOCELOWEJ	11
7.	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH	11
7.1.1.	Ocena jakości badań włączonych do analizy	12
7.1.2.	Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych	12
8.	OCENA SIŁY INTERWENCJI	12
10.	SZACOWANIE LYG	20
11.	ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE	20
12.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	21
13.	DODATKOWE INFORMACJE	21
14.	PIŚMIENNICTWO	21

2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSC	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
IHME	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LZ	Lecznictwo zamknięte
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
QALYG	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i>)
RCT	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RoB 2.0	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
RMST	ang. <i>restricted mean survival time</i>
RMTL	ograniczony średni czas utracony
Rpz	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

3 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

3.1 PRZEDMIOT ANALIZY

Lenalidomide Mylan (Lenalidomid) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.

3.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy, ang. plasma cell myeloma, PCM) to nowotwór układu krwiotwórczego charakteryzujący się niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny monoklonalnej lub jej fragmentów. Klincycznie najbardziej typową prezentacją szpiczaka mnogiego są bóle kostne, obecne u około 70% chorych w czasie rozpoznania. Są one spowodowane zmianami osteolitycznymi, które mogą prowadzić do złamań patologicznych, w tym stosunkowo często kompresyjnych złamań kręgosłupa. Bóle kostne mogą dotyczyć każdej lokalizacji, ale dość często są umiejscowione w lędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20% pacjentów), hiperkalcemia (ok. 13% chorych) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10 razy częściej niż w populacji kontrolnej). Niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstych rozpoznań szpiczaka mnogiego w bardzo zaawansowanym stadium. [Źródło: AWA Revlimid]

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 88,3 (66,2 - 105,1);
 - Kobiety: 81,3 (103,6 - 57,4);
 - Mężczyźni: 95,8 (123,1 - 67,8);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 86,5 (64,8 - 103,3);
 - Kobiety: 79,5 (101,5 - 56,0);
 - Mężczyźni: 94,1 (121,0 - 66,7).

3.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Liczbę populacji podano na podstawie oszacowań z AWA Revlimid. Wielkość populacji oszacowano na 461 pacjentów.

3.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI

Wyniki dla PFS, OS oraz TTP były istotne statystycznie na korzyść interwencji.

3.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Ze względu na brak informacji o ograniczeniach dotyczących zidentyfikowanych badań w EPAR leku referencyjnego (Revlimid) przedstawiono jedynie ocenę jakości dowodów na podstawie skali Cochrane. Niejasne ryzyko błędu systematycznego przypisano domenom: "Ukrycie kodu alokacji", "Zaślepienie oceny wyników", "Kompletność danych", "Selektywne raportowanie wyników" oraz "Inne czynniki".

3.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Ze względu na brak informacji o ograniczeniach dotyczących zidentyfikowanych badań w EPAR leku referencyjnego (Revlimid) przedstawiono jedynie ocenę jakości dowodów na podstawie skali Cochrane. Niejasne ryzyko błędu systematycznego przypisano domenom: "Ukrycie kodu alokacji", "Zaślepienie oceny wyników", "Kompletność danych", "Selektywne raportowanie wyników" oraz "Inne czynniki".

3.7 PODSUMOWANIE

Lek został zarejestrowany dnia 18.12.2020 r. i nie jest finansowany w Polsce. Lek nie spełnia kryteriów oceny w ramach TLI. Lek generyczny. Substancja czynna wchodząca w skład leku Lenalidomide Mylan była wcześniej oceniana w Agencji we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) po zastosowaniu więcej niż trzech poprzedzających protokołów leczenia, w tym przeszczepienia komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Lek otrzymał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji. Natomiast w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10 C90.0)” Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali za niezasadne objęcie refundacją leku Revlimid. Punkt końcowe związane z przeżyciem - mediana OS została oznaczona w dwóch zidentyfikowanych badaniach. W przypadku badania CALBG100104 wynik był istotny statystycznie na korzyść interwencji, w badaniu IFM 2005-02 był nieistotny statystycznie.

Zidentyfikowano dwa badania leku referencyjnego, które były randomizowanymi, kontrolowanymi placebo, podwójnie zaślepionymi badaniami. Do punktów końcowych związanych z przeżyciem należała mediana OS. W przypadku badania CALGB100104 wynik był istotny statystycznie na korzyść interwencji, natomiast w badaniu IFM 2005-02 wynik był nieistotny statystycznie.

4 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa	Lenalidomide Mylan
Substancja czynna	Lenalidomid
Kod ATC	L04AX04
Data dopuszczenia do obrotu przez EMA	2020-12-18
Zarejestrowane wskazanie	W monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.
Oceniane wskazanie	W monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.
Podmiot odpowiedzialny	Mylan Ireland Limited
Postać farmaceutyczna	kapsułki twarde
Droga podania	doustna
Dawkowanie	10 mg doustnie raz na dobę bez przerwy (w dniach 1.–28. powtarzanych 28 dniowych cykli). Po 3 cyklach lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym dawkę można zwiększyć do 15 mg doustnie raz na dobę.
Schemat leczenia	nie dotyczy
Czas leczenia	terapia ciągła
Szczegółowe warunki stosowania	<ul style="list-style-type: none">• Dawkowanie modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych• Dostosowania dawki, w trakcie leczenia i przy wznowianiu leczenia, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii 3. lub 4. stopnia, lub innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem.• W przypadku wystąpienia neutropenii, w postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.• Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia.
Badania diagnostyczne	Brak informacji.
Badania przy kwalifikacji	1. Wykonanie testu ciążowego pod nadzorem personelu medycznego w trakcie wizyty, podczas której zapisany został lenalidomid, lub na 3 dni przed wizytą u lekarza zapisującego lek, jeśli pacjentka stosowała skuteczną antykoncepcję przez co najmniej 4 tygodnie. Test musi potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży w trakcie rozpoczynania leczenia lenalidomidem. 2. Oznaczenia morfologii krwi obejmujące liczbę krwinek białych z rozmazem, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny i hematokryt przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem. 3. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się optymalną kontrolę współistniejących chorób mających wpływ na czynność tarczycy. Zaleca się kontrolowanie czynności tarczycy. 4. Przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B.

Badania przy monitorowaniu	1. Test ciążowy wykonywany pod nadzorem lekarza musi być powtarzany przynajmniej co 4 tygodnie, w tym co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia. 2. Badania w kierunku występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby zakrzepowo-zatorowej. 3. Oznaczenia morfologii krwi obejmujące liczbę krwinek białych z rozmazem, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny i hematokryt co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia, a następnie co miesiąc. 4. Badania w celu kontrolowania czynności tarczycy. 5. Monitorowanie wystąpienia krwawienia, w tym wybroczyn i krwawienia z nosa oraz wystąpienia gorączki. 6. Monitorowanie ryzyka wystąpienia TLS (ang. Tumour Lysis Syndrome) i TFR (ang. Tumour Flare Reaction) 7. Pacjentów ze stwierdzonym nosicielstwem wirusa zapalenia wątroby typu B należy poddać dokładnej obserwacji w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia. 8. Badanie neurologiczne, badanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego i analiza płynu mózgowo-rdzeniowego dla DNA JC (JCV) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) lub biopsja mózgu z testowaniem na JCV.
-----------------------------------	---

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Lenalidomide Mylan]

4.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR

Status leku sierocego	NIE
Lek stosowany w onkologii	TAK
Lek biopodobny	NIE
Lek generyczny	TAK

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR]

5 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

5.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: C90.0

Obszar terapeutyczny: Nowotwory układu chłonnego

Opis problemu zdrowotnego: Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy, ang. plasma cell myeloma, PCM) to nowotwór układu krwiotwórczego charakteryzujący się niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny monoklonalnej lub jej fragmentów. Klinicznie najbardziej typową prezentacją szpiczaka mnogiego są bóle kostne, obecne u około 70% chorych w czasie rozpoznania. Są one spowodowane zmianami osteolitycznymi, które mogą prowadzić do złamań patologicznych, w tym stosunkowo często kompresyjnych złamań kręgow. Bóle kostne mogą dotyczyć każdej lokalizacji, ale dość często są umiejscowione w łędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20% pacjentów), hiperkalcemia (ok. 13% chorych) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10 razy częściej niż w populacji kontrolnej). Niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstych rozpoznań szpiczaka mnogiego w bardzo zaawansowanym stadium. [Źródło: AWA Revlimid]

5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Lenalidomide Mylan stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Szpiczak mnogi C88-C90.32 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii C90.0. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 19,4 (15,2 - 24,4) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 126,5 (100,6 - 157,9) na 100 tys. ludności.

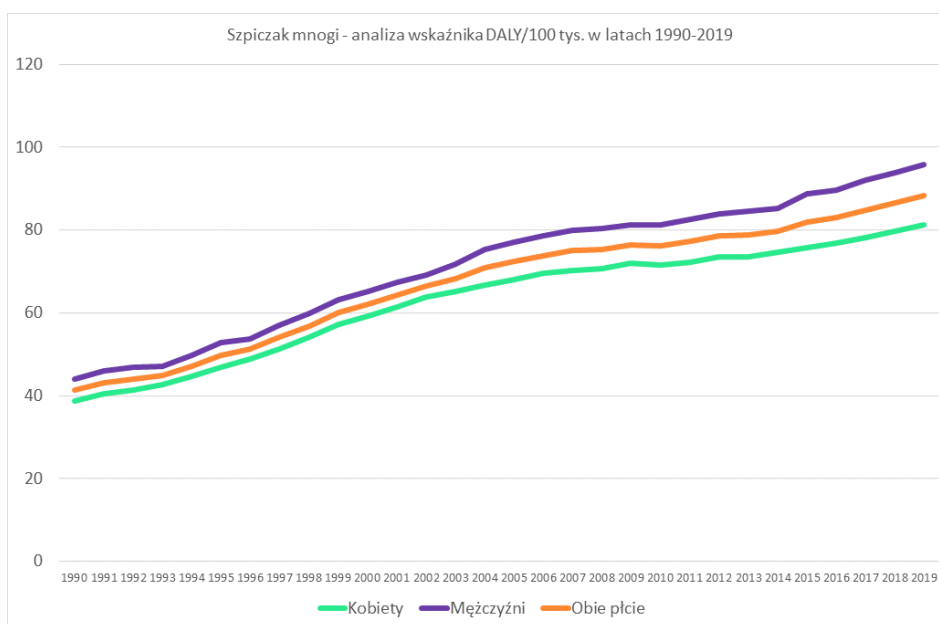
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 88,3 (66,2 - 105,1);
 - Kobiety: 81,3 (64,8 - 101,5);
 - Mężczyźni: 95,8 (79,5 - 121,0);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 86,5 (64,8 - 103,3);
 - Kobiety: 79,5 (64,8 - 101,5);
 - Mężczyźni: 94,1 (79,5 - 121,0);

Wykres trendu dla DALY i YLL:



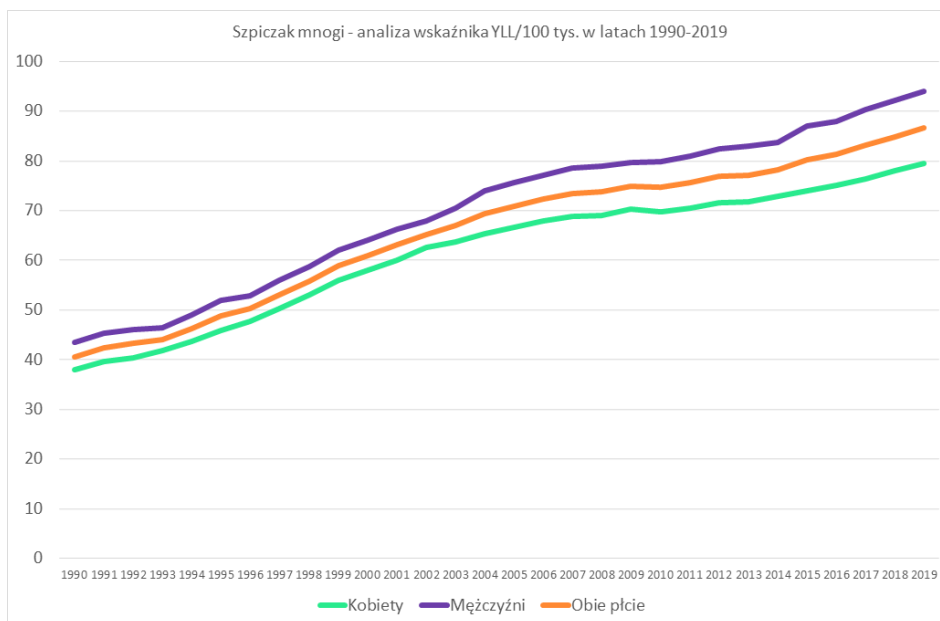


Tabela 3 Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Szpiczak mnogi	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
Szpiczak mnogi	Nowotwór, przerzuty	pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
Szpiczak mnogi	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
Szpiczak mnogi	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)
Szpiczak mnogi	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.57 (0.391-0.727)
Szpiczak mnogi	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.591 (0.414-0.743)
Szpiczak mnogi	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.631 (0.456-0.782)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

Tabela 4 Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Szpiczak mnogi

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	15 757,1 (20 127,9 - 11 110,7)	17 501,8 (22 510,3 - 12 406,3)	33 258,9 (24 918,8 - 39 718,0)
DALY	16 121,8 (20 533,2 - 11 386,4)	17 826,6 (22 899,0 - 12 619,7)	33 948,3 (25 430,9 - 40 397,5)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

5.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględni informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy

brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

5.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

Na podstawie dokumentu EPAR nie zdefiniowano technologii alternatywnej stanowiącej komparator wobec ocenianej technologii.

5.3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Wytyczne wskazują na stosowanie lenalidomidu oraz bortezomibu i iksazomibu w leczeniu podtrzymującym chorych na szpiczaka mnogiego po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT). Bortezomib jak i iksazomib obecnie nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu przez EMA oraz FDA.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

	Organizacja, rok, kraj/zasięg Rekomendowane interwencje
Wytyczna kliniczna 1	National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2020, USA Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology in: Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 18 Issue 12 (2020) (nccn.org) Wytyczne wskazują, że w przypadku leczenia podtrzymującego u chorych na szpiczaka mnogiego po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT) należy zastosować lenalidomid lub bortezomib lub iksazomib. Panel NCCN wskazał bortezomib jako opcję terapeutyczną w przypadku terapii podtrzymującej u chorych na szpiczaka mnogiego zarówno u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu, jak i niekwalifikujących się do przeszczepu. Panel NCCN wskazał iksazomib jako „inną zalecaną” opcję leczenia podtrzymującego szpiczaka mnogiego dla pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu (poziom rekomendacji – kategoria 1).
Wytyczna kliniczna 2	European Society for Medical Oncology, ESMO 2021; Europa Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (annalsofncology.org) Wytyczne rekomendują zastosowanie lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym wszystkich chorych na szpiczaka mnogiego po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT) (poziom rekomendacji IA). Dodatkowo w przypadku choroby o wysokim ryzyku należy rozważyć zastosowanie bortezomibu (poziom rekomendacji IIB). W wytycznych wskazano również na potencjalne zastosowanie iksazomibu w oparciu o wyniki badań, przy czym zarówno bortezomib jak i iksazomib obecnie nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu przez EMA oraz FDA.

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu: bortezomib oraz iksazomib.

5.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii.

Wytyczne wskazują na stosowanie lenalidomidu oraz bortezomibu i iksazomibu w leczeniu podtrzymującym chorych na szpiczaka mnogiego po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT).

5.3.4. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹ na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce są finansowane następujące technologie we wskazaniu: monoterapia w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.

1) Bortezomibum – katalog C, 1054.0, Bortezomib, załącznik C.76 (ICD-10: C88.0, C88.9, C90, C90.0, C90.1, C90.2, E85.8, E85.9) oraz w ramach PL B.54. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD10 C90.0) w leczeniu skojarzonym; 2) Ixazomibum - katalog B, 1222.0, Iksazomib; w ramach programu lekowego B.54. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD10 C90.0).

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

6. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

Szacowanie populacji – opis
Zgodnie z AWA Revlimid, w Polsce wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 1600 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) (zachorowalność 4,16/100 000). Wg NFZ spośród ok. 2,6 tys. rozpoznanych w 2016 r. pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym 461 osób (18%) miało przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych szpiku (autoHSCT) w latach 2016–2018. Zdaniem ekspertów 63% pacjentów nie kwalifikuje się do przeszczepu.
Populacja docelowa
461
Zakres min-max
-
Zapadalność
-
Źródła
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/246/AWA/246_AWA_OT.4331.41.2020_Revlimid_20201204_reopr.pdf
Podsumowanie
Liczbę populacji podano na podstawie oszacowań z AWA Revlimid. Wielkość populacji oszacowano na 461 pacjentów.

7. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

¹ [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

7.1.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Badanie 1 IFM 2005-02

Zastosowana skala oceny Risk of bias Tool 2.0.

Ocena jakości badania		
Skala oceny	Cochrane	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2	Randomizacja	niskie
	Ukrycie kodu alokacji	niejasne
	Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
	Zaślepienie oceny wyników	niejasne
	Kompletność danych	niejasne
	Selektywne raportowanie wyników	niejasne
	Inne czynniki	niejasne

Podsumowanie oceny jakości badania

Niejasne ryzyko błędu systematycznego zidentyfikowano w przypadku domen: "Ukrycie kodu alokacji", "Zaślepienie oceny wyników", "Kompletność danych", "Selektywne raportowanie wyników" oraz "Inne czynniki". Niskie ryzyko błędu systematycznego przypisano domenom: "Randomizacja" i "Zaślepienie badaczy i pacjentów".

Badanie 2 CALGB 100104

Zastosowana skala oceny Risk of bias Tool 2.0.

Ocena jakości badania		
Skala oceny	Cochrane	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2	Randomizacja	niskie
	Ukrycie kodu alokacji	niejasne
	Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
	Zaślepienie oceny wyników	niejasne
	Kompletność danych	niejasne
	Selektywne raportowanie wyników	niejasne
	Inne czynniki	niejasne

Podsumowanie oceny jakości badania

Niejasne ryzyko błędu systematycznego zidentyfikowano w przypadku domen: "Ukrycie kodu alokacji", "Zaślepienie oceny wyników", "Kompletność danych", "Selektywne raportowanie wyników" oraz "Inne czynniki". Niskie ryzyko błędu systematycznego przypisano domenom: "Randomizacja" i "Zaślepienie badaczy i pacjentów".

7.1.2. Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Ze względu na brak informacji o ograniczeniach dotyczących zidentyfikowanych badań w EPAR leku referencyjnego (Revlimid) przedstawiono jedynie ocenę jakości dowodów na podstawie skali Cochrane. Niejasne ryzyko błędu systematycznego przypisano domenom: "Ukrycie kodu alokacji", "Zaślepienie oceny wyników", "Kompletność danych", "Selektywne raportowanie wyników" oraz "Inne czynniki".

8. OCENA SIŁY INTERWENCJI

9. Badanie 1		
Nazwa badania	IFM 2005-02 Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	placebo
	Okres obserwacji	96,7 miesięcy
	Okres leczenia	
	Liczba pacjentów	N=614; interwencja: 307, komparator: 307
Przeżycie		

Punkt końcowy 1	Mediana całkowitego przeżycia (Overall Survival, OS), miesiące	
	Inny	
	Parametr statystyczny inny 1	Wskaźnik ryzyka
	Wartość	0.9
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.72
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.13
	Wartość p	0.355
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 105.9
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 88.8
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 88.1
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 80.7
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 108.4
	Opis	Mediana OS - interwencja: 105,9 miesiąca (88,8; NE), komparator: 88,1 miesiąca (80,7; 108,4).
Wynik w oparciu o dane zebrane do 1 lutego 2016 r.		
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Mediana PFS, miesiące	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.57
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.47
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.68
	Wartość p	0.001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 44.4
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 39.6
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 52
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 23.8
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 21.2
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 27.3
	Opis	Wartość p<0.001.
	Parametr statystyczny inny 2	Wskaźnik ryzyka
	Wartość	0.8
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.66
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.8
	Wartość p	0.026
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 69.9
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 58.1
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 80
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 58.4
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 51.1
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 65
	Opis	Wyniki dla eksploracyjnego punktu końcowy (PFS2) dla uczestników z grupy placebo, którzy przeszli do grupy interwencji przed progresją choroby w momencie odśledzenia badania.
	Wynik w oparciu o dane zebrane do 1 lutego 2016 r.	

Wykres Kaplana-Mayera	<p>A</p> <p>B</p> <p>No. at Risk</p> <table border="1"> <tr> <td>Lenalidomide</td> <td>307</td> <td>267</td> <td>236</td> <td>216</td> <td>172</td> <td>103</td> <td>49</td> <td>10</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>307</td> <td>255</td> <td>211</td> <td>169</td> <td>102</td> <td>57</td> <td>22</td> <td>6</td> <td>1</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>Lenalidomide</td> <td>307</td> <td>298</td> <td>292</td> <td>282</td> <td>240</td> <td>162</td> <td>92</td> <td>38</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>307</td> <td>297</td> <td>282</td> <td>279</td> <td>247</td> <td>167</td> <td>87</td> <td>31</td> <td>6</td> </tr> </table>	Lenalidomide	307	267	236	216	172	103	49	10	1	Placebo	307	255	211	169	102	57	22	6	1	Lenalidomide	307	298	292	282	240	162	92	38	5	Placebo	307	297	282	279	247	167	87	31	6
Lenalidomide	307	267	236	216	172	103	49	10	1																																
Placebo	307	255	211	169	102	57	22	6	1																																
Lenalidomide	307	298	292	282	240	162	92	38	5																																
Placebo	307	297	282	279	247	167	87	31	6																																
Komentarz	Mediana okresu obserwacji dla złączonego wykresu była równa 30 miesięcy. Źródło: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1114138																																								
Wartość LYG	<table border="1"> <tr> <td>LYG/QUALYG w horyzoncie badania</td> <td></td> </tr> <tr> <td>LYG/QUALYG w horyzoncie rocznym</td> <td></td> </tr> <tr> <td>LYG/QUALYG w horyzoncie dożywotnim</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Komentarz</td> <td>Wynik dla OS był nieistotny statystycznie, z kolei w przypadku PFS i PFS2 wynik był istotny statystycznie na korzyść interwencji.</td> </tr> </table>	LYG/QUALYG w horyzoncie badania		LYG/QUALYG w horyzoncie rocznym		LYG/QUALYG w horyzoncie dożywotnim		Komentarz	Wynik dla OS był nieistotny statystycznie, z kolei w przypadku PFS i PFS2 wynik był istotny statystycznie na korzyść interwencji.																																
LYG/QUALYG w horyzoncie badania																																									
LYG/QUALYG w horyzoncie rocznym																																									
LYG/QUALYG w horyzoncie dożywotnim																																									
Komentarz	Wynik dla OS był nieistotny statystycznie, z kolei w przypadku PFS i PFS2 wynik był istotny statystycznie na korzyść interwencji.																																								
Ograniczenia badania																																									
Opis ograniczeń	Brak informacji.																																								
Dodatkowe informacje dot.																																									
Komentarz	Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku poniżej 65 lat w momencie rozpoznania, którzy przeszli ASCT i uzyskali jako minimum odpowiedź w postaci stabilnej choroby na etapie normalizacji parametrów hematologicznych. Po 2 cyklach lenalidomidu w leczeniu konsolidacyjnym (25 mg/dobę w dniach 1–21 cyklu 28-dniowego) pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej lenalidomid w leczeniu podtrzymującym lub do grupy placebo (od 10 mg raz na dobę w dniach 1–28 powtarzanych 28-dniowych cykli do 15 mg raz na dobę po 3 miesiącach w przypadku niewystąpienia toksyczności). Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby.																																								

Badanie 2		
Nazwa badania	CALGB 100104 Lenalidomide in Treating Patients With Multiple Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplant	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	placebo
	Okres obserwacji	18 miesięcy
	Okres leczenia	
	Liczba pacjentów	N=460, interwencja: 231, placebo: 229.
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Odpowiedź na autologiczny przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego w 100. dniu	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Odpowiedź całkowita (ang. Complete response, CR), n
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 67
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 79
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	Całkowita odpowiedź: całkowity brak, po immunofiksacji, białka M w surowicy i moczu, normalizacja stosunku wolnych łańcuchów lekkich (ang. Free Light Chain, FLC) i <5% komórek plazmatycznych w szpiku kostnym (ang. Bone Marrow, BM).
	Parametr statystyczny inny 2	Progresja choroby (ang. Progressive disease), n
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 0
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 3
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	Progresja choroby, zgodnie z definicją International Myeloma Working Group: 25% wzrost stężenia białka M w surowicy (bezwzględny wzrost $\geq 0,5$ g/dl); 25% wzrost stężenia białka M w moczu (bezwzględny wzrost ≥ 200 mg/24h; 25% wzrost różnicy między stężeniami klonalnych i nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich (ang. Free Light Chain, FLC) (bezwzględny wzrost ≥ 10 mg/dl); 25% wzrost odsetka komórek plazmatycznych szpiku kostnego (bezwzględny wzrost $\geq 10\%$); rozwój nowych zmian kostnych lub plazmocytomy tkanek miękkich; rozwój hiperkalcemii.
	Parametr statystyczny inny 3	Odpowiedź częściowa (Partial response, PR), n
Wartość		
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica		
Przedział ufności (95%CI) - górna granica		
Wartość p		

	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 115
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 109
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	Odpowiedź częściowa: obniżenia stężenia białka M w surowicy o $\geq 50\%$ i/lub $\geq 90\%$ lub < 200 mg/24h w moczu; lub spadek o $\geq 50\%$ w różnicy między stężeniami klonalnych i nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich (ang. Free Light Chain, FLC).
	Parametr statystyczny inny 4	Krańcowa odpowiedź (ang. Marginal response), n
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 11
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 5
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	Odpowiedź krańcowa: 25-49% redukcja białka M w surowicy i o 50-89% w moczu, która nadal przekracza wartość 200 mg/24h.
	Parametr statystyczny inny 5	Choroba stabilna, n
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 38	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 32	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
Opis		
Wyniki dla danych z datą odcięcia na rok 2009.		
Punkt końcowy 2	Mediana PFS, miesiące	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.61
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.48
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.76
	Wartość p	0.001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 56.9
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 41.5
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 71.7
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 29.4
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 20.7
Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 35.5		

	Opis	Wartość p<0.001. Wyniki dla danych, których zbieranie zakończono 1 lutego 2016. Źródło: Lenalidomide Accord ChPL.
	Parametr statystyczny względny 2	HR
	Wartość	0.61
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.48
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.78
	Wartość p	0.001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 80.2
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 63.3
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 101.8
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 52.8
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 41.3
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 64
	Opis	Wartość p<0.001. Wyniki dla eksploracyjnego punktu końcowy (PFS2) dla uczestników z grupy placebo, którzy przeszli do grupy interwencji przed progresją choroby w momencie odślepiania badania. Wyniki dotyczą danych, których zbieranie zakończono 1 lutego 2016. Źródło: Lenalidomide Accord ChPL.
Punkt końcowy 3	Czas do progresji choroby (TTP), miesiące	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.36
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.26
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.53
	Wartość p	0.001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 39
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 36
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 21
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 18
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 28
Opis	Mediana TTP - interwencja: 39 miesięcy (36; NA); komparator: 21 miesięcy (18; 28). Wartość p<0.001. Progresja choroby, zgodnie z definicją International Myeloma Working Group: 25% wzrost stężenia białka M w surowicy (bezwzględny wzrost $\geq 0,5$ g/dl); 25% wzrost stężenia białka M w moczu (bezwzględny wzrost ≥ 200 mg/24h; 25% wzrost różnicy między stężeniami klonalnych i nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich (ang. Free Light Chain, FLC) (bezwzględny wzrost ≥ 10 mg/dl); 25% wzrost odsetka komórek plazmatycznych szpiku kostnego (bezwzględny wzrost $\geq 10\%$); rozwój nowych zmian kostnych lub plazmocytomy tkanek miękkich; rozwój hiperkalcemii.	
Wyniki dla danych z datą odcięcia na rok 2009.		
Przeżycie		
Punkt końcowy 1	Mediana całkowitego przeżycia (ang. Overall Survival, OS), miesiące	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.61
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.46
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.81
	Wartość p	0.001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 111
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 101.8		

		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
		Wartość: 84.2
Wartość w ramieniu komparatora		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 71
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 102.7
Opis		Interwencja: 111 miesięcy (101.8; NE); komparator: 84.2 (71; 102.7). Wartość $p < 0.001$. Wyniki dla danych, których zbieranie zakończono 1 lutego 2016. Źródło: Lenalidomide Accord ChPL.
Wykres Kaplana-Mayera	<p>A</p> <p>Two-sided $P < 0.001$</p> <p>Probability of Progression-free Survival</p> <p>Months since Autologous HSCT</p> <p>Lenalidomide</p> <p>Placebo</p> <p>B</p> <p>Probability of Overall Survival</p> <p>Months since Autologous HSCT</p> <p>Lenalidomide</p> <p>Placebo</p> <p>Two-sided $P = 0.03$</p>	
Komentarz	Mediana czasu obserwacji dla załączonego wykresu była równa 34 miesiące. Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3744390/#SD1	
Wartość LYG	LYG/QUALYG w horyzoncie badania	
	LYG/QUALYG w horyzoncie rocznym	
	LYG/QUALYG w horyzoncie dożywotnim	
	Komentarz	
Ograniczenia badania		
Opis ograniczeń	Brak informacji.	
Dodatkowe informacje dot.		
Komentarz	Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku od 18 do 70 lat z czynnym MM wymagającym leczenia i bez wcześniejszej progresji po początkowym leczeniu. W ciągu 90–100 dni po ASCT pacjenci byli randomizowani	

	w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej lenalidomid w leczeniu podtrzymującym lub do grupy placebo. Dawka podtrzymująca wynosiła 10 mg raz na dobę w dniach 1–28 powtarzanych 28-dniowych cykli (i, w przypadku niewystąpienia toksyczności ograniczającej dawkę, była zwiększana do 15 mg raz na dobę po 3 miesiącach). Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby.
--	---

Profil bezpieczeństwa Lenalidomid stosowanego w monoterapii do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych oceniano na podstawie danych pochodzących z ChPL. Najczęstsze działania niepożądane przedstawiono w poniżej.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, co może powodować niedokrwistość prowadzącą do męczliwości i osłabienia;
- wysypki, świąd;
- skurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle mięśni, bolesność mięśni, ból kości, ból stawów, ból pleców, ból kończyn;
- uogólnione obrzęki, włączając w to obrzęki rąk i nóg;
- osłabienie, zmęczenie;
- grypa i objawy grypopodobne, włączając gorączkę, ból mięśni, ból głowy, ból ucha, kaszel i dreszcze;
- drętwienie, uczucie mrowienia lub pieczenia skóry, bóle rąk lub stóp, zawroty głowy, drżenie,
- zmniejszenie apetytu, zmienione odczuwanie smaków;
- nasilenie bólu, powiększenie się guza lub zaczerwienienie wokół guza;
- zmniejszenie masy ciała;
- zaparcie, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, zgaga;
- małe stężenie potasu lub wapnia i (lub) sodu we krwi;
- nieprawidłowo niska czynność tarczycy;
- ból nóg (który może być objawem zakrzepicy), ból w klatce piersiowej lub duszność (które mogą być objawem obecności skrzeplin krwi w płucach, nazywaną zatorowością płucną);
- wszystkie rodzaje zakażeń, w tym zakażenie zatok przynosowych, zakażenie płuc i górnych dróg oddechowych;
- duszność;
- zamazane widzenie;
- zamglone widzenie (zaćma);
- problemy z nerkami, między innymi nieprawidłowa praca nerek lub niezdolność do utrzymania prawidłowej czynności nerek;
- nieprawidłowe wyniki badań wątroby;
- zwiększenie wartości wyników badań czynności wątroby;
- zmiany dotyczące białek krwi, prowadzące do obrzęku naczyń (zapalenie naczyń);
- zwiększenie stężenia cukru we krwi (cukrzyca);
- zmniejszenie stężenia cukru we krwi;
- krwawienie z nosa;
- ból głowy;
- suchość skóry;
- depresja, zmiana nastroju, trudności ze snem;
- kaszel;
- spadek ciśnienia krwi;

- niejasne uczucie fizycznego dyskomfortu, złe samopoczucie;
- bolący stan zapalny ust, suchość w jamie ustnej;
- odwodnienie.

Podsumowanie oceny siły interwencji

Zidentyfikowano dwa badania leku referencyjnego, które były randomizowanymi, kontrolowanymi placebo, podwójnie zaślepienymi badaniami. Do punktów końcowych związanych z przeżyciem należała mediana OS. W przypadku badania CALGB100104 wynik był istotny statystycznie na korzyść interwencji, natomiast w badaniu IFM 2005-02 wynik był nieistotny statystycznie.

10. SZACOWANIE LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy i wyliczenia wartości LYG i tym samym nie określono wartości RMST.

11. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7 Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
Scottish Medicines Consortium (SMC), 12.10.2020, Szkocja, https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenalidomide-revlimid-full-smc2289/	pozytywna warunkowa	W randomizowanych badaniach III fazy, lenalidomid wykazał poprawę PFS (w porównaniu z placebo lub obserwacją) jako leczenie podtrzymujące po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych w przypadku nowozdiagnozowanego szpiczaka mnogiego u dorosłych. Wyniki dla mediany OS były korzystniejsze dla ramienia lenalidomidu. Rekomendacja ta ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu dostępu pacjentów NHSScotland (PAS) zapewniającego wyniki efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, lub ceny PAS/katalogowej, które są równoważne lub niższe.
NICE, 03.03.2021 r., Wielka Brytania, https://www.nice.org.uk/guidance/ta680/chapter/1-Recommendations	pozytywna warunkowa	Lenalidomid jest zalecany jako leczenie podtrzymujące po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych w przypadku nowozdiagnozowanego szpiczaka mnogiego u dorosłych, tylko jeśli: schemat dawkowania wynosi 10 mg na dobę w dniach od 1 do 21 28-dniowego cyklu; podmiot odpowiedzialny postąpi zgodnie z umową handlową (ang. commercial arrangement).
CADTH, 2013, Kanada, pcodr-revlimid-mm-fn-rec.pdf (cadth.ca)	pozytywna warunkowa	Rekomendacja pozytywna warunkowa – wskazuje na konieczność poprawy efektywności kosztowej. Eksperti rekomendują finansowanie lenalidomidu (preparat Revlimid) jako terapię podtrzymującą dla pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej.

		Decyzja ekspertów uzasadniona jest osiągnięciem dodanej wartości klinicznej dzięki zastosowaniu lenalidomidu w tym wskazaniu, jednak z uwagi na proponowaną cenę oraz oszacowane przez Panel Ekonomiczny inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej, stosowanie lenalidomidu nie może być uznane za efektywne kosztowo.
--	--	--

12. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Lenalidomide Mylan (Lenalidomid) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

Ze względu na brak informacji o ograniczeniach dotyczących zidentyfikowanych badań w EPAR leku referencyjnego (Revlimid) przedstawiono jedynie ocenę jakości dowodów na podstawie skali Cochrane. Niejasne ryzyko błędu systematycznego przypisano domenom: "Ukrycie kodu alokacji", "Zaślepienie oceny wyników", "Kompletność danych", "Selektywne raportowanie wyników" oraz "Inne czynniki".

13. DODATKOWE INFORMACJE

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono trzy komunikaty bezpieczeństwa dotyczące substancji czynnej lenalidomid. Komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku z stosowaniem produktu Revlimid (lenalidomid), komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (Second Primary Malignancy) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) oraz zalecenia dla podmiotu odpowiedzialnego. Odnaleziono następujące informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: Kapsułek nie wolno otwierać ani łamać. W razie kontaktu proszku zawierającego lenalidomid ze skórą, należy natychmiast dokładnie ją umyć wodą z mydłem. W razie kontaktu lenalidomidu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą. Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blistrem lub kapsułką. Rękawiczki należy następnie ostrożnie zdjąć, aby uniknąć narażenia skóry, umieścić w zamkniętej polietylenowej torebce plastikowej i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Następnie należy dokładnie umyć ręce mydłem i wodą. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy zwrócić do apteki, w celu ich bezpiecznego usunięcia, zgodnie z lokalnymi przepisami. Podmiot odpowiedzialny musi przedłożyć okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa oraz plan zarządzania ryzykiem. Określono dodatkowe działania mające na celu minimalizację pacjenta, lekarz przed przepisaniem leku powinien być zaopatrzony w zestaw edukacyjny dla pracowników służby zdrowia, broszury edukacyjne dla pacjentów, karty pacjenta, ChPL, ulotkę dla pacjenta oraz oznakowanie opakowań.

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 244 342 pacjentów stosujących substancję czynną lenalidomid.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających lenalidomid. Zidentyfikowano 256 074 przypadków działań niepożądanych, w tym 40 304 zgonów.

14. PIŚMIENNICTWO

Tabela 8 Źródła danych/Bibliografia

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenalidomide-mylan
{ https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00114101?view=results
, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenalidomide-mylan-epar-product-information_pl.pdf }