



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Podanie lenalidomidu w skojarzeniu  
z deksametazonem w leczeniu  
dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim,  
u których stosowano uprzednio co najmniej  
jeden schemat leczenia**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-3/2012

Warszawa, luty 2013

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM:

- ██████████ – opracowanie informacji dotyczących wniosku i problemu decyzyjnego, przegląd rekomendacji, przeprowadzenie oceny analizy efektywności klinicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny oraz badań odnalezionych w wyniku wyszukiwania Agencji, uczestniczenie w ocenie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny, inne;
- ██████████ – nadzór merytoryczny i koordynacja prac, weryfikacja badań po abstraktach i pełnych tekstach, przeprowadzenie oceny analizy efektywności klinicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny oraz badań odnalezionych w wyniku wyszukiwania Agencji, wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa, inne;
- ██████████ – przeprowadzenie aktualizującego wyszukiwania badań w bazach medycznych, weryfikacja badań po abstraktach i pełnych tekstach, ocena metodyki analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny, aktualizacja modelu finansowego i opisanie wyników, inne;
- ██████████ – ocena metodyki analizy ekonomicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny, aktualizacja modelu ekonomicznego i opisanie wyników, inne.

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	TAK – 22.01.2013 r.	TAK	TAK
██████████	TAK – 31.01.2013 r.	TAK	TAK
██████████	NIE	NIE	NIE
██████████	NIE	NIE	NIE
██████████	NIE	NIE	NIE
██████████	TAK – 04.02.2013 r.	TAK	TAK
██████████	NIE	NIE	NIE

#### Zastosowane skróty:

ADR (ang. *adverse drug reaction*) – działanie niepożądane  
 AIAT – aminotransferaza alaninowa  
 AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych  
 ASCT- Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych  
 AspAT – aminotransferaza asparaginianowa  
 bd – brak danych  
 BIA – (ang. *budget impact analysis*) – analiza wpływu na budżet  
 CEA (ang. *cost effectiveness analysis*) – analiza koszty efektywność  
 ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
 CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności  
 CR (ang. *complete response*) – całkowita odpowiedź na leczenie  
 CUA (ang. *cost utility analysis*) – analiza koszty użyteczność

DES (ang. *Discrete Events Simulation*) – symulacja zdarzeń dyskretnych  
DEX – deksametazon  
DOR – czas trwania odpowiedzi  
EBMT – *European Group for Blood and Marrow Transplantation*  
ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*  
EMA (ang. *European Medicines Agency*) – Europejska Agencja ds. Leków  
FDA (ang. *U.S. Food and Drug Administration*) – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków  
GGN – górna granica normy  
HTA (ang. *health technology assessment*) – ocena technologii medycznych  
ICER (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) – Inkrementalny współczynnik koszty efektywność  
ICUR (ang. - *incremental cost-utility ratio*) – inkrementalny współczynnik koszty użyteczność  
IDMC – *Independent Data Monitoring Committee*  
LEN – lenalidomid  
LEN+DEX – lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem  
MGUS – gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu  
MM – szpiczak mnogi  
MP – melfalan w skojarzeniu z prednizonem  
MR – rezonans magnetyczny  
████████████████████  
NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*  
nd – nie dotyczy  
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia  
NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence*  
NNH (ang. *number needed to harm*) – liczba pacjentów, których poddanie leczeniu przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego  
NNT - (ang. *number needed to treat*) – liczba pacjentów, których poddanie leczeniu przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego  
NOK – korona norweska  
NS – nie osiągnięto  
OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans wystąpienia zdarzenia niepożądanego  
OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite  
PD (ang. *progressive disease*) – choroba progresywna  
PET – pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa  
PFS (ang. *progression free survival*) – przeżycie wolne od progresji choroby  
PGSz – Polska Grupa Szpiczakowa  
PLC – placebo  
POEMS – rzadka odmiana szpiczaka mnogiego  
PR (ang. *partial response*) – częściowa odpowiedź na leczenie  
PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*) – Zaktualizowany Okresowy Raport Bezpieczeństwa  
QALY – liczba zyskanych lat skorygowanych jakością  
RANKL – ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika transkrypcyjnego  $\kappa$ B  
RB (ang. *relative benefit*) – korzyść względna  
RCT (ang. *randomized controlled trial*) randomizowane kontrolowane badanie kliniczne  
RK – Rada Konsultacyjna  
RP – Rada Przejrzystości  
RRMM (ang. *relapsed/refractory multiple myeloma*) – nawrotowy/oporny szpiczak mnogi  
RTG – rentgenografia  
SD (ang. *stable disease*) – choroba stabilna  
SMC – *Scottish Medicines Consortium*  
SOC – *System Organ Classes*  
TK – tomografia komputerowa  
TTP – czas do progresji  
UBC – *United BioSource Corporation*  
Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)  
Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2004 r. nr 210 poz. 2135 z późn. zm.)  
VMP – (ang. *velcade, melphalan, prednisone*) – schemat obejmujący bortezomib (Velcade), melfalan i prednizon  
VTE – incydenty zakrzepowo-zatorowe  
WHO – Światowa Organizacja Zdrowia  
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	6
2.	Problem decyzyjny .....	9
2.1.	Przedmiot i historia wniosku .....	9
2.2.	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii .....	9
2.3.	Problem zdrowotny .....	9
2.3.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	11
2.4.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	12
2.4.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	12
2.4.2.	Opis świadczeń alternatywnych .....	12
2.4.3.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
2.5.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	15
2.5.1.	Interwencje .....	15
2.5.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	16
2.5.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	17
2.5.1.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek .....	17
2.5.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	17
2.5.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	17
2.5.2.	Komparatory .....	17
2.5.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	20
2.5.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję .....	20
2.5.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	20
2.5.2.4.	Najszybsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	21
2.5.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	21
2.5.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	21
3.	Opinie ekspertów .....	23
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	24
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	24
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	26
5.	Finansowanie ze środków publicznych .....	27
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	27
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	34
6.	Wskazanie dowodów naukowych .....	35
6.1.	Analiza kliniczna .....	35
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	35
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi .....	39
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej .....	39
6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna .....	39
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu .....	39

---

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje .....	41
6.1.3.2. Bezpieczeństwo .....	41
6.1.3.2.1. Informacje z raportu .....	41
6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje .....	46
6.2. Analiza ekonomiczna .....	48
6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej .....	48
6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi .....	52
6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej .....	52
6.2.3.1. Informacje z raportu .....	52
6.2.3.2. Inne odnalezione informacje .....	54
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	54
6.3.1. Metodologia oceny .....	54
6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM .....	55
6.3.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykonana w AOTM .....	55
6.3.4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia .....	60
6.3.4.1. Informacje z raportu .....	60
6.3.4.2. Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w/dla AOTM .....	60
6.3.4.3. Informacje z innych źródeł .....	62
6.3.5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne .....	62
7. Podsumowanie .....	64
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę .....	64
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	64
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	64
8. Piśmiennictwo .....	66
9. Załączniki .....	69

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 2012-11-27  
MZ-PL-460-16019-20/GB/12

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 2013-02-28

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (w ramach chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

*Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)*

Nie dotyczy.

---

*Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia*

W piśmie zlecającym Minister Zdrowia poprosił o wydanie rekomendacji „w związku z zagrożeniem narażenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na nieuzasadnione wydatki”.

---

*Data sporządzenia wniosku*

Nie dotyczy.

---

*Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku*

Nie dotyczy.

---

*Wnioskowana technologia medyczna:*

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem

---

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):*

Leczenie dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

---

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Nie dotyczy.

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Wielka Brytania

---

### *Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:*

1) Produkty aktualnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu: szpiczak mnogi C.90.0 wg ICD-10 [obwieszczenie MZ – 21.12.2012]:

1. Actavis Group PTC ehf. – Carboplatin Actavis (karboplatyna), Xorucin (doksorubicyna), Episindan (epirubicyna);
2. Alfa Wassermann S.p.A., Alfaferone (interferon alfa);
3. Baxter Polska Sp. z o.o. – Endoxan (cyklofosfamid), Holoxan (ifosfamid);
4. Cephalon Europe – Myocet (doksorubicyna);
5. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG – Carboplatin-Ebewe (karboplatyna), Cisplatin-Ebewe (cysplatin), Alexan (cytarabina), Doxorubicin-Ebewe (doksorubicyna), Epirubicin EBewe (epirubicyna), Etoposid Ebewe (etopozyd);
6. Fresenius Kabi Oncology Plc. – Epirubicin Kabi (epirubicyna);
7. Gedeon Richter Plc. – Vincristin-Richter (winkrystyna);
8. Instytut Biotechnologii i Antybiotyków – Biorubina (doksorubicyna), Bioepicyna (epirubicyna);
9. Janssen Cilag International N.V. – Caelyx (doksorubicyna), Velcade (bortezomib);
10. Laboratoires Genopharm – A keran (melfalan);
11. medac Gesellschaft für klinische Specialpräparate mbH – Bleomedac (bleomycyna), Doxorubicin medac (doksorubicyna), Epidemac (epirubicyna);
12. Merck Sharp & Dohme Ltd. – IntronA II (interferon alfa-2b);
13. Pfizer Europe MA EEIG – Carboplatin Pfizer (karboplatyna), Cytosar (cytarabina), Adriblastina PFS (doksorubicyna), Adriblastina R.D. (doksorubicyna), Farmorubicin (epirubicyna);
14. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Cisplatin Teva (cisplatin), Dacarbazin TEVA (dakarbazylna), Vincristine Teva (winkrystyna).

2) Inne produkty zawierające substancje czynne finansowane ze środków publicznych, które są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [obwieszczenie URPL]:

1. Accord Healthcare Ltd. – Carboplatin Accord (karboplatyna), Cisplatinum Accord (cisplatin), Doxorubicinum Accord (doksorubicyna), Epirubicin Accord (epirubicyna);
  2. Bayer Hellas AEBE – Endoxan (cyklofosfamid);
  3. Baxter Hellas Ltd. – Endoxan (cyklofosfamid);
  4. Baxter Médico Farmacêutica Lda – Endoxan (cyklofosfamid);
  5. Instytut Farmaceutyczny – Macdafen 1 (ifosfamidum), Macdafen 2 (ifosfamid);
  6. medac Gesellschaft für klinische Specialpräparate mbH – Carbomedac (karboplatyna), Adrimedac (doksorubicyna);
  7. Pacira Ltd. – DepoCyte (cytarabina);
  8. Pliva-Lachema a.s. – Cycloplatin 50 (karboplatyna);
  9. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Bleomycin Teva (bleomycyna), Doxorubicin Teva (doksorubicyna).
-



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 27.11.2012 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 27.11.2012 r. znak: MZ-PL-460-16019-20/GB/12 z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej, z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego: chemioterapii niestandardowej, obejmującego **podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia** (na podstawie art. 31e ust. 1a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych). Minister Zdrowia poinformował, że w przypadku wydania pozytywnej rekomendacji, należy określić akceptowalny poziom kosztów terapii danym lekiem, zarówno w rekomendacji, jak i w stanowisku Rady Przejrzystości (RP). Termin realizacji zlecenia został wyznaczony na **28 lutego 2013 r.**

Pismem z dnia 10.01.2013 r., znak: AOTM-OT-431-3(12)/52/2012 AOTM zwróciła się do Ministra Zdrowia z prośbą o rozważenie zasadności kontynuacji dalszej oceny przedmiotowego świadczenia w związku z faktem, iż podmiot odpowiedzialny nie przedstawił zaktualizowanych analiz HTA, jedynie poinformował o aktualności analiz przedstawionych w 2008 r. i możliwości ich włączenia do przedmiotowego procesu oceny, a także zamiarze złożenia w najbliższym czasie wniosku o objęcie refundacją niniejszego leku. W dniu 28.01.2013 r. wpłynęło do Agencji pismo z dnia 25.01.2013 r., znak: MZ-PLA-460-17684-2/DJ/13, w którym Minister Zdrowia podtrzymał w mocy niniejsze zlecenie, powołując się na generowanie przez lenalidomid jednego z najwyższych kosztów dla płatnika publicznego, długi upływ czasu od dokonania oceny przedmiotowego świadczenia oraz brak obliczeń dotyczących efektywności kosztowej.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

W 2008 r. w AOTM oceniano już niniejszą technologię medyczną.

Tabela 1. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii [strona AOTM].

Świadczenie	Nr i data wydania uchwały	Uchwała RK
Revlimid (lenalidomid) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim	Uchwała nr 54/15/2008 z dnia 16.10.2008 r. w sprawie finansowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim	<b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna (RK) <b>rekomenduje niefinansowanie</b> lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim <b>w ramach wykazu leków refundowanych</b> . RK <b>rekomenduje finansowanie</b> lenalidomidu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii talidomidem z deksametazonem <b>w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, po obniżeniu kosztów terapii do poziomu terapii bortezomibem.</b> <b>Uzasadnienie:</b> Dostępne analizy wykazują, że lenalidomid jest skuteczny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, a ponadto ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do talidomidu w zakresie neurotoksyczności. Jednakże koszt uzyskania efektów zdrowotnych przy cenie leku zaproponowanej przez wnioskodawcę jest bardzo wysoki i znacznie przekracza poziom efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO.

[źródło: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala\\_rk\\_aotm\\_54\\_15\\_2008\\_lenalidomid\\_Revlimid.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_54_15_2008_lenalidomid_Revlimid.pdf)].

Dodatkowo w dniu 14.12.2009 r. wydano stanowisko RK (nr 20/10/26/2009) oraz rekomendację Prezesa AOTM (nr 36/2009) w sprawie zamiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego” w zakresie programu zdrowotnego. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko przygotowane przez RK, uznał za zasadne zmiany zaproponowane w zleceniu Ministra Zdrowia odnośnie niektórych warunków realizacji niniejszego świadczenia (bez zmiany jego poziomu i sposobu finansowania), gdyż w jego ocenie istotnie poprawią one dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych

[źródło: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/R36-oporne-postaci-szpiczaka-mnogiego/stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_20\\_10\\_26\\_2009\\_TPZ\\_en\\_bloc.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/R36-oporne-postaci-szpiczaka-mnogiego/stanowisko_RK_AOTM_20_10_26_2009_TPZ_en_bloc.pdf) [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/R36-oporne-postaci-szpiczaka-mnogiego/R\\_36.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/R36-oporne-postaci-szpiczaka-mnogiego/R_36.pdf)].

### 2.3. Problem zdrowotny

#### C90.0 – Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy, *multiple myeloma*, *myeloma multiplex*, *MM*)

Szpiczak mnogi jest złośliwym, nieuleczalnym nowotworem hematologicznym, który charakteryzuje się monoklonalnym rozrostem komórek plazmatycznych [Jurczyszyn 2010].

## Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi  $\sim 1\%$  wszystkich nowotworów złośliwych i  $\sim 14\%$  nowotworów układu krwiotwórczego. W Europie zapadalność roczna wynosi  $\sim 4,5/100\ 000$ . Występuje on nieco częściej u mężczyzn, a szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku  $<60$  lat, a  $<2\%$  przed 40 r. ż. W ostatnim czasie obserwuje się jednak stały wzrost liczby zachorowań wśród pacjentów poniżej 60. roku życia [Szczeklik 2012].

Tabela 2. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów dla ICD-10 C.90 (szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych).

Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2010 r.		2009 r.		2008 r.		2007 r.	
		M	K	M	K	M	K	M	K
Zachorowania	Liczba	570	677	503	629	559	613	513	607
	Współczynnik standaryzowany*	2,0	1,7	1,8	1,6	2,1	1,6	1,9	1,6
Zgony	Liczba	512	611	532	637	529	563	550	582
	Współczynnik standaryzowany*	1,8	1,3	1,9	1,5	1,9	1,3	2,0	1,4

\*na 100 000 mieszkańców, M – mężczyźni, K – kobiety.

## Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby nie jest znana. Pewną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym i długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych. Znaczenie może mieć długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne substancje toksyczne stosowane w przemyśle chemicznym [Szczeklik 2012].

Rozwój szpiczaka jest kilkietapowy. W następstwie translokacji chromosomowych w obrębie łańcucha ciężkiego immunoglobulin, powstających w czasie przełączania klasy i somatycznych hipermutacji, dochodzi do zestawienia sekwencji wzmacniających geny kodujące immunoglobuliny z onkogenami, co prowadzi do uniesmiertelnienia komórki i pojawienia się ograniczonej liczby monoklonalnych plazmocytoz (MGUS). Przejściu MGUS w szpiczaka plazmocytoz sprzyjają niestabilność kariotypu i dodatkowe aberracje genetyczne. Komórka, w której dochodzi do zmian zapoczątkowujących proces nowotworowy to prawdopodobnie limfocyt B pamięci immunologicznej. Nawrotowe komórki plazmatyczne wytwarzają poza immunoglobulinami wiele cytokin i same podlegają ich wpływowi, co stymuluje ich proliferację; jest to charakterystyczna cecha tych komórek. Najbardziej typową cechą szpiczaka są zmiany osteolityczne w kościach, spowodowane m.in. nadmiernym pobudzeniem osteoklastów. Uważa się, że aktywacja osteoklastów jest wynikiem nadmiernej ekspresji RANKL (ligandu jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF $\kappa$ B), wywołanej przez uwalnianie z komórek nowotworowych białko MIP-1 $\alpha$  i zmniejszenie stężenia naturalnego inhibitora RANKL – osteoprotegeryny [Szczeklik 2012].

## Obraz kliniczny

Objawy są powodowane przez rozrost komórek nowotworowych i wydzielane przez nie białka i cytokiny. Najczęstszym symptomem jest ból kostny (łędźwiowy odcinek kręgosłupa, miednica, żebra), któremu towarzyszą objawy neurologiczne (niedowłady i porażenia kończyn), hiperkalcemia i jej następstwa, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolność nerek (u ok. 30% w chwili rozpoznania), neuropatia obwodowa (zwykle ruchowo-czuciowa), zespół nadmiernej lepkości (u  $<10\%$ ), powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziona, a także żółtaki na dłoniach i podeszwach stóp [Szczeklik 2012].

Charakterystyczne jest wystąpienie triady objawów: zwiększonego odsetka plazmocytoz w szpiku, obecność białka M (monoklonalnego) w surowicy lub moczu i zmian osteolitycznych w kościach. Rzadko, w tzw. postaci niewydzielającej, szpiczak przebiega bez obecności białka M w surowicy i moczu [Szczeklik 2012].

## Diagnostyka

W celu rozpoznania wykonuje się: morfologię krwi obwodowej, morfologię szpiku i immunofenotyp, badania cytogenetyczne i molekularne, inne badania laboratoryjne oraz badania pomocnicze (np. RTG kości, TK, MR lub PET-TK) [Szczeklik 2012].

## Klasyfikacja

Odmiany szpiczaka plazmocytozowego to:

1. Guz plazmocytoz odosobniony – występuje jako pojedynczy guz w kości i stanowi  $< 5\%$  wszystkich nowotworów plazmocytozowych. U 1-2% chorych występuje poza kośćmi, w jakimkolwiek miejscu ciała. Do kryteriów rozpoznania zalicza się:
  - pojedyncze ognisko osteolizy,
  - prawidłowy obraz szpiku w biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji,
  - prawidłowy wynik RTG kości (w tym długich),

- niewystępowanie niedokrwistości, hiperkalcemii lub upośledzenia czynności nerek spowodowanych szpiczakiem plazmocytowym,
- nieobecność lub małe stężenie immunoglobuliny M w surowicy lub moczu (stężenie  $>20$  g/l sugeruje klasyczny szpiczaka plazmocytozy),
- brak zmian patologicznych w kręgosłupie w MR.

2. Białaczka plazmocytozy – najbardziej zaawansowane stadium szpiczaka. Rozpoznawana, gdy liczba nowotworowych plazmocytozy we krwi przekracza  $2000 \mu\text{l}$ /lub  $>20\%$  krążących leukocytozy. Wyróżnia się białaczkę plazmocytozy pierwotną (*de novo*) i wtórną, która występuje jako schyłkowe stadium szpiczaka. Obie postaci przebiegają agresywnie i w obu obserwuje się inaktywację TP53 (strażnik genomu) przez mutację kodującą lub delecję 17p13, co wiąże się ze złym rokowaniem i krótkim czasem przeżycia. Większość chorych przeżywa tylko kilka miesięcy od rozpoznania.

3. Zespół POEMS – bardzo rzadka, osteosklerotyczna odmiana szpiczaka, charakteryzująca się polineuropatią, powiększeniem wątroby, śledziony lub węzłów chłonnych, endokrynopatią (najczęściej hipogonadyzmem, rzadziej ginekomastią, niedoczynnością tarczycy lub kory nadnerczy, cukrzycą, nadczynnością przytarczyc), obecnością białka M i zmianami skórnymi [Szczeklik 2012].

### Leczenie i cele leczenia

Współczesne sposoby kontynuacji leczenia po uzyskaniu najlepszej odpowiedzi oraz nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego przedłużają czas wolny od progresji, a celem aktualnie wprowadzanych schematów leczenia jest wydłużanie całkowitego przeżycia. Ważne jest, aby terapia zmniejszyła maksymalnie masę nowotworu, nie nasilała niedoborów odporności, była dobrze tolerowana i łatwa do przeprowadzenia [PGSz 2012].

Nie określono grup chorych mogących odnieść największą korzyść z leczenia podtrzymującego, a także optymalnych dawek i czasu trwania takiej terapii [PGSz 2012].

Wybór leczenia zależy od wielu czynników, m.in.: od terapii zastosowanej w I linii, utrzymywania się remisji, występowania powikłań. Chorzy, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się dłużej niż 2 lata mogą odnieść korzyść z powtórzenia tej samej terapii [Dmoszyńska 2009].

W nawrotowym i opornym szpiczaku mnogim stosuje się schematy 2-lekowe, m.in.: u pacjentów z nawrotem o przebiegu indolentnym oraz starszych ze względu na kumulację toksyczności:

- talidomid + deksametazon,
- bortezomib + deksametazon,
- lenalidomid + deksametazon,
- bortezomib + pegylowana postać doksorubicyny,
- bendamustyna w monoterapii lub w kombinacjach z deksametazonem oraz lenalidomidem.

Schematy 3- i 4-lekowe stosuje się u pacjentów młodszych, u których nawrót następuje szybko:

- VTD (bortezomib, talidomid, prednizon),
- VMPT (bortezomib, malfalan, prednizon, talidomid),
- VMDT (bortezomib, melfalan, deksametazon, talidomid),
- RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon),
- PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) [PGSz 2012, Jurczyszyn 2010].

Obok terapii podstawowej stosuje się także leczenie wspomagające m.in.: zapobiegające niewydolności nerek, osteolizie, zakażeniom, leczenie hiperkalcemii i przełomu hiperkalcemicznego, hiperproteinemii i zaburzeń krzepnięcia, niedokrwistości, bólu oraz profilaktykę przeciwzakrzepową [Szczeklik 2012].

### Przebieg naturalny i rokowanie

Czas pomiędzy pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych w plazmocytozach a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi  $\geq 20-30$  lat. U ok. 10% osób choroba przebiega łagodnie i często nie wymaga leczenia (postać tła), zaś przeżycie z objawową postępującą postacią choroby, dzięki nowym lekom, wydłużyło się do 5-6 lat, zwłaszcza wśród młodych chorych [Szczeklik 2012].

Blisko połowa chorych wykazuje oporność na leczenie I linii, a ci którzy odpowiedzieli na terapię, w miarę trwania choroby wykazują narastającą oporność. Progresja występuje u większości chorych w ciągu 3 lat od uzyskania remisji, a jej czas trwania po nawrocie skraca się z każdą kolejną linią leczenia [PGSz 2012].

#### 2.3.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Wg [redacted] „szpiczak plazmocytozy stał się nieuleczalną (poza nielicznymi przypadkami) chorobą przewlekłą, co oznacza, że większość chorych wymaga wielu linii leczenia, gdyż choroba składa się z nawrotów i remisji, a uzyskanie kolejnej remisji wymaga zastosowania leku o innym mechanizmie działania.”

Najnowsze badania populacyjne chorych na szpiczaka (rejestry europejskie i amerykańskie) wskazują na poprawę (w drugiej połowie lat 90) względnego przeżycia 5-letniego z niespełna 30% do ok. 60%. U chorych na szpiczaka mnogiego ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej (żył głębokich i zatorowość płucna), oraz zakrzepicy tętnic wieńcowych (zawału serca, niestabilnej anginy) jest istotnie większe niż w grupie kontrolnej [PGSz 2012]. Dodatkowe powikłania związane z chorobą opisano w obrazie klinicznym w pkt. 2.3. niniejszego raportu.

## 2.4. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwingiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności hamuje on proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu *Natural Killer* (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez zmniejszanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- $\alpha$  i IL-6) przez monocyty [ChPL Revlimid].

Natomiast podawany w skojarzeniu z lenalidomidem – deksametazon to syntetyczny hormon kory nadnerczy z grupy glikokortykosteroidów o długotrwałym i bardzo silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, przeciwgorączkowym i immunosupresyjnym [ChPL Pabi-Dexamethason].

### 2.4.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Lenalidomid jest nowszym analogiem talidomidu, który wykazuje silniejsze działanie przeciwszpiczakowe od leku macierzystego, przy znacznie mniejszym działaniu toksycznym. Jednak z uwagi na zbliżoną budowę do talidomidu ma również działanie toksyczne na płód (u małą wywoływał wady wrodzone podobne do tych opisanych po talidomidzie). Lenalidomid w odróżnieniu od talidomidu i bortezomibu nie wywołuje polineuropatii, w związku z czym może być stosowany u chorych z tym powikłaniem, podobnie jak u pacjentów z niewydolnością nerek (wymagana jest redukcja dawki). Podwójny mechanizm działania niniejszej substancji czynnej powoduje, że jest ona skuteczna w przełamywaniu oporności na leczenie, a w przypadku kontynuacji leczenia poprawia znacząco jakość odpowiedzi, przedłuża czas wolny od objawów choroby i całkowity czas przeżycia chorych [PGSz 2012].

### 2.4.2. Opis świadczeń alternatywnych

Poniżej wymieniono alternatywne technologie stosowane w ocenianym wskazaniu biorąc pod uwagę opinie eksperckie, zarejestrowane wskazania, stan finansowania w Polsce oraz wytyczne praktyki klinicznej.

Tabela 3. Technologie alternatywne według opinii eksperta, rejestracji, refundacji i rekomendacji klinicznych [opracowanie własne].

Komparator	Opinia ekspercka			Rejestracja w Polsce		Refundacja w Polsce		Rekomendacje		
	■	■	■	Oceniane wskazanie	Zarejestrowane wskazania <sup>9</sup>	-	Rodzaj	polska (PGSz 2012)	amerykańska (NCCN 2012)	europejska (EMN 2011)
Talidomid <sup>8</sup>	Tak	Tak	Tak	Nie	W połączeniu z melfalanem i prednizonem przeznaczony do leczenia pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.	Tak	Import docelowy <sup>4</sup>	Tak	Tak	Tak
Bortezomib <sup>7</sup>	Tak	Tak	Tak	Tak	Monoterapia dorosłych <b>pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia</b> oraz u których zastosowano już przeszczepienie szpiku lub nie kwalifikują się do niego oraz w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.	Tak	Program lekowy (w rozpoznaniu C.90) <sup>5</sup>	Tak	Tak	Tak
Bendamustyna <sup>8</sup>	Tak	nw	nw	Nie	M.in.: szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) – leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem u chorych > 65 r. ż., nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi bortezomib lub talidomid.	Tak	Chemioterapia niestandardowa (w rozpoznaniu C.90) <sup>6</sup>	Tak	Tak	nw
Cyklofosfamid <sup>7</sup>	Tak	Tak	nw	Tak (może się zawierać)	m.in.: chłoniaki złośliwe, w tym ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, <b>szpiczak mnogi</b> .	Tak	Chemioterapia standardowa (m.in. w rozpoznaniu C.90.0) <sup>5</sup>	nw	Tak	Tak
Melfalan <sup>7</sup>	Tak <sup>1</sup>	Tak	Tak	Tak (może się zawierać)	<b>leczenie szpiczaka mnogiego</b>	Tak	Chemioterapia standardowa (m.in. w rozpoznaniu C.90.0) <sup>5</sup>	Tak	nw	Tak
Prednizon <sup>7</sup>	Tak	nw	Tak	Tak (może się zawierać)	M.in. w hiperkalcemii związanej z chorobą nowotworową, w <b>chorobach nowotworowych</b> (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym), w tym białaczka i chłoniaki u dorosłych, ostra białaczka u dzieci.	Tak	Chemioterapia standardowa (m.in. we wskazaniu nowotwory złośliwe) <sup>5</sup>	Tak	nw	Tak
Doksorubicyna <sup>7</sup>	Tak <sup>3</sup>	nw	Tak	Tak (może się zawierać)	Leczenie chorób nowotworowych, w tym ziarnicy złośliwej, chłoniaka nieziarniczego, ostrej białaczki limfatycznej, ostrej białaczki szpikowej, <b>zaawansowanego szpiczaka mnogiego</b> .	Tak	Chemioterapia standardowa (m.in.: w rozpoznaniu C90.0) <sup>5</sup>	Tak <sup>2</sup>	Tak <sup>2</sup>	Tak <sup>2</sup>
Epirubicyna <sup>7</sup>	Tak <sup>3</sup>	nw	nw	Tak (może się zawierać)	Leczenie wielu <b>stanów nowotworowych</b> , w tym raka piersi oraz żołądka. Możliwe stosowanie w ramach polichemioterapii.	Tak	Chemioterapia standardowa (m.in.: w rozpoznaniu C90.0) <sup>5</sup>	nw	nw	nw
Tenipozyd <sup>7</sup>	Tak	nw	nw	bd	bd	Nie	-	nw	nw	nw
Pegylowana doksorubicyna	nw	nw	nw	Tak	Leczenie wybranych nowotworów, w tym leczenie pacjentów z <b>progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z</b>	Tak	Chemioterapia standardowa (m.in.: w	Tak	Tak	Tak

liposomalna <sup>7</sup>					<b>bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują.</b>		rozpoznaniu C90.0) <sup>5</sup>			
Deksametazon w monoterapii	Tak	nw	nw	Nie	Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami. Pomocniczo w leczeniu obrzęku mózgu.	Tak	Chemioterapia standardowa (m.in.: w rozpoznaniu C90.0) <sup>5</sup>	nw	nw	nw
Etopozyd <sup>8</sup>	nw	nw	nw	Nie	w leczeniu drobnokomórkowego raka płuc, nienasieniakowatego raka jądra opornego na leczenie, ostrej białaczki mielomonocytovej i białaczki monocytowej (AML, podtypy FAB M4 lub M5) jako części leczenia skojarzonego, gdy chemioterapia indukcyjna była nieskuteczna.	Tak	Chemioterapia standardowa (m.in.: w rozpoznaniu C90.0) <sup>5</sup>	nw	Tak	nw
Cisplatyna <sup>7</sup>	nw	nw	nw	Nie	w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka: jąder, jajników, pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, niedrobnokomórkowego raka płuca oraz drobnokomórkowego raka płuca.	Tak	Chemioterapia standardowa (m.in.: w rozpoznaniu C90.0) <sup>5</sup>	nw	Tak	nw

nw – nie wymieniono, bd – brak danych.

<sup>1</sup> w postaci niskodawkowej; <sup>2</sup> w postaci zwykłej lub pegylowanej, w zależności od schematu; <sup>3</sup> w rekomendacji eksperta ujęte jako grupa leków – antracykliny; <sup>4</sup> źródło: Zarządzenie NFZ 102/2012/DGL; <sup>5</sup> źródło: obwieszczenie MZ – 21.12.2012 r.; <sup>6</sup> źródło: pismo NFZ nr 073/0296/W/18617 z dnia 30.07.2012 r.; <sup>7</sup> podawany w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi; <sup>8</sup> stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi; <sup>9</sup> źródło: <http://leki-informacje.pl/>.

### 2.4.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej przedstawiono liczbę chorych z rozpoznaniem C90.0 (szpiczak mnogi) we wszystkich rodzajach świadczeń w latach 2010-2011 oraz liczbę pacjentów (niepowtarzalne nr PESEL) leczonych produktem leczniczym Revlimid w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2010-2012.

Tabela 4. Liczba chorych z rozpoznaniem C.90.0 [pisma NFZ z dnia 30.07.2012 r. znak: NFZ/CF/DGF/2012/073/0296/W/18617/TC i z dnia 13.02.2013 r. znak: NFZ/CF/DGL/2013/073/0059/W/03936/AKW].

Rok	2010	2011	2012
Liczba pacjentów ze szpiczakiem mnogim	5 396	5 986	bd
Liczba pacjentów ze szpiczakiem mnogim stosujących Revlimid	195	281	360

Tabela 5. Oszacowania liczby pacjentów w przedmiotowym wskazaniu wg opinii eksperckich.

Ekspert	Opinia ekspercka
██████████	„Liczba chorych na szpiczaka plazmocytozy w Polsce wynosi około 5000 osób, przy czym jest to mój szacunek, gdyż w Polsce nie ma analiz dotyczących chorobowości. Natomiast liczba osób, która rocznie zapada na choroby z tej grupy to około 1000-1500 osób. Tutaj problem polega też na tym, że o ile Krajowy Rejestr Nowotworów zbiera dane dotyczące szpiczaka to pomija niektóre pokrewne nowotwory tzw. dyskrazje plazmocytozy np. pierwotną amyloidozę, czy zespół POEMS.
██████████	„Wg Krajowego Rejestru Nowotworów w roku 2010 roczną zachorowalność na szpiczaka w Polsce oceniono na 1247 przypadków. Na leczenie pierwszej linii odpowiada 60-70% chorych. Chorzy oporni otrzymują leczenie oparte na bortezomibie bądź dostają lenalidomid jako terapię niestandardową zwłaszcza w przypadku polineuropatii. Wydaje mi się, że <b>rocznie liczba rozpoczynających leczenie lenalidomidem waha się od 100-150 przypadków</b> , ale są to tyko dane wg mojego szacunku.”
██████████	Aktualnie w Polsce z powodu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego może być leczonych ok. 600 chorych, <b>w ciągu 1 roku do leczenia lenalidomidem może być kwalifikowanych ok. 200 chorych</b> (oszacowania własne).

## 2.5. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.5.1. Interwencje

Tabela 6. Opis interwencji wg ChPL.

Nazwa produktu leczniczego	Revlimid® (lenalidomid)	Pabi-Dexamethason (deksametazon)
Zarejestrowane dawki i postać	5, 10, 15, 25 mg kapsułki twarde	0,5, 1 mg tabletki
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L04 AX04 (lek immunomodulujący)	H 02 AB (glikokortykosteroidy)
Zalecana dawka (w ocenianym wskazaniu)	LEN: dawka początkowa wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach. DEX: zalecana dawka wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie wyników badań klinicznych i laboratoryjnych.	
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety ciężarne,</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży,</li> <li>nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (tj. laktoza bezwodna, celuloza mikrokryształiczna, kroskarmeloza sodowa, stearynian magnezu, żelatyna, dwutlenek tytanu (E171), tlenek żółty żelaza (E172), szelak, glikol propylenowy, tlenek czarny żelaza (E172), wodorotlenek potasu).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na DEX lub którykolwiek składnik produktu leczniczego,</li> <li>Układowe zakażenia, o ile nie jest stosowane leczenie przeciwwskazaniowe,</li> <li>Szczepienia żywymi szczepionkami u pacjentów leczonych dawkami immunosupresyjnymi.</li> </ul>
Interakcje z innymi produktami	U pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących LEN+DEX należy ostrożnie stosować czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zakrzepicy, takie jak hormonalna terapia zastępcza. Nie przeprowadzono żadnych badań interakcji z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. W przypadku podania samego LEN nie jest oczekiwane wystąpienie indukcji prowadzącej do obniżonej skuteczności leków, w tym hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Jednak DEX jest słabym lub umiarkowanym induktorem CYP3A4 i prawdopodobnie wywiera również wpływ na	Ryfampicyn, ryfabutin, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon i aminoglutetimid, efedryna mogą zwiększać metabolizm kortykosteroidów, co powoduje zmniejszenie skuteczności ich działania. Kortykosteroidy wykazują antagonistyczne działanie w stosunku do leków hipoglikemicznych (w tym insuliny), leków przeciwnadciśnieniowych i moczopędnych, zwiększają natomiast działanie hipokalemiczne acetazolamidu, diuretyków

	<p>inne enzymy i transportery, w związku z czym nie można wykluczyć, że w trakcie leczenia skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu.</p> <p>Jednoczesne wielokrotne podawanie LEN w dawce 10 mg nie wpływało na farmakokinetykę pojedynczej dawki R- i S-warfaryny. Jednoczesne podanie warfaryny w pojedynczej dawce 25 mg nie wpływało na farmakokinetykę LEN. Nie wiadomo jednak, czy interakcja zachodzi w czasie stosowania klinicznego (jednoczesne leczenie DEX). DEX jest słabym lub umiarkowanym induktorem enzymów i jego wpływ na warfarynę nie jest znany. Zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia warfaryny podczas leczenia.</p> <p>Jednoczesne stosowanie z LEN w dawce 10 mg/dobę zwiększało stężenie osoczowe digoksyny (0,5 mg, pojedyncza dawka) o 14% [90% CI: 0,52%-28,2%]. Nie wiadomo, czy efekt będzie inny w sytuacji terapeutycznej (większe dawki LEN i jednoczesne leczenie DEX). Z tego względu podczas leczenia LEN zaleca się kontrolowanie stężenia digoksyny.</p> <p>Jednoczesne stosowanie LEN, substratu glkoproteiny P, ze znanymi inhibitorami glikoproteiny P (cyklosporyna, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, chinidyna, werapamil) może zwiększyć jego stężenie we krwi, a przez to toksyczność. Jeżeli takie połączenie jest stosowane, pacjentów należy ściśle monitorować czy występują u nich działania niepożądane.</p> <p>Wyniki badań <i>in vitro</i> metabolizmu u ludzi wskazują, że LEN nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450. Dane te wskazują, że podawanie LEN z produktami leczniczymi hamującymi enzymy cytochromu P450 nie powinno powodować interakcji lekowych u ludzi. Badania <i>in vitro</i> wskazują, że LEN nie ma działania hamującego na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A.</p>	<p>pełnowych i tiazydowych oraz karbenoksolonu.</p> <p>U pacjentów otrzymujących kortykosteroidy i kumarynowe środki przeciwkrzepliwne należy często kontrolować czas protrombinowy, gdyż kortykosteroidy mogą zwiększać ich działanie.</p> <p>Doustne środki antykoncepcyjne (estrogeny i progestageny) zwiększają stężenie kortykosteroidów w surowicy krwi, podobne działanie wobec DEX wykazuje lek przeciwwirusowy rytonawir. DEX zmniejsza stężenie leków przeciwwirusowych indynawiru i sakwinawiru w osoczu krwi. Kortykosteroidy zwiększają kirens nerkowy salicylanów, dlatego odstawienie sterydów może spowodować zatrucie salicylanami. Pacjenci stosujący niesteroidowe leki przeciwzapalne przyjmujący również glikokortykosteroidy powinni być uważnie obserwowani ze względu na możliwość wystąpienia i (lub) pogorszenia objawów owrzodzenia żołądka i dwunastnicy.</p> <p>U pacjentów stosujących jednocześnie metotreksat i DEX występuje zwiększone ryzyko toksycznego wpływu na układ krwionośny.</p> <p>Środki zobojętniające, szczególnie te, które zawierają krzemian magnez zaburzają wchłanianie gl kokortykosteroidów z przewodu pokarmowego.</p>
--	--	---

LEN – lenalidomid, DEX – deksametazon, LEN+DEX – lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem.

### 2.5.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W dniu 14 czerwca 2007 r. Europejska Agencja Leków (EMA) zarejestrowała produkt leczniczy Revlimid w leczenie dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

Tabela 7. Opakowania produktu Revlimid® dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej wraz z numerami pozwoleń.

Lp.	Nr EU	Nazwa handlowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Sposób dawkowania	Wielkość opakowania
1.	EU/1/07/391/001	Revlimid	5 mg	Kapsułki twarde	doustnie	21 tabletek
2.	EU/1/07/391/002	Revlimid	10 mg	Kapsułki twarde	doustnie	21 tabletek
3.	EU/1/07/391/003	Revlimid	15 mg	Kapsułki twarde	doustnie	21 tabletek
4.	EU/1/07/391/004	Revlimid	25 mg	Kapsułki twarde	doustnie	21 tabletek
5.	EU/1/07/391/005	Revlimid	2.5 mg	Kapsułki twarde	doustnie	21 tabletek
6.	EU/1/07/391/006	Revlimid	7.5 mg	Kapsułki twarde	doustnie	21 tabletek

[źródło: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_All\\_Authorised\\_presentations/human/000717/WC500056021.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/000717/WC500056021.pdf)]

W dniu 12 grudnia 2003 r. niniejsza cząsteczka otrzymała status leku sierociego w leczeniu szpiczaka mnogiego (EU/3/03/177).

[źródło: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500005402.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005402.pdf)]

W czerwcu 2006 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła produkt leczniczy Revlimid do skojarzonego leczenia z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali jedną wcześniejszą terapię.

[źródło: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>]



### 2.5.1.2. Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

### 2.5.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Według zlecenia Ministra Zdrowia przedmiotem oceny jest lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

### 2.5.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tabela 8 . Inne wskazania, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie przedmiotowej technologii wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka
██████████	„Drugim wskazaniem jest zespół mielodysplastyczny 5q-. Tutaj liczbę chorych można szacować na około 50-70 osób. To wskazanie było tematem oddzielnej analizy AOTM. Liczbę chorych na pierwotną amyloidozę można szacować na 250 osób rocznie, ale znaczna ich część albo nie jest rozpoznawana albo jest rozpoznawana zbyt późno, aby ich efektywnie leczyć. Liczbę chorych na zespół POEMS można szacować na 30 osób.”
██████████	„W Polsce poza szpiczakiem w chwili obecnej tylko sporadycznie stosuje się lenalidomid w innych wskazaniach. W Europie i St.Zjednoczonych lenalidomid jest stosowany w chłoniaku Hodgkina i chłoniakach niezmiernych zwłaszcza opornych na leczenie.”
██████████	„Kontynuowanie terapii lenalidomidem i deksametazonem po uzyskaniu pierwszej odpowiedzi poprawiało jakość odpowiedzi, OS w grupie chorych, którzy stosowali leczenie po progresji było istotnie dłuższe, w porównaniu do chorych, u których przerwano leczenie z innych przyczyn (50,9 mies vs 35 mies, $p=0.059$ )”.

### 2.5.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Szczegółowe informacje o przedmiotowym świadczeniu podano w rozdziale 2. niniejszego raportu.

AOTM wystąpiła do podmiotu odpowiedzialnego pismem z dnia 12.12.2012 r. znak AOTM-OT-431-3(2)/JM/2112 z prośbą o przekazanie m.in.: zaktualizowanego kompletu analiz HTA potrzebnych do przeprowadzenia przedmiotowej oceny. W odpowiedzi pismem z dnia 21.12.2012 r. firma Celgene Sp.z.o.o. poinformowała m.in.: że analizy składające się na raport HTA, wykonane w przeszłości i przedstawione w ramach postępowania, w wyniku którego wydano rekomendację nr 54/15/2008 pozostają aktualne, w związku z czym proszą o włączenie ich do przedmiotowego postępowania.

Do niniejszej oceny włączono także analizy HTA przekazane przez podmiot odpowiedzialny pismem z dnia 27.05.2011 r. dotyczące włączenia przedmiotowej technologii do ówczesnego terapeutycznego programu zdrowotnego: leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytowego) zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 06.04.2011 r. znak: MZ-PL-460-11981-1/EM/11. Jednak postępowanie to zakończono pismem z dnia 07.05.2012 r. znak: MZ-PL-460-14444-7/GB/12 przed dokonaniem oceny i wydaniem rekomendacji przez Agencję.

## 2.5.2. Komparatory

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz), 2012	<p><b>Terapia podtrzymująca</b> (uzyskano mniej niż CR po leczeniu indukującym lub ASCT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bortezomib,</li> <li>• talidomid,</li> <li>• prednizon,</li> <li>• interferon <math>\alpha</math> (z uwzględnieniem licznych objawów niepożądanych),</li> <li>• małe dawki lenalidomidu do czasu wyjaśnienia istniejących kontrowersji (mielotoksyczności) powinno być prowadzone tylko w ramach badań klinicznych.</li> </ul> <p><b>Leczenie nawrotowych i opornych postaci szpiczaka mnogiego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w dobrym stanie biologicznym bez chorób współistniejących: leczenie, które w jak</li> </ul>

		<p>najkrótszym czasie doprowadzi do możliwie najlepszej remisji, a następnie pobranie komórek krwiotwórczych i przeprowadzenie procedury ASCT.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci starsi, w gorszym stanie biologicznym: leczenie spersonalizowane, dostosowane do stanu pacjenta; w miarę możliwości należy umożliwić leczenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych.</li> <li>• Pacjenci w nawrocie o przebiegu indolentnym (przewlekłym): schematy 2-lekowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>- talidomid/deksametazon,</li> <li>- bortezomib/deksametazon,</li> <li>- lenalidomid/deksametazon.</li> </ul> </li> <li>• Nawrót choroby, który wystąpił &gt;12 miesięcy od pierwszej remisji: powtórzenie schematu z pierwszej linii leczenia.</li> <li>• Pozostałe nawroty (&lt; 12 miesięcy od pierwszej remisji) i postaci oporne: schematy 3- i 4-lekowe oparte o nowe leki: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bortezom b/talidomid/deksametazon (VTD)</li> <li>- bortezom b/lenalidomid/deksametazon (VRT)</li> <li>- bortezom b/cyklofosfamid/deksametazon (VCD)</li> <li>- bortezom b/talidomid/deksametazon/cisplatyna/deksametazon/cyklofosfamid/etopozyd (VTD-PACE).</li> </ul> </li> <li>• Kombinacje zawierające lenalidomid są wskazane u chorych z objawami neuropatii o nasileniu co najmniej 2. stopnia w czasie wcześniejszego leczenia.</li> <li>• Programy oparte na bortezomibie do zastosowania w przypadkach upośledzonej funkcji nerek i przy zagrożeniach powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi.</li> </ul>
Polska	Polska Unia Onkologii (PUO), 2009	<p><b>Leczenie postaci opornych i nawrotowych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• melfalan/prednizon/talidomid,</li> <li>• talidomid/pegylowana doksorubicyna/deksametazon,</li> <li>• talidomid/deksametazon,</li> <li>• lenalidomid/deksametazon,</li> <li>• bortezomib/talidomid,</li> <li>• bortezomib/deksametazon,</li> <li>• bortezomib/doksorubicyna/deksametazon.</li> </ul>
Świat	International Myeloma Working Group (IMWG), 2009	<p><b>Leczenie opornej lub nawrotowej postaci szpiczaka mnogiego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bortezomib +/- deksametazon (stopień A, poziom Ia dowodów<sup>1</sup>),</li> <li>• bortezomib + doksorubicyna liposomalna (stopień A, poziom Ia dowodów),</li> <li>• lenalidomid + deksametazon (stopień A, poziom Ia dowodów),</li> <li>• talidomid + deksametazon (stopień B, poziom IIa dowodów<sup>2</sup>).</li> </ul>
Europa	European Myeloma Network (EMN), 2011 (finansowana przez Janssen Pharmaceuticals)	<p>Leczenie drugiej linii wymaga indywidualnego podejścia oraz analizy poprzednio stosowanych schematów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gdy w I linii stosowane były substancje nowej klasy – powtórzenie lub zmiana poprzedniego schematu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>schematy oparte na bortezomibie, np.:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bortezom b +/- deksametazon,</li> <li>- bortezom b, pegylowana doksorubicyna liposomalna,</li> <li>- bortezom b, cyklofosfamid, deksametazon,</li> <li>- bortezom b, doksorubicyna, deksametazon.</li> </ul> </li> <li>- <u>schematy oparte na lenalidomidzie, np.:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lenalidomid, deksametazon,</li> <li>- cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon.</li> </ul> </li> <li>- <u>schematy oparte na talidomidzie, np.:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- talidomid, deksametazon,</li> <li>- cyklofosfamid, talidomid, deksametazon.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Gdy w I linii nie były stosowane schematy oparte na substancjach nowej klasy, zaleca się ich wdrożenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leki immunomodulujące, np.: <ul style="list-style-type: none"> <li>- lenalidomid, deksametazon,</li> <li>- talidomid +/- deksametazon.</li> </ul> </li> <li>- Schematy oparte na bortezomibie, np.: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bortezom b +/- deksametazon,</li> <li>- bortezom b, pegylowana doksorubicyna lizosomalna.</li> </ul> </li> <li>- Schematy oparte na bortezomibie w skojarzeniu z lekami immunomodulującymi, np.: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bortezom b, melfalan, prednizon,</li> <li>- bortezom b, talidomid, deksametazon.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
	European Society for Medical Oncology	<p>W indukcji drugiej remisji zaleca się stosowanie wcześniej podawanych schematów leczenia, z wyjątkiem schematu VAD (winkrystyna, adramycyna i wysokie dawki deksametazonu).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• talidomid w skojarzeniu z doksorubicyną +/- chemioterapia,</li> </ul>

	(ESMO), 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bortezomib +/- deksametazon +/- chemioterapia,</li> <li>• lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem.</li> </ul>
Francja	Prescrire, 2009	<p>W zależności od przebiegu i skuteczności leczenia pierwszej linii, w drugiej linii zalecane są odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wysoko dawkowa chemioterapia wraz z ASCT,</li> <li>• talidomid,</li> <li>• bortezomib.</li> </ul>
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2013 <sup>3</sup>	<p><b>Terapia podtrzymująca:</b> Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezom b,</li> <li>• Lenalidomid (kat. 1 dowodów),</li> <li>• Talidomid (kat. 1 dowodów),</li> </ul> <p>Inne możliwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon (kat. 2B),</li> <li>• Steroidy (kat. 2B),</li> <li>• Talidomid + prednizon (kat. 2B).</li> </ul> <p><b>Terapia ratunkowa:</b> - Preferowane leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Powtórzenie terapii I linii (jeśli nawrót nastąpił po więcej niż 6 miesiącach),</li> <li>• Bortezom b (kat. 1 dowodów),</li> <li>• Bortezom b/doksorubicyna liposomalna (kat. 1 dowodów),</li> <li>• Lenalidomid/dexametazon<sup>4</sup> (kat. 1 dowodów),</li> <li>• Powtórzenie schematu podstawowego, gdy nawrót nastąpił po więcej niż 6 miesiącach),</li> <li>• Bortezom b/deksametazon,</li> <li>• Bortezom b/lenalidomid/deksametazon,</li> <li>• Bortezom b/talidomid/deksametazon,</li> <li>• Carfilzomib,</li> <li>• Cyklofosfamid/bortezomib/deksametazon,</li> <li>• Cyklofosfamid/lenalidomid/deksametazon,</li> <li>• Deksametazon/cyklofosfamid/etopozyd/cisplatyna,</li> <li>• Wysokodawkowy cyklofosfamid,</li> <li>• Talidomid/deksametazon<sup>4</sup>,</li> <li>• Deksametazon/talidomid/cisplatyna/doksorubicyna/cyklofosfamid/etopozyd +/- bortezomib (kat. 2A dowodów ),</li> </ul> <p>- Inne możliwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustyna,</li> <li>• Bortezom b/vorinostat,</li> <li>• Lenalidomid/bendamustyna.</li> </ul>
Australia	Medical Scientific Advisory Group (MSAG), 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie określono standardowej terapii w uprzednio leczonej postaci szpiczaka mnogiego. Schemat leczenia należy dobrać indywidualnie, biorąc pod uwagę wcześniej podawane substancje, czas odpowiedzi na nie, tempo progresji oraz stan fizyczny pacjenta.</li> <li>• Najczęstszymi zalecanymi schematami są: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>schematy oparte na talidomidzie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- talidomid/deksametazon,</li> <li>- talidomid/cyklofosfamid/dexametazon,</li> <li>- talidomid/deksametazon/pegylowana doksorubicyna lizosomalna,</li> <li>- deksametazon/talidomid/cisplatyna/cyklofosfamid/etopozyd/doksorubicyna,</li> <li>- deksametazon/talidomid/cisplatyna/cyklofosfamid/etopozyd.</li> </ul> </li> <li>- <u>schematy oparte na lenalidomidzie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lenalidomid/deksametazon,</li> <li>- lenalidomid/cyklofosfamid/deksametazon,</li> <li>- lenalidomid/adriamycyna/deksametazon.</li> </ul> </li> <li>- <u>schematy oparte na bortezomibie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bortezomib/deksametazon,</li> <li>- cyklofosfamid/bortezom b/deksametazon,</li> <li>- bortezomib/doxorubicyna/deksametazon,</li> <li>- bortezomib/melfalan,</li> <li>- bortezomib/melfalan/prednizon/talidomid.</li> </ul> </li> <li>- <u>schematy oparte na substancjach alkilujących:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- melfalan,</li> <li>- cyklofosfamid.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Australian Prescriber, 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U osób przed 65 r.ż., u których wcześniej zastosowano jedną z zalecanych terapii indukujących (np. winkrystyną, dokсорubicyną, deksametazonem lub doustnie cyklofosfamid, idarubicynę, deksametazon) można rozważyć:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- talidomid/dexametazon,</li> <li>- bortezom b/deksametazon,</li> <li>- lenalidomid/deksametazon,</li> <li>- talidomid/deksametazon/bortezomib.</li> </ul> </li> <li>• U osób nie kwalifikujących się do ASCT i po 65 r.ż. jako terapię drugiej linii zaleca się jedną z opcji:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- talidomid/melfalan/prednizon,</li> <li>- wysoko dawkowy deksametazon,</li> <li>- cyklofosfamid/deksametazon/talidomid,</li> <li>- bortezom b/melfalan/prednizon,</li> <li>- lenalidomid/melfalan/prednizon.</li> </ul> </li> </ul>
-----------------------------	--

CR – odpowiedź całkowita, ASCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych.

<sup>1</sup>stopień A: co najmniej jedno dobrej jakości RCT oraz spójność wydanej rekomendacji, poziom Ia: metaanaliza RCT, <sup>2</sup> stopień B: dobrze skonstruowane, ale nie RCT w temacie rekomendacji; IIa: co najmniej jedno dobrze zaprojektowane nie RCT, zawierające II fazę badań oraz badanie kliniczno-kontrolne, <sup>3</sup>wszystkie rekomendowane przez NCCN schematy są kategorii 2A dowodów (oparte o dowody naukowe wyższego poziomu wiarygodności, odnośnie których osiągnięto jednomyślne stanowisko Rady NCCN), chyba, że opisano inaczej; pozostałe kategorie: 1 (oparta o dowody naukowe wysokiego poziomu wiarygodności, odnośnie których osiągnięto jednomyślne stanowisko Rady NCCN), 2B – oparta o dowody naukowe niższej wiarygodności, odnośnie których nie osiągnięto jednomyślnego stanowiska Rady NCCN); <sup>4</sup>do rozważenia monoterapia lenalidomidem lub talidomidem dla pacjentów nietolerujących steroidów.

### 2.5.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tabela 10. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka
[REDAKTOWANE]	„Inne leki, które są tu [we wnioskowanym wskazaniu] stosowane to talidomid, bortezomib, cyklofosfamid, niskodawkowany melfalan, prednizon, antracykliny, tenipozyd.”
[REDAKTOWANE]	„Przeważająca część chorych (około 70-80%) leczonych wg zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej otrzymuje schematy oparte na talidomidzie lub bortezomibie. Jeśli są przeciwwskazania do nowych leków to stosuje się cyklofosfamid lub melfalan w skojarzeniu z kortykosteroidami lub same kortykosteroidy.”
[REDAKTOWANE]	Leczenie opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego: bortezomib+deksametazon (40%), bortezomib +adr blastyna+deksametazon (30%), lenalidomid+deksametazon (20%), inne (10%). Leczenie podtrzymujące: talidomid (80%).

### 2.5.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Tabela 11. Interwencje, które mogą obecnie zastąpić przedmiotową technologię wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka
[REDAKTOWANE]	„W razie braku dalszej refundacji chorzy będą leczeni pozostałymi w/w lekami [tj. talidomid, bortezomib, cyklofosfamid, niskodawkowany melfalan, prednizon, antracykliny, tenipozyd] oraz deksametazonem”
[REDAKTOWANE]	„Nie można mówić o zastąpieniu gdyż lenalidomid jest lekiem immunomodulującym o unikalnym mechanizmie działania i w sytuacji kiedy w leczeniu pierwszej linii stosuje się schematy oparte na talidomidzie jedynym lekiem dostępnym z tej grupy jest tylko lenalidomid. Oczywiście są inne leki stosowane w szpiczaku, ale nie można wskazać, który lek zastąpi lenalidomid bo jest to w chwili obecnej niemożliwe.”
[REDAKTOWANE]	Leczenie opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego: bortezomib+deksametazon (50%), bortezomib +adr blastyna+deksametazon (30%). Leczenie podtrzymujące: talidomid (80%).

### 2.5.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 12. Interwencja najtańsza stosowana w przedmiotowym wskazaniu wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka
[REDAKTOWANE]	„W nowej sytuacji (po wycofaniu się firmy Genopharm) nawet leczenie niskodawkowanym melfalanem jest dość drogie.”
[REDAKTOWANE]	CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), MPT (melfalan, talidomid, prednizon)

	Leczenie opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego: „talidomid+deksametazon, 41% CR+PR (Palumbo 2008), bortezomib+talidomid+prednizon (63% PR), bortezomib+deksametazon (51 CR+PR), bortezomib, melfalan, prednizon, talidomid (43% CR + 23% PR)”.
--	--

#### 2.5.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 13. Interwencja najskuteczniejsza, z którą można porównywać przedmiotową technologię wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka
	„Obecnie najskuteczniejszym skojarzeniem stosowanym jako leczenie wyjściowe jest bortezomib, lenalidomid i deksametazon (VRD).”
	„Wydaje się, że wśród nowych leków stosowanych w Polsce najskuteczniejsze są schematy oparte na bortezomibie. W tej chwili w Europie Zach. I St. Zjednoczonych za najlepszy schemat uważany jest protokół VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon)”.
	„Skojarzenia 3-4 lekowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• VTD (bortezom b+talidomid+predizon): 63% PR w tym 22% nCR (Pineda Roman 2008, 22, 1419-1427),</li> <li>• VMPT (bortezomib, melfalan, prednizon, talidomid) 43% CR+ 23% PR (Palumbo, Blood 2008, 112, 3107-3114),</li> <li>• PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) co najmniej PR 67%, VGPR 25% (Palumbo Ann Oncol, 2008, 19, 1160-1168),</li> <li>• Lenalidomid+deksametazon 61% PR+CR (Dimopoulos, Leukemia 2009, 23, 2147-2152),</li> <li>• Lenalidomid, bortezomib, deksametazon 64% PR + 28% nCR/VGPR/CR (Richardson, Hematologica 2011, 96 (suppl1), 105)”.</li> </ul>

#### 2.5.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 14. Interwencje rekomendowane w polskich zaleceniach klinicznych, z którą można porównać przedmiotową technologię wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Stanowisko eksperckie
	W drugiej linii leczenia w Polsce zależnie od skuteczności i toksyczności leczenia pierwszej linii (zwykle CTD: cyklofosfamid-talidomid-deksametazon) stosuje się wysokodawkowany melfalan i przeszczepienie, lenalidomid + deksametazon lub bortezomib w skojarzeniach. U starszych chorych (tu pierwsza linia to albo CTD albo MPT: niskodawkowany melfalan, talidomid i prednizon) obecnie też stosuje się bortezomib w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem a w razie neurotoksyczności talidomidu lenalidomid z deksametazonem w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
	wskazano zalecenia PGSz 2012 (aktualizacja marzec 2013 r.)
	wskazano zalecenia PGSz 2012

#### 2.5.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Poniżej podano informacje dotyczące alternatywnych technologii medycznych ocenionych w AOTM.

Tabela 15. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Lek	Wskazanie	Nr i data dokumentu	Treść	Uzasadnienie/dodatkowe warunki
Bortezom b (Velcade®)	Szpiczak mnogi	Stanowisko RK nr 57/17/2010 z dnia 30.08.2010 r.	<b>RK nie uznaje za zasadne usunięcia ani zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego</b> „Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego Velcade® (bortezomib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lek skuteczny, poprawiający przeżycie chorych na szpiczaka mnogiego,</li> <li>• koszty leczenia bortezomibem są zbyt wysokie w porównaniu do jego efektywności klinicznej, zaleca się ich istotne zmniejszenie w dowolnym mechanizmie, np. porozumienia cenowego.</li> </ul>
		Rekomendacja nr 30/2010 z dnia 30.08.2010 r.	<b>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej</b> „leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bortezomib określany jako nowa wartość w leczeniu, dająca chorym szansę uzyskania całkowitej remisji na poziomie 15%, która w zasadzie nie istnieje w przypadku terapii konwencjonalnych,</li> <li>• istotnie większe prawdopodobieństwo</li> </ul>

Lek	Wskazanie	Nr i data dokumentu	Treść	Uzasadnienie/dodatkowe warunki
			leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego Velcade® (bortezomib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ	<p>rezygnacji z leczenia pacjentów bortezomibem w wyniku wystąpienia działań niepożądanych,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>statystycznie znamienne poprawa jakości życia pacjentów leczonych bortezomibem.</li> </ul>
Bendamustyna (Levact®)	Szpiczak mnogi	Stanowisko RP nr 98/2012 z dnia 29.10.2012 r.	<b>RP uważa za niezasadne usunięcie świadczenia</b> „Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie postulujemy, by bendamustyna znalazła się w katalogu leków cytostatycznych finansowanych w całości ze środków publicznych. Do czasu wprowadzenia zmiany lek ten powinien być finansowany na dotychczasowych zasadach	<ul style="list-style-type: none"> <li>bendamustyna jest skutecznym lekiem w terapii szpiczaka plazmocytowego i jest dobrze tolerowana. <ul style="list-style-type: none"> <li>nie kwestionowano kosztu leku.</li> </ul> </li> </ul>
		Rekomendacja nr 88/2012 z dnia 29.10.2012 r.	<b>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej:</b> podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.	<ul style="list-style-type: none"> <li>bendamustyna jest lekiem długo stosowanym i ma dobrze poznany, akceptowalny profil bezpieczeństwa.</li> <li>terapia bendamustyną pozwala uzyskać statystycznie istotny dłuższy czas do niepowodzenia leczenia (o 4 miesiące) oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji o 7 miesięcy,</li> <li>wskazano za zasadne umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, sugerując, że do tego czasu przedmiotowy lek powinien być finansowany na dotychczasowych zasadach.</li> </ul>

### 3. Opinie ekspertów

Tabela 16. Kluczowe argumenty, przemawiające za i przeciw finansowaniu przedmiotowej technologii ze środków publicznych wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka	
	argumenty „za”	argumenty „przeciw”
██████████	„Lenalidomid w wielu krajach stał się jednym z podstawowych leków w szpiczaku plazmocytowym, lekiem o niekwestionowanej skuteczności oraz o takim profilu toksyczności, który czyni go komplementarnym do innych leków wykorzystywanych w leczeniu szpiczaka. Te inne leki (talidomid, bortezomib) są neurotoksyczne, a lenalidomid nie jest.”	„Nie znam takich powodów.”
██████████	„Lenalidomid jest jednym z podstawowych w chwili obecnej leków stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytomowego. Jest on szczególnie cenny gdy wystąpią objawy niepożądane w postaci polineuropatii po wcześniejszym stosowaniu talidomidu i bortezomiu. Jest to poza tym lek doustny a więc wygodny dla pacjenta do stosowania ambulatoryjnego.”	Nie podano.
██████████	„Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem istotnie zwiększa medianę czasu do progresji (TTP) (13,4 mies. vs 4,6 mies.) $p < 0,01$ oraz medianę przeżycia bez progresji (PFS) (11 mies. Vs 4,6 mies.) $p < 0,001$ .” [Dimopoulos 2009]	„brak danych”

#### 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tabela 17. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące produktu Revlimid® stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano co najmniej jeden schemat leczenia [opracowanie własne].

Rodzaj rekomendacji	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Kliniczne	Polska	PGSz, 2012	+			Nawrotowy/oporny szpiczak mnogi, w tym z indolentną (przewlekłą) jego postacią.
		PUO, 2009	+			Nawrotowy/oporny szpiczak mnogi.
	Świat	IMWG, 2009	+			Nawrotowy/oporny szpiczak mnogi.
	Europa	EMN, 2011	+			Po $\geq 1$ schemacie leczenia szpiczaka mnogiego.
		ESMO, 2010	+			W II linii leczenia szpiczaka mnogiego.
	Francja	Prescrire, 2009			+	Częstsze hematologiczne działania niepożądane niż po talidomidzie, brak wyższości w skuteczności vs talidomidu lub bortezomibu.
	Wielka Brytania	GMMMG, 2008	+			Po $\geq 2$ schematach leczenia szpiczaka mnogiego.
	USA	NCCN 2013	+			Nawrotowy/oporny szpiczak mnogi.
	Kanada	CCO, 2012	+			Po $\geq 1$ schemacie leczenia szpiczaka mnogiego.
	Australia	Australian Prescriber, 2009	+			Nawrotowy/oporny szpiczak mnogi.
MSAG, 2012		+			Wcześniej leczony szpiczak mnogi.	
Finansowe	Australia	PBAC, 2008	+			Nawrotowy/oporny szpiczak mnogi, brak odpowiedzi/nietolerancja na talidomid.
	Wielka Brytania	ELMMB, 2013	+			-
		NICE 2010			+	Po $\geq 2$ schematach leczenia szpiczaka mnogiego, koszt leku w terapii > 26 cykli będzie pokrywał producent.
	Szkocja	SMC, 2010			+	Po $\geq 2$ schematach leczenia szpiczaka mnogiego.

##### 4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 18. Rekomendacje kliniczne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz), 2012	Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego na rok 2012.	Zalecenia ekspertów na podstawie danych z literatury.	LEN+DEX jest rekomendowany jako terapia pacjentów z nawrotem choroby lub opornych na dotychczasowe leczenie, szczególnie w przebiegu indolentnym (przewlekłym).
Polska Unia Onkologii (PUO), 2009	Szpiczak plazmocytozowy i inne dyskracje plazmocytozowe.	Nie opisano.	LEN+DEX jest rekomendowany jako jedna z opcji leczenia pacjentów z nawrotem choroby lub opornych na dotychczasowe leczenie.
International Myeloma Working Group (IMWG), Świat, 2009	Wytyczne IMWG w sprawie leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii wysoko dawkowej w połączeniu z przeszczepieniem komórek macierzystych	Wytyczną wydano na podstawie metaanalizy RCT (poziom Ia) co najmniej jednego RCT dobrej jakości (stopień A).	LEN+DEX jest rekomendowany jako standardowa terapia w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim.
European Myeloma	Strategie leczenia szpiczaka	Zalecenie wydane na	LEN+DEX jest zalecany jako jedna z opcji



Network (EMN), 2011	mnożego oparte o substancje nowej klasy w 2011 roku: podejście europejskie.	podstawie wyników III fazy RCT.	zarówno w przypadku, gdy w I linii podawano substancje nowej klasy (talidomid, LEN, bortezomib), jak również gdy terapia ich nie uwzględniała.
European Society for Medical Oncology (ESMO), 2010	Szpiczak mnogi: Praktyczne wytyczne kliniczne ESMO dotyczące diagnozy, leczenia i kontynuacji opieki.	Wytyczna opracowana na podstawie praktyki klinicznej ekspertów oraz konsensusu uzyskanego przez członków ESMO.	LEN+DEX jest rekomendowany jako jedna z opcji leczenia w II linii. Wykazano nadrzędność tej kombinacji leków w stosunku do monoterapii DEX. Substancje nowej klasy w leczeniu szpiczaka mnogiego znacznie poprawiły przeżycie całkowite.
Prescrire (Francja), 2009	Leczenie szpiczaka mnogiego.	Wytyczna wydana zgodnie ze standardami metodologicznymi Prescrire na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych.	Nie zaleca się stosowania schematów opartych na LEN w leczeniu pacjentów, u których uprzednio stosowano co najmniej jeden schemat leczenia. Nie potwierdzono przeważającej skuteczności LEN nad talidomidem lub bortezomibem. Tak jak talidomid, LEN jest teratogenem oraz powoduje zakrzepicę żylną. Nie wydaje się, żeby zwiększał ryzyko neuropatii obwodowej, lecz powoduje więcej zaburzeń hematologicznych niż talidomid.
Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMG), Wielka Brytania, 2008	Lenalidomid w szpiczaku mnogim; Wytyczne kliniczne GMMMG, październik 2008	Zalecenie wydane na podstawie dostępnych danych naukowych.	LEN+DEX jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w przedmiotowym wskazaniu z zastrzeżeniem rozpoczęcia terapii po co najmniej dwóch wcześniejszych schematach leczenia (w III linii lub kolejnych).
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA, 2013	Wytyczne NCCN wersja 1.2013. Szpiczak mnogi.	Wytyczna wydana na podstawie dowodów naukowych o wysokim poziomie zaufania oraz jednorodnym stanowisku rady NCCN (kategoria 1)	LEN+DEX jest rekomendowany jako opcja w terapii ratunkowej nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka mnogiego.
Cancer Care Ontario (CCO), Kanada, 2012	Lenalidomid w leczeniu szpiczaka mnogiego.	Wytyczna wydana na podstawie metaanalizy dwóch badań naukowych.	LEN+DEX jest rekomendowany jako opcja leczenia dla pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy poddani byli wcześniej co najmniej jednemu schematowi leczenia. Nie zaleca się podawania LEN w monoterapii ani w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi w tym wskazaniu.
Medical Scientific Advisory Group (MSAG), Australia, 2012	Praktyczne wytyczne kliniczne – szpiczak mnogi.	Zalecenia wydane na podstawie metaanalizy RCT.	LEN+DEX jest rekomendowany jako jedna z opcji terapeutycznych wcześniej leczonego szpiczaka mnogiego. Wspomniano 3 RCT, z których można wywnioskować potencjalnie zwiększone prawdopodobieństwo nawrotów nowotworu w wyniku podawania LEN, jednak zmiana dotychczasowego schematu leczenia byłaby przedwczesna przy opieraniu się na dostępnych danych.
Australian Prescriber, Australia, 2009	Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego.	Nie opisano.	LEN+DEX jest rekomendowany w przedmiotowym wskazaniu. W porównaniu do DEX w monoterapii powoduje lepszą odpowiedź na leczenie oraz wydłuża czas przeżycia dorosłych pacjentów z nawrotem (60% vs 24%). LEN okazuje się często skuteczny nawet, gdy występuje oporność na talidomid.

LEN+DEX – lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, DEX – deksametazon, LEN – lenalidomid.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 11 wytycznych klinicznych dotyczących wnioskowanego leku (dwie: polskie, europejskie, australijskie oraz jedną: międzynarodową, amerykańską, brytyjską, kanadyjską i francuską). 10 z nich zaleca lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jako opcję terapeutyczną w przedmiotowym wskazaniu. Kanadyjska organizacja CCO podkreśliła, że oceniana terapia skojarzona daje najlepsze efekty, dlatego lenalidomid nie powinien być podawany w monoterapii ani z innymi lekami. Australijska MSAG zauważyła, że 3 przeprowadzone badania kliniczne wskazują na możliwość występowania u pacjentów przyjmujących lenalidomid częstszych nawrotów nowotworów. Nie są to jednak na tyle wiarygodne dane, aby zmieniać dotychczasowy schemat leczenia. Jedynie francuskie Prescrire negatywnie odniosło się do przedmiotowej technologii medycznej, ponieważ nie udowodniono jej wyższości względem talidomidu czy bortezomibu, przy podobnym profilu bezpieczeństwa.

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Tabela 19. Rekomendacje refundacyjne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB), Wielka Brytania, 2013	Lenalidomid (Revlimid®) kapsułki 5 mg, 10 mg, 15 mg i 25 mg	Rekomendowany wyłącznie jako lek stosowany w schemacie II linii leczenia. Lek ten nie powinien być zalecany przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (czerwone światło wg klasyfikacji ELMMB). <u>Uzasadnienie:</u> brak.
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania, 2010	Lenalidomid w leczeniu szpiczaka mnogiego u osób, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.	LEN+DEX jest rekomendowany zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem w leczeniu pacjentów, którzy byli poddani co najmniej dwóm wcześniejszym schematom leczenia, pod warunkiem, że: koszt leku (wyłączając koszty pośrednie) podawanego pacjentom w terapii dłużej niż 26 cykli (ok. 2 lat) będzie pokrywany przez producenta Osoby aktualnie otrzymujące terapię LEN, które nie były wcześniej poddane więcej niż dwóm schematom leczenia mają prawo do kontynuowania rozpoczętej terapii, dopóki nie uzna się, że leczenie należy zakończyć.
Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja, 2010	Ponowne rozpatrzenie wniosku: Lenalidomid (Revlimid®) kapsułki 5 mg, 10 mg, 15 mg oraz 25 mg	LEN+DEX rekomendowany jest jako opcja w terapii szpiczaka mnogiego tylko jako III bądź dalsza linia leczenia (pacjent musi być wcześniej poddany co najmniej dwóm schematom leczenia). <u>Uzasadnienie:</u> LEN+DEX znacznie wydłuża czas do progresji choroby porównaniu do monoterapii DEX w leczeniu szpiczaka mnogiego u pacjentów, u których stosowana była co najmniej jedna wcześniejsza terapia. Z obliczeń wnioskodawcy wynika, że inkrementalny koszt jednego QALY wynosi £ 34,286. Mimo, że uznano, iż realne ceny będą wyższe od danych z obliczeń, korzyści wynikające z wydłużonego przeżycia pozostały nadrzędne.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2008	Ponowne rozpatrzenie wniosku: Lenalidomid (Revlimid®) kapsułki 5 mg, 10 mg, 15 mg oraz 25 mg	Po ponownym rozpatrzeniu wniosku (pierwszy złożony w marcu 2008 r.) LEN+DEX jest rekomendowany do włączenia na listę leków refundowanych w leczeniu pacjentów z nawrotową/oporną postacią szpiczaka mnogiego, którzy nie reagują na terapię talidomidem lub u których występuje ciężka nietolerancja na talidomid. <u>Uzasadnienie:</u> podstawą wydania pozytywnej rekomendacji była minimalizacja kosztów LEN+DEX w odniesieniu do terapii opartej na jednakowo skutecznych dawkach bortezomibu przedstawionych we wniosku. Komisja zaakceptowała wniosek o braku niższości LEN+DEX w zakresie efektywności klinicznej w porównaniu do bortezomibu, na podstawie pośredniego porównania. Na jego podstawie czas przeżycia jest dłuższy w przypadku LEN+DEX, jednak pozostają wątpliwości związane z charakterem porównań pośrednich (różnice w metodologii badań).

LEN+DEX – lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, LEN – lenalidomid, QALY – liczba zyskanych lat skorygowanych jakością.

Odnaleziono 4 rekomendacje zalecające finansowanie ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w przedmiotowym wskazaniu (australijską, szkocką i 2 brytyjskie). Australijski PBAC rozpatrując po raz kolejny wniosek o objęcie refundacją (poprzedni z marca 2008 r.) po uaktualnieniu danych zalecił finansowanie leku w ocenianym wskazaniu, lecz tylko po nieudanej terapii talidomidem lub u pacjentów nietolerujących talidomid. Rekomendacje brytyjskie zalecały ocenianą terapię skojarzoną, ale wyłącznie w III lub kolejnych liniach leczenia.

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W związku z faktem, iż NFZ nie przekazał Agencji informacji o średniej cenie lenalidomidu za 1 mg. Poniżej podano dostępne dane z innych źródeł.

Tabela 20. Cena za opakowanie leku Revlimid z dostępnych źródeł.

Nazwa handlowa (substancja czynna)	Dawka [mg]	Wielkość opakowania [kapsułki]	Cena / opakowanie [PLN]*	Cena zbytu netto+VAT / opakowanie [PLN]**
Revlimid (lenalidomid)	25	21	████████	████████
	15	21	████████	██
	10	21	████████	██
	5	21	████████	██

bd – brak danych, \* z BIA podmiotu odpowiedzialnego dla leku Revlimid z 2010 r., \*\* z AE podmiot odpowiedzialny dla leku Velcade z 2012 r.

Aktualnie lenalidomid finansowany jest w terapeutycznym programie lekowym: chemioterapii niestandardowej. Poniżej podano informacje dotyczące refundacji niniejszej substancji czynnej w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD-10.

Tabela 21. Refundacja lenalidomidu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem C90.0 wg ICD-10 w ramach chemioterapii niestandardowej [pisma z dnia 13.02.2013 r., znak: NFZ/CF/DGL/2013/073/0045/W/03742/ALA i NFZ/CF/DGL/2013/073/0059/W/03936/AKW]

Rok	Revlimid (lenalidomid) w rozpoznaniu C90.0.						
	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda	Wartość zgód na finansowanie terapii				Łącznie
			5 mg	10 mg	15 mg	25 mg	
2010	319	37 299 012,01	72 623,20	1 188 036,00	751 975,32	10 464 815,05	12 477 449,57
2011	660	90 336 940,91	738 178,89	2 329 562,20	3 293 776,74	23 866 191,88	30 227 709,71
2012	735	135 355 356,52	1 659 082,04	4 196 741,55	6 391 771,94	32 328 042,79	44 575 638,32

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia oraz z zarejestrowanym wskazaniem produkt leczniczy Revlimid stosowany jest w skojarzeniu z deksametazonem, dla którego informacje dotyczące finansowania podano w poniższej tabeli.

Tabela 22. Dane o finansowaniu deksametazonu [obwieszczenie MZ – 21.12.2012 r.].

Nazwa handlowa (substancja czynna)	Dawka, opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Pabi-Dexamethason (deksametazon)*	0,5 mg, 20 tabl.	3,73	3,60	3,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji**	ryczałt	4,59
	1 mg, 20 tabl.	4,86	7,20	7,20			3,20

\*grupa limitowa: 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glukokortykoidy do podawania doustnego \*\*choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami. Pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu [ChPL Pabi-Dexamethason], zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją to: premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych; przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w związku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi); postępowanie wspomagające u chorych z objawowymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory.

**Tabela 23. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w rozpoznaniu C.90.0 – szpiczak mnogi [obwieszczenie MZ – 21.12.2012 r.].**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: program lekowy</b>										
Bortezomib	Velcade, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909990000890	1054.0, Bortezomib	4 298,40	4 556,30	4 556,27	Leczenie szpiczaka plazmatycznego komórkowego (plazmocytoowego) (ICD-10 C90)*	Bezpłatny	0,00
	Velcade, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg		5909990646968		1 228,10	1 301,79	1 301,79			
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: katalog chemioterapii</b>										
Bleomycyna	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fio kę	1 fio ka a 10 ml	5909990946983	1101.0, Busulfanum	97,20	103,03	103,03	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
Karboplatyna	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,68	24,04	24,04	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 15 ml	5909990450022		58,32	61,82	61,82			
	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol. a 45 ml	5909990450039		168,48	178,59	178,59			
	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol. a 60 ml	5909990662753		194,40	206,06	206,06			
	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990662760		270,00	286,20	286,20			
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990787371		172,80	183,17	183,17			
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990787388		19,44	20,61	20,61			
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990787395		43,20	45,79	45,79			
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 60 ml	5909990787401		216,00	228,96	228,96			

	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwan, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990477418		24,84	26,33	26,33			
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwan, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990477425		41,91	44,42	44,42			
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwan, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990477432		102,29	108,43	108,43			
Cisplatyna	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	9,57	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990180820		21,60	22,90	22,90			
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 110 ml	5909990180837		37,80	40,07	40,07			
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990722600		8,64	9,16	9,16			
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990722631		34,56	36,63	36,63			
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990722648		67,50	71,55	71,55			
Cyklofosamid	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophospha midum p.o.	72,52	76,87	76,87	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophospha midum inj.	14,58	15,45	15,45			
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019		54,96	58,26	58,26			
Cytarabina	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,65	44,65	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990181223		84,24	89,29	89,29			
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990624935		168,48	178,59	178,59			
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol. a 5 ml	5909990640188		8,42	8,93	8,93			
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715		11,03	11,69	11,69			

	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515		42,12	44,65	44,65			
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614		84,24	89,29	89,29			
Dakarbazyna	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	208,53	208,53	C90.0 szpiczak mnogi	Bezplatny	0,00
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg		5909990467020		310,07	328,67	328,67			
Dokсорubicyna	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16	C90.0 szpiczak mnogi	Bezplatny	0,00
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990471027		36,72	38,92	38,92			
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612		10,93	11,59	9,16			
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711		36,72	38,92	38,92			
	BIORUBINA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129515		8,96	9,50	9,16			
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909990842216		37,80	40,07	40,07			
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517		8,96	9,50	9,16			
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991128524		34,56	36,63	36,63			
	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011		9,01	9,55	9,55			
	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028		43,20	45,79	45,79			
	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837		86,40	91,58	91,58			
	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844		172,80	183,17	183,17			

	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990859405		16,09	17,06	9,16			
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10ml	5909990859443		30,24	32,05	18,32			
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990859474		38,88	41,21	41,21			
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml	5909990859481		103,68	109,90	109,90			
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990859535		138,24	146,53	146,53			
	Xorucin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990838103		24,06	25,50	9,16			
	Xorucin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.	5909990838134		95,25	100,97	45,79			
Doksorubicyna liposomalna pegylowana	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836,00	1 946,16	1 946,16	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
Epirubicyna	BIOEPICYNA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129416	1015.0, Epirubicinum	39,96	42,36	35,95	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	BIOEPICYNA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909991114213		169,56	179,73	179,73			
	BIOEPICYNA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991114312		30,78	32,63	32,63			
	BIOEPICYNA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991114329		141,48	149,97	149,97			
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990661497		43,20	45,79	35,95			
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990661503		64,80	68,69	68,69			
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990661527		97,20	103,03	103,03			
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990661534		189,00	200,34	200,34			
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990661541		378,00	400,68	400,68			
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991104313		41,19	43,66	35,95			

	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991104320		205,95	218,31	179,73			
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909991104337		410,40	435,02	359,46			
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909991104344		810,00	858,60	718,92			
	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990779864		86,40	91,58	91,58			
	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990779871		334,80	354,89	354,89			
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990645275		33,67	35,69	35,69			
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990645299		181,15	192,02	192,02			
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990645305		199,15	211,10	211,10			
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990645312		370,83	393,08	393,08			
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (szklana)	5909990752416		32,40	34,34	34,34			
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml (szklana)	5909990752515		138,24	146,53	146,53			
Etopozyd	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	16,03	11,45	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115		21,60	22,90	22,90			
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214		43,20	45,79	45,79			
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313		86,40	91,58	91,58			
Ifosfamid	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	127,65	127,65	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,62	230,68	230,68			



Interferon alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	5909990861118	1024.1, interferonum alfa	105,84	112,19	112,19	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	5909990861217		211,68	224,38	224,38			
Interferon alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml + 6 zestawów (strzykawka + igła+2 waciki)	5909990004805	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	444,75	444,75	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml +12 zestawów (igła + wacik)	5909990858118		302,10	320,23	320,23			
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zestawów (igła + wacik)	5909990858217		503,49	533,70	533,70			
Melfalan	Alkeran, tabl.powl., 2 mg	25 tabl.	5909990283514	1098.0, Melphalanum	311,04	329,70	329,70	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
Winkrystyna	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,76	27,76	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523		125,71	133,25	133,25			
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413		259,20	274,75	274,75			

\*Leczenie bortezom bem nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim oraz leczenie pacjentów, u których wystąpiła oporność w trakcie zastosowanej terapii szpiczaka mnogiego lub nawrót po skutecznej terapii.



## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

W celu określenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport dostarczony przez podmiot odpowiedzialny: ██████████ et al. Analiza efektywności klinicznej lenalidomidu (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w nawrocie lub progresji, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, Kraków, marzec 2011.

Ponadto w Agencji wykonano wyszukiwania własne w bazach: Pubmed, Embase, Cochrane Library. Wyszukiwanie obejmowało okres do 23.01.2013 r. Zastosowano w nim słowa kluczowe związane z ocenianym lekiem, tj.: „lenalidomide”, „Revlimid” oraz jednostką chorobową, tj.: „multiple myeloma”, „kahler\*/\$”, „myelomatosis”, „plasma cell myeloma”, a w bazach PubMed i Embase także z typem badań: metaanaliza, przegląd systematyczny, badania kliniczne.

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Tabela 25. Metodologia analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny.

Autorzy i rok analizy	Cel opracowania	Data wyszukiwania	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Liczba włączonych dowodów naukowych
██████████ (Instytut Arcana), marzec 2011	Ocena efektywności klinicznej lenalidomidu (Revlimid®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem podawanym w skojarzeniu z placebo u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w nawrocie lub progresji, po niepowodzeniu przynajmniej jednej zastosowanej wcześniej opcji terapeutycznej.	16.02.- 21.02.2011 r. dla badań wtórnych i pierwotnych.	<b>Populacja:</b> pacjenci ze szpiczakiem mnogim w nawrocie lub progresji, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. <b>Interwencja:</b> lenalidomid doustnie w dawce 25 mg/dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Deksametazon doustnie w dawce 40 mg/dobę w dniach 1-4, 9-12, 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez 4 pierwsze cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. <b>Komparator:</b> deksametazon doustnie w dawce 40 mg/dobę w dniach 1-4, 9-12, 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez 4 pierwsze cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. <b>Punkty końcowe:</b> czas do progresji (TTP); czas trwania odpowiedzi (DOR), całkowite przeżycie (OS); odpowiedź na leczenie (w tym: odpowiedź całkowita, prawie całkowita, częściowa), stabilizacja choroby, progresja choroby, zgony, bezpieczeństwo. <b>Rodzaj badań:</b> <i>head-to-head</i> typu randomizowane badanie kliniczne (RCT).	Główna analiza efektywności klinicznej: • 2 RCT: MM 010 (Dimopoulos 2007), MM 009 (Weber 2007).  Dodatkowa analiza efektywności klinicznej: • 3 publikacje: San-Miguel 2010, Dimopoulos 2010, Zangari 2010  Dodatkowa analiza bezpieczeństwa: • 4 badania obserwacyjne (Klein 2009, Chen 2009, Blau 2010, NCT 00179647), • 2 opracowania wtórne (Carrier 2011, Palumbo 2008), • 4 abstrakty (Ceglarek 2010, Zambello 2010, Yong 2010, Calvo 2010), • 2 opisy przypadków (Ludwig 2010, Ozaki 2011).

Tabela 26. Metodologia badań włączonych do analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny [wg AKL podmiotu odpowiedzialnego].

Badanie	Kryteria włączenia/wyłączenia	Porównywane interwencje	Populacja - liczebność	Okres obserwacji	Oceniene punktu końcowe
<b>Weber 2007 (MM 009)</b> Badanie międzynarodowe (USA, Kanada), wieloośrodkowe (52 ośrodków), randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie, III fazy. <u>Sponsor:</u> Celgene.	<b>Kryteria włączenia:</b> • Wiek $\geq 18$ r. ż., • Progresja MM po zastosowaniu wcześniej $\geq 1$ schematu leczenia, • Stopień sprawności wg ECOG $\leq 2$ , • Poziom AspAT lub ALAT w osoczu $\leq 3x$ GGN, • Stężenie bilirubiny w osoczu $\leq 2x$ GGN, • Poziom kreatyniny w osoczu $< 221 \mu\text{mol/L}$ , • Absolutna liczba neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$ , • Liczba płytek krwi $> 75\ 000/\text{mm}^3$ dla pacjentów z mniej niż 50% komórek plazmatycznych w szpiku kostnym oraz $> 30\ 000/\text{mm}^3$ dla pacjentów z $\geq 50\%$ plazmacytów w szpiku kostnym, • Kobiety w wieku reprodukcyjnym, z negatywnym wynikiem testu ciążowego, zgodą na	<b>LEN</b> (25 mg/dobę) <sup>1</sup> + <b>DEX</b> (40 mg/dobę) <sup>2</sup> <b>vs</b> <b>PLC<sup>3</sup> + DEX</b> (40 mg/dobę) <sup>2</sup>	N= 353  n=177 (LEN+DEX)  n=176 (PLC+DEX)  Mediana wieku: 64 lata [36-86] vs 62 lata [37-85]	IX 2003- IX 2004  Mediana LEN+DEX=16,4 miesiąca.	• Czas do progresji choroby, • Przeżycie ogółem, • Czas trwania odpowiedzi na leczenie, • Całkowita odpowiedź na leczenie, • Prawie całkowita odpowiedź na leczenie, • Częściowa

<p><u>Typ:</u> IIA. <u>Skala Jadad:</u> 4/5.</p>	<p>używanie środków antykoncepcyjnych i wykonanie testu ciążyowego podczas 4 tygodni od ukończenia badania. <u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresa choroby w czasie wcześniejszego leczenia wysokimi dawkami DEX (całkowita miesięczna dawka &gt; 200 mg) – tzw. pacjenci oporni na leczenie DEX</li> </ul>				<p>odpowiedź na leczenie.</p>
<p><b>Dimopoulos 2007 (MM 010)</b> Badanie międzynarodowe (Europa, Australia i Izrael), wieloośrodkowe (50 ośrodków), randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie, III fazy. <u>Sponsor:</u> Celgene. <u>Typ:</u> IIA. <u>Skala Jadad:</u> 3/5.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> r. z.,</li> <li>• Progresa MM po zastosowaniu wcześniej <math>\geq 1</math> schematu leczenia,</li> <li>• Stopień sprawności wg ECOG <math>\leq 2</math>,</li> <li>• Poziom AspAT lub ALAT w osoczu <math>\leq 3x</math> GGN,</li> <li>• Stężenie bilirubiny w osoczu <math>\leq 2x</math> GGN,</li> <li>• Poziom kreatyniny w osoczu &lt; 221 <math>\mu\text{mol/L}</math>,</li> <li>• Absolutna liczba neutrofilii <math>\geq 1000/\text{mm}^3</math>,</li> <li>• Liczba płytek krwi &gt; 75 000/<math>\text{mm}^3</math> dla pacjentów z mniej niż 50% komórek plazmatycznych w szpiku kostnym oraz &gt; 30 000/<math>\text{mm}^3</math> dla pacjentów <math>\geq 50\%</math> plazmocytów w szpiku kostnym,</li> <li>• Kobiety w wieku reprodukcyjnym, z negatywnym wynikiem testu ciążyowego, zgodą na używanie środków antykoncepcyjnych oraz wykonanie testu ciążyowego podczas 4 tygodni od ukończenia badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresa choroby w czasie wcześniejszego leczenia wysokimi dawkami DEX (całkowita miesięczna dawka &gt; 200 mg) – tzw. pacjenci oporni na leczenie DEX,</li> <li>• Nadwrażliwość lub działania niepożądane związane z zastosowanym wcześniej leczeniem talidomidem lub DEX.</li> </ul>	<p><b>LEN</b> (25 mg/dobę<sup>1</sup>) + <b>DEX</b> (40mg/dobę<sup>2</sup>) <b>vs</b> <b>PLC<sup>3</sup> + DEX</b> (40 mg/dobę)<sup>2</sup></p>	<p>N=351 n=176 (LEN+DEX) n=175 (PLC+DEX)  Mediana wieku: 63 lata [33-84] vs 57 lat [40-82].</p>	<p>II 2003- IV 2004  Mediana LEN+DEX= 17,6 miesiąca.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas do progresji choroby,</li> <li>• Przeżycie ogółem,</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• Całkowita odpowiedź na leczenie,</li> <li>• Prawie całkowita odpowiedź na leczenie,</li> <li>• Częściowa odpowiedź na leczenie.</li> </ul>

<sup>1</sup>podawany w dniach 1-21 w każdym 28-dniowym cyklu; <sup>2</sup>podawany doustnie w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez 4 pierwsze cykle leczenia, następnie 40 mg/dobę w dniach 1-4 co 28 dni; <sup>3</sup>podawane doustnie w dniach 1-21 w każdym 28-dniowym cyklu; DEX – deksametazon; LEN – lenalidomid; PLC – placebo, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; MM – szpiczak mnogim, GGN – górna granica normy, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, AIAT – aminotransferaza alaninowa.

Obydwa ww. badania są badaniami etapowymi (*interim analysis*), których mediana okresów obserwacji wyniosła: 16,4 (MM 010) oraz 17,6 (MM 009) miesiąca. Dodatkowo w analizie efektywności klinicznej (AKL) podmiotu odpowiedzialnego przedstawiono skumulowane dane (odsłepione) z powyższych badań dla przeżycia całkowitego po medianie okresu obserwacji 48 miesięcy (Dimopoulos 2009).

W AKL podmiotu odpowiedzialnego w dodatkowej analizie efektywności klinicznej uwzględniono 3 badania retrospektywne dotyczące subpopulacji pacjentów wydzielonych z badań MM 010 i MM 009, tj.:

- **Dimopoulos 2010**, w którym oceniono leczenie LEN+DEX u 341 pacjentów podzielonych na 3 grupy: z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 mg/DI, 5% chorych), z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny: 30-60 ml/min, 24% chorych) i z brakiem lub lekką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $\geq 60$  ml/min, 71% chorych). Pacjenci z niewydolnością nerek byli starsi, przeważnie płci żeńskiej, z wyższym stężeniem  $\beta_2$ -mikroglobuliny w osoczu w porównaniu z pacjentami bez niewydolności nerek ( $p < 0,05$ ). Pomiędzy opisywanymi grupami nie zaobserwowano innych różnic.
- **San Miguel 2010**, w którym oceniono 219 pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie, aby ustalić, czy kontynuacja leczenia LEN+DEX (n=174) w porównaniu do jego zaprzestania (n=38) (z powodu działań niepożądanych, wycofania zgody lub innych względów, z wyjątkiem progresji choroby) wpływa na poprawę przeżycia chorych. Charakterystyki wyjściowe obydwu porównywanych grup były do siebie zbliżone pod względem większości analizowanych parametrów (tj.: płci, czasu od rozpoznania choroby, zmian w kościach, stanu sprawności, liczby i rodzaju wcześniejszych terapii, czasu trwania leczenia oraz średniej dawki lenalidomidu). Nieznaczne różnice zauważono u pacjentów kontynuujących leczenie, gdyż charakteryzowali się znamienne niższym wiekiem: 62 vs. 69 lat przy  $p < 0,0001$ , niższym poziomem  $\beta_2$ -mikroglobuliny przy  $p < 0,01$  oraz niższym stopniem zaawansowania choroby. Za datę odcięcia danych celem przeprowadzenia powyższej analizy statystycznej uznano grudzień 2008 r.
- **Zangari 2010**, w którym analizowano wpływ incydentów zakrzepowo-zatorowych (VTE) na skrócenie czasu całkowitego przeżycia i czasu do wystąpienia progresji choroby. Wśród 353 pacjentów uczestniczących w badaniu, leczonych LEN+DEX tylko u 60 odnotowano VTE (17%). Stopień

zaawansowania choroby, liczba zastosowanych terapii oraz istotne parametry biochemiczne były zbliżone w obu porównywanych grupach (VTE vs. brak VTE). Jediną istotną statystycznie różnicą była średnia wieku, która wynosiła 67 lat w grupie z VTE i – 63 lata w grupie bez VTE.

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa AKL podmiotu odpowiedzialnego włączono m.in.: 2 opracowania wtórne oraz 4 badania obserwacyjne:

- **Carrier 2011** – przegląd systematyczny (bazy: Medline, Embase, Ovid Health Star w okresie do I.2010 r.) z metaanalizą dotyczącą oceny częstości wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali terapię talidomidem (61 badań) lub lenalidomidem (10 badań, w tym Weber 2007, Dimopoulos 2007). Oceniana populacja obejmowała zarówno pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, jak i już leczonym.
- **Palumbo 2008** – opracowanie wtórne podsumowujące dostępne dowody i zalecenia strategii postępowania profilaktycznego względem ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z przyjmowaniem talidomidu lub lenalidomidu przez pacjentów ze szpiczakiem mnogim.
- **Klein 2009** – badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej i randomizacji, obejmujące 45 pacjentów leczonych lenalidomidem (25 mg/dobę przez 21 dni każdego 28-dniowego cyklu) w skojarzeniu z deksametazonem (40 mg/dobę w 1-4, 9-12 oraz 17-20 dniach cyklu, możliwość redukcji do 20 mg w trakcie leczenia ze względu na poważne infekcje) z powodu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego. Chorzy otrzymywali wcześniej: chemioterapię wysoko dawkową lub mieli przeszczep komórek macierzystych (82,2%), bortezomib (64,4%), talidomid (26,7%). Pacjenci dostali łącznie 192 cykle terapii LEN+DEX (mediana liczby cykli wyniosła 3 na pacjenta, a mediana całkowitej dawki DEX: 240 mg/cykl). Wszystkich chorych objęto profilaktyką żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (heparyny drobnocząsteczkowe).
- **Chen 2009** – badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej i randomizacji, przeprowadzone na grupie 1 438 pacjentów leczonych lenalidomidem (25 mg/dobę przez 21 dni każdego 28-dniowego cyklu, dawkę zredukowano w zależności od potrzeb – mediana dawki: 18,8 mg/dobę) w skojarzeniu z deksametazonem (40 mg/dobę w 1-4, 9-12 oraz 17-20 dniach cyklu, od 5 cyklu ograniczono liczbę dni, w których podawano DEX do pierwszych 4) z powodu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego. Wcześniejsze leczenie obejmowało: związki alkilujące (58,8%), antracykliny (39,4%), chemioterapię wysoko dawkową/przeszczep komórek macierzystych (52,7%), bortezomib (57,3%), alkaloid *Vinca* (38,1%), talidomid (76,1%), inne (60,2%), brak danych (1,2%). Okres obserwacji wyniósł mediana 15,4 tygodnia (zakres: 0,1; 49,1).
- **NCT 00179647** – wieloośrodkowe, badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej i randomizacji, typu *open-label*, obejmujące 1 913 pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali lenalidomid w monoterapii od 5 do 25 mg/dobę w dniach 1-21 w 28-dniowych cyklach, (dawkę można było modyfikować ze względu na występowanie działań niepożądanych) lub w skojarzeniu z deksametazonem (20-40 mg/dobę). Okres obserwacji wyniósł mediana 18,3 tygodnia.
- **Blau 2010** – w niniejszym raporcie nie opisano metodyki oraz wyników tego badania, ponieważ dostępne jest ono w postaci abstraktu konferencyjnego (niekompletność danych).

W niniejszym raporcie nie opisano wyników z badań Blau 2010, Celglarek 2010, Zambello 2010, Yong 2010, Calvo 2010 (abstrakty) oraz Ludwig 2010, Ozaki 2011 (opisy przypadków), które włączono do AKL podmiotu odpowiedzialnego.

W wyniku własnego wyszukiwania przeprowadzonego w AOTM odnaleziono 2 opracowania wtórne, 1 badanie obserwacyjne, 5 analizy retrospekcyjne, które uwzględniono w przedmiotowym raporcie w części dotyczącej bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji, tj.:

- **Zamagni 2011** – przegląd dowodów naukowych związanych z występowaniem choroby żyłno-zakrzepowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych talidomidem, lenalidomidem lub bortezomibem. W niniejszym raporcie przedstawiono informacje tylko dla ocenianej interwencji.
- **Wang 2011** – w przedmiotowym raporcie nie opisano metodyki oraz wyników tego przeglądu systematycznego, ponieważ dostępny jest on w języku chińskim (z anglojęzycznego abstraktu wynikało, że włączono do niego 2 badania: MM 009 i MM 010).
- **Alegre 2012 (MM-018, NCT00420849)** – narodowe (Hiszpania), wieloośrodkowe, badanie jednoramienne typu *open-label*, do którego włączono 63 dorosłych pacjentów z progresją choroby po co najmniej 2 schematach terapii przeciwszpiczakowej. Wcześniejsze leczenie obejmowało: bortezomib (ok. 60% pacjentów), a także talidomid, środki alkilujące, antracykliny, wysokie dawki chemioterapii, przeszczep komórek szpiczakowych. Chorzy otrzymywali lenalidomid w dawce 25 mg/dobę w dniach:

1-21 w każdym 28 dniowym cyklu w skojarzeniu z deksametazonem w dawce 40 mg/dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 przez 1-4 cykl, potem w dniach 1-4 lub 1,8, 15 i 22 w kolejnych cyklach. Mediana okresu obserwacji wyniosła 13,4 miesiąca (zakres: 0,5; 28,6).

- **Oehrlein 2012** – narodowe (Niemcy), wieloośrodkowe (4 ośrodki) badanie retrospektywne, obejmujące 26 pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim z zaburzeniami czynności nerek. Dawkę lenalidomidu modyfikowano w zależności od klirensu kreatyniny (25 mg n=11, 20 mg n=2, 10/15 mg n=13 w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu). Dawkę deksametazonu ustalano w poszczególnych ośrodkach przez badaczy. 1 pacjent otrzymywał lenalidomid w monoterapii, a 5 w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi, w tym cyklofosfamidem. Pacjenci otrzymywali wcześniej  $\geq$  mediana 2 terapię, m.in.: wysokie dawki melfalanu, przeszczepienie komórek macierzystych (46,2%), bortezomib (73,1%), talidomid (26,9%), a 1 chory – lenalidomid.
- **Touzeau 2012** – badanie retrospektywne z 1 ośrodka (Francja), do którego włączono 45 pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim w wieku  $> 75$  lat. Mediana wcześniejszych linii terapii wyniosła 2, a wszyscy pacjenci otrzymywali środki alkilujące jako I linię. 78% chorych leczonych było wcześniej talidomidem (głównie w skojarzeniu z MP), a ponad 1/3 osób – bortezomib. Zaburzenia nerek miała 1/4 pacjentów, a 1/5 – stopień sprawności  $> 2$  wg ECOG. Mediana wstępnej dawki lenalidomidu wyniosła 15 mg/dobę (zakres: 10-25 mg/dobę), a deksametazonu – 20 mg/dobę (zakres: 10-20 mg/dobę). Mediana liczby cykli terapii LEN+DEX wyniosła 6 (zakres: 1-45 cykli).
- **Alegre 2011** – narodowe (Hiszpania), wieloośrodkowe (19 ośrodków), przekrojowe badanie retrospektywne, do którego włączono 111 pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim. Mediana wcześniejszych linii terapii wyniosła 3 (zakres: 1-8), w tym 90,1% otrzymywało schematy oparte na bortezomibie, a 35,1% miało przed nawrotem przeszczepienie komórek macierzystych. 80,2 % osób przyjmowało lenalidomid w dawce 25 mg/dobę w dniach 1-21 28-dniowych cykli. Pozostali otrzymywali lek w zredukowanej dawce bądź częstotliwości (10 lub 15 mg/dobę przez 21 dni). 89% pacjentów przyjmowało leczenie skojarzone LEN+DEX. Terapia LEN trwała mediana 4,9 miesiąca (zakres: 1-18).
- **Klein 2011** – badanie retrospektywne z 1 ośrodka (Niemcy), do którego włączono 167 pacjentów z nawrotowym bądź opornym na leczenie szpiczakiem mnogim z uszkodzeniami nerek. Chorym podawano lenalidomid w dawce 25 mg/dobę w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu i deksametazon w dawce 40 mg/dobę w każdym cyklu (u części pacjentów zredukowano dawkę do 20 mg/dobę). 20 pacjentów miało wcześniej przeszczep komórek macierzystych i otrzymywało terapię immunosupresyjną.
- **Schwamborn 2011** – badanie retrospektywne z 1 ośrodka (Niemcy), do którego włączono 10 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Lenalidomid podawano w dawce 5-15 mg przez 21 dni w czasie 28 dniowego cyklu w skojarzeniu z deksametazonem – średnia dawka 17,6 mg/dzień w dniach 1-4. 9-12 i 17-20 (dawki zależały od tolerancji i stopnia przeciwwskazań, np. zdarzeń niepożądanych). 2 chorych otrzymywało zredukowaną dawkę lenalidomidu na początku badania, a 8 osób wymagało zmniejszenia dawki podczas terapii. Wszyscy pacjenci otrzymali  $\geq 2$  wcześniejsze schematy leczenia, a 5 chorych  $\geq 3$  schematy (u 7 było to: autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, 7 – talidomid, 8 – idarubicyna, 7 – melfalan i 4 – bortezomib). Średnia (mediana) trwania leczenia wyniosła 15,1 (15) miesięcy.

Tabela 27. Definicja analizowanych punktów końcowych wg badań Weber 2007 oraz Dimopoulos 2007 [AKL podmiotu odpowiedzialnego].

Punkt końcowy	Definicja
Czas do progresji choroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wzrost stężenia białka M (monoklonalnego) w surowicy krwi powyżej 500 mg/dl w ciągu 24 h;</li> <li>• Wzrost stężenia białka M w moczu powyżej 200 mg/dl w ciągu 24 h;</li> <li>• Pojawienie się nowych zmian kostnych lub guzów (<i>plasmocytomas</i>) lub zwiększenie obecnych zmian kostnych;</li> <li>• Wzrost hiperkalcemii <math>&gt; 11,5</math> mg/dl (2,9 mmol/L).</li> </ul>
Przeżycie ogółem	Czas do wystąpienia zgonu.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Czas trwania odpowiedzi wyrażony w miesiącach.
Całkowita odpowiedź na leczenie	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których w oparciu o 2 pomiary (immunofiksacja) stwierdzono całkowity brak białka M (monoklonalnego) w surowicy oraz moczu oraz zmniejszenie o co najmniej 5% nacieku plazmocytów w szpiku kostnym.
Prawie całkowita odpowiedź na leczenie	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których w oparciu o 2 pomiary (immunofiksacja) stwierdzono całkowity brak białka M (monoklonalnego) w surowicy oraz moczu.
Częściowa odpowiedź na	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano co najmniej 50% redukcję stężenia białka M w surowicy i/lub $\geq 90\%$ redukcję stężenia białka M w próbce moczu w oparciu o wyniki 2 badań

leczenie	elektroforetycznych.
----------	----------------------

### 6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

AKL dostarczona przez podmiot odpowiedzialny jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych. Populacja pacjentów włączonych do ww. analizy jest zgodna z populacją zdefiniowaną w ChPL Revlimid. W analizie zawarto dane z wszystkich, dostępnych w momencie wyszukiwania RCT, spełniających przededefiniowane kryteria włączenia do niej.

Zarówno w RCT Weber 2007 (MM 009), jak i Dimopoulos 2007 (MM 010) zaplanowano z góry etapową analizę efektywności klinicznej w oparciu o kryteria O'Briena i Fleminga, którą przeprowadzono w momencie wystąpienia progresji choroby u 111 pacjentów i potwierdzono wyższą skuteczność lenalidomidu w porównaniu do placebo.

W obu RCT pacjentów stratyfikowano wg wartości wejściowych poziomu  $\beta_2$ -mikroglobulin (<2,5 mg/l lub  $\geq 2,5$  mg/l), wcześniejszych przeszczepów komórek macierzystych (brak lub  $\geq 1$ ) i liczby wcześniejszych schematów przeciwszpiczakowych (1 lub  $\geq 2$ ). Pierwotne analizy przeprowadzono dla populacji ITT, a analizy w podgrupach zaplanowano na podstawie czynników stratyfikacyjnych. W AKL podmiotu odpowiedzialnego podano, że

Według autorów AKL podmiotu odpowiedzialnego

W obu RCT pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do progresji choroby, natomiast przeżycie całkowite było drugorzędowym efektem.

### 6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

#### 6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

##### 6.1.3.1.1. Informacje z raportu

Poniżej podano informacje z AKL podmiotu odpowiedzialnego. Punkty końcowe, dla których wykazano różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 28. Wyniki dotyczące skuteczności dla zmiennych ciągłych z badań Weber 2007 i Dimopoulos 2007 [wg tab. 8-9, 13, wykresu 1-2 AKL podmiotu odpowiedzialnego].

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (mediana) [m-ce]	Mediana (w miesiącach)		HR (95% CI)	Metaanaliza
			LEN+DEX	PLC+DEX		HR (95% CI)
Czas do progresji choroby	Weber 2007	17,6	11,1	4,7	<b>0,35 (0,27; 0,47)</b>	██████████
	Dimopoulos 2007	16,4	11,3	4,7	██████████	
Przeżycie ogółem	Weber 2007	17,6	29,6	20,2	<b>0,44 (0,30; 0,65)</b>	██████████
	Dimopoulos 2007	16,4	no	20,6	<b>0,66 (0,45; 0,96)</b>	
	Dimopoulos 2009	48	38,0	31,6	nd	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Weber 2007	17,6	15,8	5,1	<b>bd, p&lt;0,001</b>	nd
	Dimopoulos 2007	16,4	16,5	7,9	<b>bd, p=0,02</b>	

bd – brak danych, no – nie osiągnięto, nd – nie dotyczy.

W obu ww. badaniach u pacjentów przyjmujących LEN+DEX w porównaniu z PLC+DEX **wykazano istotne statystycznie większą medianę czasu do progresji choroby, przeżycia całkowitego oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie.** Znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi

potwierdzono w przeprowadzonej przez autorów AKL podmiotu odpowiedzialnego metaanalizie odnośnie czasu do progresji choroby i przeżycia całkowitego, a także w publikacji Dimopoulos 2009, w której wykonano kumulację odślepionych wyników dotyczących przeżycia całkowitego w okresie obserwacji mediana 48 miesięcy.

Dodatkowo w badaniach MM 009 i MM 010 przedstawiono wyniki dla podgrup pacjentów stratyfikowanych pod względem zastosowanych wcześniej terapii. Wykazano **istotnie statystycznie wydłużenie czasu do progresji choroby** w grupie leczonej LEN+DEX w porównaniu z PLC+DEX ( $p < 0,001$ ) wśród pacjentów z 1 wcześniejszą terapią przeciwszpiczakową (odpowiednio mediana: nie osiągnięto vs 5,1 miesiąca; nie osiągnięto vs 4,7 miesiąca), z  $\geq 2$  wcześniejszymi terapiami przeciwszpiczakowymi (mediana: 10,2 vs 4,6 miesiąca; 11,1 vs 4,7 miesiąca), uprzednim leczeniem talidomidem (mediana 8,5 vs 4,1 miesiąca; 8,4 vs 4,6 miesiąca) lub uprzednim leczeniem bortezomibem (mediana 10,3 vs 3,3 miesiąca dla MM 009), a także **przeżycia całkowitego** w podgrupie chorych leczonych uprzednio talidomidem (odpowiednio mediana: nie osiągnięto vs 16,8 miesiąca; nie osiągnięto vs 18,2 miesiąca).

**Tabela 29. Wyniki dotyczące skuteczności dla zmiennych dyskretnych z badań Weber 2007 i Dimopoulos 2007 [wg tab. 14-15, 28-33 i wykresów 4, 13-15 AKL podmiotu odpowiedzialnego].**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	Metaanaliza	
		LEN+DEX	PLC+DEX		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
Odpowiedź na leczenie - ogółem	Weber 2007	108/177 (64,0)	35/176 (19,9)	██████████	██████████	██████████
	Dimopoulos 2007	106/176 (60,2)	42/175 (24,0)	██████████	██████████	██████████
Całkowita odpowiedź na leczenie	Weber 2007	25/177 (14,1)	1/176 (0,6)	██████████	██████████	██████████
	Dimopoulos 2007	28/176 (15,9)	6/175 (3,4)	██████████	██████████	██████████
Prawie całkowita odpowiedź na leczenie	Weber 2007	18/177 (10,2)	2/176 (1,1)	██████████	██████████	██████████
	Dimopoulos 2007	15/176 (8,5)	3/175 (1,7)	██████████	██████████	██████████
Częściowa odpowiedź na leczenie	Weber 2007	65/177 (36,7)	32/176 (18,2)	██████████	██████████	██████████
	Dimopoulos 2007	63/176 (35,8)	33/175 (18,9)	██████████	██████████	██████████
Progresja choroby	Weber 2007	5/177 (2,8)	25/176 (14,2)	██████████	██████████	██████████
	Dimopoulos 2007	3/176 (1,7)	25/175 (14,3)	██████████	██████████	██████████

Wyniki z poszczególnych badań MM 009 i MM 010 oraz kumulacja ich wyników w metaanalizie wykazały **znamiennie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem, całkowitej odpowiedzi, prawie całkowitej odpowiedzi oraz częściowej odpowiedzi, a także mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby** w grupie leczonej LEN+DEX w porównaniu z PLC+DEX.

Ponadto ww. badania wykazały **istotnie statystycznie częstsze występowanie odpowiedzi na leczenie LEN+DEX** w porównaniu z kontrolą w podgrupach chorych: z wcześniejszą 1 terapią (██████████ dla metaanalizy),  $\geq 2$  wcześniejszymi terapiami (██████████ dla metaanalizy), uprzednim leczeniem talidomidem (██████████ dla metaanalizy), uprzednim leczeniem innym niż talidomid (██████████ dla metaanalizy), uprzednim leczeniem bortezomibem (██████████ dla badania MM009<sup>1</sup>), uprzednim leczeniem innym niż bortezomib (██████████ dla badania MM009<sup>1</sup>), ze stężeniem  $\beta_2$  mikroglobulin  $< 2,5$  mg/l (██████████ dla metaanalizy), ze stężeniem  $\beta_2$  mikroglobulin  $\geq 2,5$  mg/l (██████████ dla metaanalizy), po przeszczepieniu komórek macierzystych (██████████ dla metaanalizy) i bez przeszczepienia (██████████ dla metaanalizy).

Wyniki z dodatkowej analizy skuteczności klinicznej uwzględnione w AKL podmiotu odpowiedzialnego:

**Dimopoulos 2010:** W wyszczególnionych grupach pacjentów, tj.: z ciężkim uszkodzeniem nerek, umiarkowanym uszkodzeniem nerek i brakiem lub lekkim uszkodzeniem nerek nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem: występowania odpowiedzi na leczenie ogółem (50-64%), jakości odpowiedzi (bardzo dobra częściowa odpowiedź lub lepsza; 27-37%), a także czasu do progresji i przeżycia wolnego od progresji ( $p=NS$ ). Różnice zamienne statystycznie wykazano odnośnie **przeżycia całkowitego**, które było

<sup>1</sup> Nie można było przeprowadzić metaanalizy, z powodu braku danych z badania MM 010.



krótsze w grupie chorych ze średnim lub ciężkim uszkodzeniem nerek (odpowiednio: mediana 29,0 i 18,4 miesiąca) w porównaniu z osobami z brakiem lub łagodnym uszkodzeniem nerek (mediana 38,9 miesiąca) ( $p=0,006$ ).

**San Miguel 2010:** W subpopulacji pacjentów kontynuujących leczenie LEN+DEX mediana całkowitego przeżycia wyniosła 50,9 miesiące (95% CI: 43,0; nie osiągnięto), a w grupie chorych, którzy zrezygnowali z leczenia z innych przyczyn niż progresja choroby – 35 miesiąca (95% CI: 26,4; 55,7). W badaniu wykazano trend ( $p=0,0594$ ) faworyzujący osoby kontynuujące terapie, pomimo małej liczby chorych w tej grupie.

**Zangari 2010:** Pomiędzy analizowanymi grupami, tj. pacjenci z VTE oraz bez VTE nie wykazano różnic istotnych statystycznie zarówno w ocenie punktu końcowego przeżycie całkowite ( $p=0,90$ ), jak również czasu do progresji ( $p=0,34$ ). U 101 badanych pacjentów stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową, która nie wpłynęła znamienne na różnice pomiędzy niniejszymi grupami pacjentami w ww. punktach końcowych.

#### *6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje*

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w AOTM nie odnaleziono innych RCT dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji niż te, które włączono do AKL podmiotu odpowiedzialnego.

#### *6.1.3.2. Bezpieczeństwo*

##### *6.1.3.2.1. Informacje z raportu*

Tabela 30. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania LEN+DEX vs PLC/DEX [wg tab. 40-55 i wykresów 17-25 AKL podmiotu odpowiedzialnego].

Zdarzenie niepożądane	Ciężkość zdarzenia niepożądanego	Weber 2007 n (%)		Dimopoulos 2007 n (%)		OR (95% CI)		Metaanaliza	
		LEN+DEX (N=177)	PLC+DEX (N=175)	LEN+DEX (N=176)	PLC+DEX (N=175)	Weber 2007	Dimopoulos 2007	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Neutropenia	Stopień 3	62 (35,0)	6 (3,4)	44 (25,0)	4 (2,3)	██████████	██████████	██████████	██████████
	Stopień 4	11 (6,2)	2 (1,1)	8 (4,5)	0 (0)				
Anemia	Stopień 3	19 (10,7)	6 (3,4)	14 (8,0)	12 (6,9)	██████████	██████████	██████████	██████████
	Stopień 4	4 (2,3)	3 (1,7)	1 (0,6)	0 (0)				
Trombocytopenia	Stopień 3	24 (13,6)	12 (6,9)	17 (9,7)	7 (4,0)	██████████	██████████	██████████	██████████
	Stopień 4	2 (1,1)	0(0)	3 (1,7)	3 (1,7)				
Gorączka neutropeniczna	Stopień 3	5 (2,8)	0 (0)	5 (2,8)	0 (0)	██████████	██████████	██████████	██████████
	Stopień 4	1 (0,6)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)				
Zakrzepica żył głębokich	Stopień 3	21 (11,9)	6 (3,4)	6 (3,4)	5 (2,9)	██████████	██████████	██████████	██████████
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)	1 (0,6)				
Zator tętnicy płucnej	Stopień 3	1 (0,6)	0 (0)	2 (1,1)	1 (0,6)	██████████	██████████	██████████	██████████
	Stopień 4	5 (2,8)	1 (0,6)	6 (3,4)	1 (0,6)				
Epizody zakrzepowo-zatorowe	Stopień 3	21 (11,9)	5 (2,9)	13 (7,4)	6 (3,5)	██████████	██████████	██████████	██████████
	Stopień 4	5 (2,8)	1 (0,6)	7 (4,0)	2 (1,1)				
Biegunka	Stopień 3	6 (3,4)	0 (0)	5 (2,8)	4 (2,3)	<b>7,52 (1,50; 37,69)**</b>	1,25 (0,33; 4,75)**	2,57 (0,92; 7,14)**	nd
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)				
Zaparcia	Stopień 3	5 (2,8)	0 (0)	3 (1,7)	2 (1,1)	7,48 (1,28; 43,59)**	1,49 (0,26; 8,69)**	3,34 (0,96; 11,61)**	nd
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)				
Nudności	Stopień 3	5 (2,8)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0)	2,36 (0,53; 10,54)**	0,99 (0,14; 7,12)**	1,72 (0,52; 5,66)**	nd
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)				
Zmęczenie	Stopień 3	11 (6,2)	11 (6,3)	11 (6,2)	10 (5,7)	██████████	██████████	██████████	██████████
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)				
Obrzęki obwodowe	Stopień 3	4 (2,3)	1 (0,6)	11 (6,2)	6 (3,4)	4,02 (0,45; 36,36)**	2,06 (0,76; 5,62)**	2,20 (0,88; 5,48)**	nd
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)				
Gorączka	Stopień 3	4 (2,3)	6 (3,4)	1 (0,6)	6 (3,4)	0,65 (0,18; 2,35)**	0,16 (0,02; 1,35)**	0,40 (0,14; 1,16)**	nd
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)				
Astenia	Stopień 3	6 (3,4)	6 (3,4)	2 (1,1)	3 (1,7)	0,99 (0,31; 3,13)**	2,00 (0,18; 22,26)**	(1,14 (0,41; 3,18)**	nd
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)				
Infekcje ogółem	Stopień 3	33 (18,6)	16 (9,1)	15 (8,5)	9 (5,1)	██████████	██████████	██████████	██████████
	Stopień 4	5 (2,8)	5 (2,9)	2 (1,1)	2 (1,1)				

Infekcje górnych dróg oddechowych	Stopień 3	2 (1,1)	2 (1,1)	3 (1,7)	0 (0)	0,99 (0,14; 7,10)**	7,43 (0,77; 71,91)**	2,35 (0,53; 10,40)**	nd																																																																																																																																																																																
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)	-	-					Utrata wagi	Stopień 3	1 (0,6)	3 (1,7)	3 (1,7)	1 (0,6)	0,33 (0,03; 3,16)**	3,02 (0,31; 29,29)**	0,99 (0,25; 3,99)**	nd	Stopień 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	Zapalenie płuc	Stopień 3	19 (10,7)	10 (5,7)	-	-	■	■	■	■	Stopień 4	3 (1,7)	3 (1,7)	-	-	■	■	■	■	Hiperglikemia	Stopień 3	15 (8,5)	10 (5,7)	-	-	■	■	■	■	Stopień 4	4 (2,3)	5 (2,9)	-	-	■	■	■	■	Hipokaliemia	Stopień 3	10 (5,6)	2 (1,1)	-	-	■	■	■	■	Stopień 4	1 (0,6)	0 (0)	-	-	■	■	■	■	Skurcze mięśniowe	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	0 (0)	-	7,35 (0,15; 370,28)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	Duszność	Stopień 3	-	-	4 (2,3)	2 (1,1)	-	1,68 (0,39; 7,12)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	1 (0,6)	1 (0,6)	Bóle pleców	Stopień 3	-	-	4 (2,3)	3 (1,7)	-	1,33 (0,29; 6,05)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	Bóle kości	Stopień 3	-	-	5 (2,8)	3 (1,7)	-	1,68 (0,39; 7,12)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	Słabość mięśniowa	Stopień 3	-	-	13 (7,4)	8 (4,6)	■	■	■	■	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	■	■	■	■	Bóle stawowe	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	3 (1,7)	-	0,33 (0,03; 3,18)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	Bóle głowy	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	1 (0,6)	-	0,99 (0,06; 16,02)**	nd	nd
Utrata wagi	Stopień 3	1 (0,6)	3 (1,7)	3 (1,7)	1 (0,6)	0,33 (0,03; 3,16)**	3,02 (0,31; 29,29)**	0,99 (0,25; 3,99)**	nd																																																																																																																																																																																
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)					Zapalenie płuc	Stopień 3	19 (10,7)	10 (5,7)	-	-	■	■	■	■	Stopień 4	3 (1,7)	3 (1,7)	-	-	■	■	■	■	Hiperglikemia	Stopień 3	15 (8,5)	10 (5,7)	-	-	■	■	■	■	Stopień 4	4 (2,3)	5 (2,9)	-	-	■	■	■	■	Hipokaliemia	Stopień 3	10 (5,6)	2 (1,1)	-	-	■	■	■	■	Stopień 4	1 (0,6)	0 (0)	-	-	■	■	■	■	Skurcze mięśniowe	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	0 (0)	-	7,35 (0,15; 370,28)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	Duszność	Stopień 3	-	-	4 (2,3)	2 (1,1)	-	1,68 (0,39; 7,12)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	1 (0,6)	1 (0,6)	Bóle pleców	Stopień 3	-	-	4 (2,3)	3 (1,7)	-	1,33 (0,29; 6,05)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	Bóle kości	Stopień 3	-	-	5 (2,8)	3 (1,7)	-	1,68 (0,39; 7,12)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	Słabość mięśniowa	Stopień 3	-	-	13 (7,4)	8 (4,6)	■	■	■	■	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	■	■	■	■	Bóle stawowe	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	3 (1,7)	-	0,33 (0,03; 3,18)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	Bóle głowy	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	1 (0,6)	-	0,99 (0,06; 16,02)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)										
Zapalenie płuc	Stopień 3	19 (10,7)	10 (5,7)	-	-	■	■	■	■																																																																																																																																																																																
	Stopień 4	3 (1,7)	3 (1,7)	-	-	■	■	■	■																																																																																																																																																																																
Hiperglikemia	Stopień 3	15 (8,5)	10 (5,7)	-	-	■	■	■	■																																																																																																																																																																																
	Stopień 4	4 (2,3)	5 (2,9)	-	-	■	■	■	■																																																																																																																																																																																
Hipokaliemia	Stopień 3	10 (5,6)	2 (1,1)	-	-	■	■	■	■																																																																																																																																																																																
	Stopień 4	1 (0,6)	0 (0)	-	-	■	■	■	■																																																																																																																																																																																
Skurcze mięśniowe	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	0 (0)	-	7,35 (0,15; 370,28)**	nd	nd																																																																																																																																																																																
	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)					Duszność	Stopień 3	-	-	4 (2,3)	2 (1,1)	-	1,68 (0,39; 7,12)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	1 (0,6)	1 (0,6)	Bóle pleców	Stopień 3	-	-	4 (2,3)	3 (1,7)	-	1,33 (0,29; 6,05)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	Bóle kości	Stopień 3	-	-	5 (2,8)	3 (1,7)	-	1,68 (0,39; 7,12)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	Słabość mięśniowa	Stopień 3	-	-	13 (7,4)	8 (4,6)	■	■	■	■	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	■	■	■	■	Bóle stawowe	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	3 (1,7)	-	0,33 (0,03; 3,18)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	Bóle głowy	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	1 (0,6)	-	0,99 (0,06; 16,02)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)																																																																																		
Duszność	Stopień 3	-	-	4 (2,3)	2 (1,1)	-	1,68 (0,39; 7,12)**	nd	nd																																																																																																																																																																																
	Stopień 4	-	-	1 (0,6)	1 (0,6)					Bóle pleców	Stopień 3	-	-	4 (2,3)	3 (1,7)	-	1,33 (0,29; 6,05)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	Bóle kości	Stopień 3	-	-	5 (2,8)	3 (1,7)	-	1,68 (0,39; 7,12)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	Słabość mięśniowa	Stopień 3	-	-	13 (7,4)	8 (4,6)	■	■	■	■	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	■	■	■	■	Bóle stawowe	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	3 (1,7)	-	0,33 (0,03; 3,18)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	Bóle głowy	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	1 (0,6)	-	0,99 (0,06; 16,02)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)																																																																																																	
Bóle pleców	Stopień 3	-	-	4 (2,3)	3 (1,7)	-	1,33 (0,29; 6,05)**	nd	nd																																																																																																																																																																																
	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)					Bóle kości	Stopień 3	-	-	5 (2,8)	3 (1,7)	-	1,68 (0,39; 7,12)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	Słabość mięśniowa	Stopień 3	-	-	13 (7,4)	8 (4,6)	■	■	■	■	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	■	■	■	■	Bóle stawowe	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	3 (1,7)	-	0,33 (0,03; 3,18)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	Bóle głowy	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	1 (0,6)	-	0,99 (0,06; 16,02)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)																																																																																																																
Bóle kości	Stopień 3	-	-	5 (2,8)	3 (1,7)	-	1,68 (0,39; 7,12)**	nd	nd																																																																																																																																																																																
	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)					Słabość mięśniowa	Stopień 3	-	-	13 (7,4)	8 (4,6)	■	■	■	■	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	■	■	■	■	Bóle stawowe	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	3 (1,7)	-	0,33 (0,03; 3,18)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	Bóle głowy	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	1 (0,6)	-	0,99 (0,06; 16,02)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)																																																																																																																															
Słabość mięśniowa	Stopień 3	-	-	13 (7,4)	8 (4,6)	■	■	■	■																																																																																																																																																																																
	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)	■	■	■	■																																																																																																																																																																																
Bóle stawowe	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	3 (1,7)	-	0,33 (0,03; 3,18)**	nd	nd																																																																																																																																																																																
	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)					Bóle głowy	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	1 (0,6)	-	0,99 (0,06; 16,02)**	nd	nd	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)																																																																																																																																																																	
Bóle głowy	Stopień 3	-	-	1 (0,6)	1 (0,6)	-	0,99 (0,06; 16,02)**	nd	nd																																																																																																																																																																																
	Stopień 4	-	-	0 (0)	0 (0)																																																																																																																																																																																				

\*metoda Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych, \*\* wyliczenia analityka AOTM w programie RevMan (dla zdarzeń zerowych stosowano metodę Peto).

Zarówno wyniki z obu badań MM 009 i MM 010, jak również ich kumulacja wykazały, że w grupie pacjentów leczonych LEN+DEX w porównaniu z PLC+DEX **istotnie statystycznie częściej występowały: neutropenia, gorączka neutropeniczna i epizody zakrzepowo-zatorowe  $\geq 3$  stopnia toksyczności.** Natomiast w badaniu MM 009 i metaanalizie obu badań w grupie badanej interwencji w porównaniu z grupą kontroli wykazano **znamiennie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia toksyczności: anemii, trombocytopenii, zakrzepicy żył głębokich i infekcji ogółem.** Dopiero kumulacja wyników **wykazała istotne statystycznie różnice w występowaniu zatoru tętnicy płucnej** na niekorzyść LEN+DEX w porównaniu z PLC+DEX. Ponadto w badaniu MM 009 w grupie ocenianej technologii w porównaniu z kontrolą obserwowano **znamiennie statystycznie częściej występujące biegunki 3 stopnia toksyczności oraz hipokaliemie 3 i 4 stopnia toksyczności.**

Pomiędzy opcjami terapeutycznymi nie wykazano istotnych statystycznie różnic w metaanalizie zdarzeń niepożądanych 3 stopnia toksyczności, takich jak.: biegunki, zaparcia, nudności, zmęczenie, obrzęki obwodowe, gorączka, astenia, infekcje górnych dróg oddechowych, utrata wagi, a także w wynikach z poszczególnych badań w stosunku do zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia toksyczności, takich jak: zapalenie płuc, hiperglikemia (MM 009), skurcze mięśniowe, duszność, bóle pleców, bóle kości, słabość mięśniowa, bóle stawowe i bóle głowy (MM 010).

Tabela 31. Wyniki dotyczące rezygnacji z powodu działań niepożądanych z badania Weber 2007 [wg tab. 36-39 AKL podmiotu odpowiedzialnego].

Rezygnacja z badania	Badanie	Interwencja n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
		LEN+DEX	PLC+DEX		
Zdarzenia niepożądane	Weber 2007	35/177 (19,8)	18/176 (10,2)	██████████	██████████
Progresja choroby		68/177 (38,4)	126/176 (71,6)	██████████	██████████

W badaniu MM 009 w grupie pacjentów leczonych LEN+DEX w porównaniu z PLC+DEX **istotnie statystycznie częściej** miała miejsce **rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, a rzadziej – rezygnacja z badania w wyniku progresji choroby.**

W badaniu MM 010 podano jedynie informacje o łącznej rezygnacji pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych (8,8%) oraz progresji choroby (główny powód, brak danych liczbowych) bez podziału na zastosowane opcje terapeutyczne.

**ChPL Revlimid:** Oprócz rejestrowania zdarzeń niepożądanych z wyżej opisanych badań klinicznych, po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano: ostrą niewydolność wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby (częstość nieznana) bez względu na stopień toksyczności oraz obrzęk naczynioruchowy, niewydolność wątroby (niezbyt często), zespół rozpadu guza, zespół Stevensa-Jonsona, toksyczną rozplywaną martwicę naskórka (rzadko), ostrą niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, zapalenie trzustki, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych (częstość nieznana) 3 i 4 stopnia toksyczności.

**PSUR:** W AKL podmiotu odpowiedzialnego przedstawiono informacje z PSUR 10 (*Periodic Safety Update Report*) z okresu 27.06.-26.12.2010 r. oraz z PSURów 3-10 obejmujących okres 26.12.2006-26.12.2010 r., w których raportowano działania niepożądane (zgłaszane przez specjalistów służby zdrowia, pacjentów, z badań klinicznych, literatury medycznej i innych źródeł) po podaniu lenalidomidu. Poniżej podano informacje z ww. okresów obserwacji dotyczące liczby: zgłoszeń (raportów), potwierdzonych medycznie działań niepożądanych (ADR), w tym zakończonych zgonem.

Tabela 32. Informacje dotyczące bezpieczeństwa z PSUR [wg tab. 71-72 AKL podmiotu odpowiedzialnego].

Działania niepożądane pogrupowane wg SOC	Liczba zgłoszeń*		Liczba potwierdzonych medycznie ADR		Liczba potwierdzonych medycznie ADR zakończonych zgonem
	PSUR 10	Łącznie**	PSUR 10	Łącznie**	PSUR 10
Krew i układ limfatyczny	████	██████	████	██████	██
Zaburzenia pracy serca	████	████	██	██████	██
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	█	█	█	██	█
Zaburzenia słuchu, upośledzenie funkcji błędnika	██	██	██	████	█

Zaburzenia endokrynologiczne	■	■	■	■	■
Zaburzenia widzenia, zmiany chorobowe w obrębie oka	■	■	■	■	■
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	■	■	■	■	■
Zaburzenia ogólne i związane z podawaniem leku	■	■	■	■	■
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	■	■	■	■	■
Zaburzenia immunologiczne	■	■	■	■	■
Infekcje lub zakażenia pasożytnicze	■	■	■	■	■
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	■	■	■	■	■
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych	■	■	■	■	■
Zaburzenia metaboliczne oraz związane z odżywianiem	■	■	■	■	■
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	■	■	■	■	■
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (wyłączając torbiele i polipy)	■	■	■	■	■
Zaburzenia związane z układem nerwowym	■	■	■	■	■
Ciąża, połóg oraz okres okołoporodowy	■	■	■	■	■
Zaburzenia psychiczne	■	■	■	■	■
Zaburzenia ze strony nerek i układu moczowego	■	■	■	■	■
Zaburzenia ze strony układu rozrodczego i gruczołów piersiowych	■	■	■	■	■
Zaburzenia oddechowe oraz ze strony klatki piersiowej	■	■	■	■	■
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej	■	■	■	■	■
Pogorszenie warunków socjalnych	■	■	■	■	■
Zabiegi chirurgiczne i inne procedury medyczne	■	■	■	■	■
Zaburzenia układu naczyniowego	■	■	■	■	■
<b>SUMA</b>	■	■	■	■	■

\*każde zgłoszenie (raport) zliczano tylko raz, \*\*z PSUR 3-10 (okres: 26.12.2006-26.12.2010 r.).

W okresie od 26.12.2006 r. do 26.12.2010 r. do najczęstszych działań niepożądanych (potwierdzonych medycznie) występujących po podaniu produktu leczniczego Revlimid należały: zaburzenia ogólne i związane z podaniem leku (■), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych (■), zaburzenia ze strony układu krwiotwórczego (krew i układ limfatyczny – ■), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (■) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (■). W okresie od 06.12.2010 r. do 26.12.2010 r. odnotowano ■ zgonów, z czego w populacji pacjentów ze szpiczakiem mnogim ■. Największy odsetek zgonów dotyczył: zaburzeń ogólnych i związanych z podawaniem leku ■, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych ■ oraz infekcji lub zakażeń pasożytniczych ■. W AKL podmiotu odpowiedzialnego poinformowano, że powyższe działania niepożądane ze skutkiem śmiertelnym były związane m.in. z wiekiem pacjenta, zaawansowaniem choroby nowotworowej, czy chorobami towarzyszącymi.

Na podstawie opracowań wtórnych wykazano, że terapia LEN+DEX u pacjentów z nowozdiagnozowanym (0,8 [95% CI: 0,07; 2,0] na 100 pacjento-cykle<sup>2</sup>) lub wcześniej leczonym

<sup>2</sup> Dane z metaanalizy Carrier 2011.

szpiczakiem mnogim (0,7 [95% CI: 0,4; 0,9] na 100 pacjento-cykle<sup>3</sup>) związana jest z **ryzykiem wystąpienia choroby żylna-zakrzepowej** (Carrier 2011 – metaanaliza, Palumbo 2008 – opracowania wtórne). Występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych po leczeniu ww. terapią skojarzoną chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego obserwowano także w badaniach pierwotnych (Chen 2009 – 8,3% pacjentów, w tym 5,8% z ciężkim stopniem, NCT 00179647 – 3% pacjentów z ciężkim stopniem, Klein 2009 – 1 pacjent z 45<sup>4</sup> w 2. cyklu leczenia). Ponadto w badaniach obserwacyjnych (NCT 00179647 i Chen 2009) po terapii LEN+DEX<sup>5</sup> w nawrotowym lub opornym szpiczaku mnogim najczęściej odnotowywano występowanie: zmęczenia (55,4-56,0% pacjentów, w tym 10,4% w 3/4 stopniu<sup>6</sup>), neutropenii (29,6-32,3% pacjentów, w tym 21,9% w 3/4 stopniu), zaparcia (23,7-24,6% pacjentów), anemii (22,1-23,6% pacjentów, w tym 7,7% w 3/4 stopniu), kurczy mięśni (23,5-24,6% pacjentów), trombocytopenii (21,3% pacjentów, w tym 13,6% w 3/4 stopniu), biegunki (20,7-22,5% pacjentów), bezsenności (19,9-20,2% pacjentów), nudności (18,9% pacjentów), duszności (15,5-16,3% pacjentów, w tym 4,0% w 3/4 stopniu), kaszlu (15,5-15,7% pacjentów), astenii (14,5-15,3% pacjentów, w tym 3,7% w 3/4 stopniu), gorączki (12,2-15,0% pacjentów), obrzęku obwodowego (14,0-14,9% pacjentów), bólu pleców (13,2-14,4% pacjentów, w tym 2,7% w 3/4 stopniu), wysypki (12,9-14,3% pacjentów), zawrotów głowy (11,8-13,6% pacjentów), anoreksji (10,2% pacjentów), infekcji (10,1-13,1% pacjentów, w tym 7,1% w 3/4 stopniu), bólu stawów (10,1-11,4% pacjentów), neuropatii (7,8-10,1% pacjentów). Raportowano także ciężkie zdarzenia niepożądane, tj.: zapalenie płuc (8,1-8,8% pacjentów), gorączka (3,6-3,8% pacjentów), trombocytopenia (2,9-4,1% pacjentów), odwodnienie (2,1-2,5%), gorączka neutropeniczna (3,4-2,5% pacjentów), anemia (2,4-3,6% pacjentów), duszności (2,0% pacjentów) (NCT 00179647, Chen 2009), hiperglikemia (4,2%), osłabienie mięśni (2,6% pacjentów), zmniejszenie liczny neutrofilii (2,2% pacjentów) oraz zgony (15%) z powodu progresji choroby i zdarzeń niepożądanych, w tym związanych z leczeniem (1%) (Chen 2009).

#### 6.1.3.2.2. *Inne odnalezione informacje*

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w Agencji do niniejszego raportu włączono także poniższe informacje.

**Zamagni 2011:** Zastosowanie LEN związane jest ze **wzrostem ryzyka rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej**, szczególnie w skojarzeniu z DEX, u nowo zdiagnozowanych pacjentów do 75%, a u chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim do 17%. Częstość niniejszego zdarzenia niepożądanego zwiększała się także, gdy u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim stosowano LEN w skojarzeniu z chemioterapią, np. cyklofosfamidem – 14% czy doksorubicyną – ok. 9%, niezależnie od profilaktyki.

**Alegre 2012:** Ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem LEN+DEX były: mielosupresja, hiperglikemia, zakrzepica żylna, infekcje układu oddechowego i astenia. Ponadto raportowano zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia toksyczności, tj.: neutropenię (51%), trombocytopenię (14%), anemię (11%), leukopenię (11%), zatorowość płucną (8%), gorączkę neutropeniczną (6%), zakrzepicę żył głębokich (6%). Neuropatia obwodowa w 3 stopniu toksyczności wystąpiła u 1 pacjenta. Leczenie przerwano z powodu zdarzeń niepożądanych u 17% chorych.

**Oehrlein 2012:** Po leczeniu LEN+DEX raportowano zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia toksyczności tj.: leukopenię (38,5%), infekcje (38,5%), trombocytopenię (26,9%), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (23%), ból (23%), polineuropatię (15%), biegunki (4%), zdarzenia sercowe (4%). Połowa pacjentów, u których wystąpiła leukopenia leczona była schematem skojarzonym z cyklofosfamidem. Z powodu zdarzeń niepożądanych leczenie zakończono u 26,3% pacjentów, a u 66,7% chorych zredukowano dawki leków. Podczas terapii LEN+DEX zmarła 1 osoba w wyniku sepsy po pilnym wskazaniu do operacji brzucha.

<sup>3</sup> Dane z metaanalizy Carrier 2011.

<sup>4</sup> Pacjent przyjmował profilaktykę przeciwzakrzepową oraz znajdował się w grupie ryzyka choroby żylna-zakrzepowej (wiek  $\geq 65$  lat, choroba żylna-zakrzepowa w historii choroby, zabieg operacyjny i przewlekła choroba serca).

<sup>5</sup> W próbie klinicznej NCT 00179647 lenalidomid mógł być podawany także w monoterapii oraz w dawkach 5-25 mg/dobę, natomiast deksametazon w dawkach 20-40 mg/dobę.

<sup>6</sup> Podane w nawiasach zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia toksyczności pochodzą z badania Chen 2009.

**Touzeau 2012:** W wyniku zdarzeń niepożądanych terapię LEN+DEX zakończyło 9% pacjentów, a redukcji dawki leku wymagało 11% chorych. Pomimo profilaktyki 7% osób doświadczyło zakrzepicy. W okresie obserwacji 15 pacjentów zmarło z powodu m.in.: infekcji (n=3), zawału mięśnia sercowego (n=1), wtórnego nowotworu (n=1).

**Klein 2011:** Po terapii LEN+DEX raportowano 108 zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu toksyczności, w tym: infekcje ogółem (29,6%), neutropenie (28,7%), trombocytopenie (14,8%), anemie (15,7%), zakrzepice żył głębokich (4,6%) i zatorowość płucną (0,9%). U pacjentów z uszkodzeniem nerek częściej występowała neutropenia (p=0,05) i infekcje (0,03), w tym zapalenie płuc (p=0,03) niż u chorych z prawidłowo funkcjonującymi nerkami (p=0,05). 34,7% pacjentów wymagało przerwania terapii lub zmniejszenia dawki leków.

**Schwamborn 2011:** Po leczeniu LEN+DEX raportowano wystąpienie: neutropenii (n=8; w tym 3 z 3-4 stopniem toksyczności), trombocytopenii (n=7, w tym 3 z 3-4 stopniem toksyczności) i anemii (n=10, w tym 2 z 3-4 stopniem toksyczności). Po redukcji dawki LEN ciężkość ww. zdarzeń niepożądanych nie zmieniała się a nawet ulegała zmniejszeniu. Po niniejszym leczeniu skojarzonym obserwowano także wystąpienie: bólu pleców (n=5), polineuropatii (n=3), skurczy mięśni (n=2), zaporę, świądu. Polineuropatia występowała u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia LEN+DEX, w wyniku wcześniejszej terapii talidomidem, bortezomibem lub winkrystyny. U 1 chorego polineuropatia pogorszyła się podczas terapii LEN+DEX i wymagała redukcji dawki (pacjent ten otrzymywał wcześniej leczenie talidomidem, następnie bortezomibem, a potem lenalidomidem).

**Alegre 2011:** 11,7% pacjentów zaprzestało leczenia LEN z powodu toksyczności lub chorób współistniejących, w tym zdarzeń niepożądanych związanych z nerkami i neutropenią 3 stopnia (n=1), trombocytopenią 4 stopnia (n=1), astenią (n=3), omdleniem (n=1) i niespecyficznym zdarzeniem (n=1). 10 chorych zaprzestało terapii z powodu śmierci lub rozpoczęcia terminalnej fazy choroby. Dawkę LEN redukowano u 24 pacjentów, głównie z powodu mielosupresji. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi we wszystkich stopniach toksyczności były: neutropenia (45,9% chorych) i trombocytopenia (36,0%). Zakrzepica żył głębokich wystąpiła u 3/96 pacjentów przyjmujący profilaktykę oraz u 2/14 chorych, którzy jej nie otrzymywali.

**URPL:** W 2012 r. podano komunikat o **ryzyku wystąpienia zaburzeń czynności wątroby** (w tym śmiertelnych przypadkach) w związku ze stosowaniem produktu Revlimid (lenalidomid) przy innych czynnikach ryzyka. W 2012 i 2011 r. poinformowano o **potencjalnym ryzyku wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego** u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid). Dodatkowo podkreślono, że nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach, z wyjątkiem badań klinicznych.

[źródło: [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/3805/original/DDL\\_2012\\_02\\_Final.pdf?1354002358](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3805/original/DDL_2012_02_Final.pdf?1354002358)  
[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/2990/original/DDL\\_2011\\_03\\_Final.pdf?1329407668](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2990/original/DDL_2011_03_Final.pdf?1329407668)  
[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1692/original/Revlimid\\_-\\_DHPC\\_PL\\_FINAL.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1692/original/Revlimid_-_DHPC_PL_FINAL.pdf)]

**EMA:** W 2011 r. podsumowano, że stosunek korzyści (szczególnie w poprawie przeżycia) do ryzyka stosowania Revlimidu (ryzyko wystąpienia nowych nowotworów) pozostaje pozytywny, ale tylko w populacji pacjentów objętych zarejestrowanym wskazaniem.

[źródło: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2011/09/news\\_detail\\_001343.jsp&mid=W\\_C0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/09/news_detail_001343.jsp&mid=W_C0b01ac058004d5c1)]

**FDA:** W 2012 r. poinformowano o **wzroście ryzyka drugich pierwotnych nowotworów** (np. ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego, chłoniaka Hodgkina) u pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali Revlimid w porównaniu z grupą placebo (7% vs 1,8%). U pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim zaobserwowano wzrost występowania innych nowotworów nowego typu w grupie leczonej LEN+DEX w porównaniu z grupą PLC+DEX (3,98 vs 1,38/100 pacjentolat). W 2008 r. podano, że po wprowadzeniu lenalidomidu na rynek obserwowano występowanie **ciężkich skórnych działań niepożądanych**, w tym zespołu Stevens-Jonsona, toksycznej rozplywanej martwicy naskórka i rumienia wielopostaciowego

[źródło: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm302939.htm>, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm120613.htm#lenalidomide>]

## 6.2. Analiza ekonomiczna

W celu oceny efektywności kosztowej przedmiotowego zlecenia wykorzystano analizę ekonomiczną przedstawioną wraz z modelem przez podmiot odpowiedzialny w 2011 r.:

■ Analiza efektywności kosztów preparatu Revlimid<sup>®</sup>; ■ Instytut Arcana, Kraków 2010 r.

Model przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny uaktualniono w Agencji o dane kosztowe.

### 6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Tabela 33. Metodyka AE podmiotu odpowiedzialnego. [opracowano w oparciu o AE podmiotu odpowiedzialnego]

Parametr	Opis
Populacja (P)	Populację docelową analizy stanowili pacjenci z nawracającą lub oporną postacią szpiczaka mnogiego. ■
Interwencja (I)	Lenalidomid w terapii skojarzonej z deksametazonem.
Komparator (C)	Deksametazon w wysokich dawkach.
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY),</li> <li>Zyskane lata życia (LYG).</li> </ul>
Zdefiniowanie strategii analitycznej	Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wcześniej przeprowadzoną analizę efektywności klinicznej.
Technika analityczna	Analiza koszty-konsekwencje Analiza koszty-efektywność Analiza koszty-użyteczność
Perspektywa	Płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. NFZ
Horyzont czasowy	30-letni horyzont czasowy. Zastosowano jednakowy horyzont dla pomiaru kosztów oraz efektów zdrowotnych.
■	■
Dyskontowanie	W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie: <ul style="list-style-type: none"> <li>0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,</li> <li>5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,</li> <li>5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych</li> </ul>
Źródła danych dot. efektywności klinicznej	Dane zaczerpnięte głównie z RCT: MM 009 oraz MM 010.

Celem analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego było przeprowadzenie analizy opłacalności leczenia z udziałem lenalidomidu (preparat Revlimid<sup>®</sup>) w terapii skojarzonej z deksametazonem, wśród pacjentów z nawracającą lub oporną postacią szpiczaka mnogiego, ■ Populacja jest niezgodna ze zleceniem, gdyż zlecenie dotyczy pacjentów z nawracającą lub oporną postacią szpiczaka mnogiego, u których co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia okazał się nieskuteczny.

Analizę przeprowadzono w oparciu o model symulacji zdarzeń dyskretnych (DES), który umożliwił analizę specyficznych, faktycznych warunków opieki nad pacjentami ze szpiczakiem mnogim wykonany przez ■ dostosowany do warunków polskich poprzez uwzględnienie polskich kosztów i stóp dyskontowych. Symulacje przeprowadzono w programie Microsoft<sup>®</sup> Excel 2003. Przedstawiony model jest zaadaptowaną do warunków polskich (w zakresie kosztów oraz zasobów) wersją modelu przedstawionego m.in. NICE i SMC, opartego na symulacji zdarzeń dyskretnych (zdarzeń na poziomie pacjenta). Zużycie zasobów wykorzystane w modelu zostało opracowane na podstawie wyników ■ Biorąc pod uwagę brak zamieszczenia wyników ww. ankiety w opisie analizy ekonomicznej a także brak szczegółowych danych z tej ankiety w modelu, zużycie zasobów pozostawiono niezmienione i nie zostało uaktualnione w Agencji.





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 34. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Model uwzględnia także efekty kliniczne, które brane są również pod uwagę w badaniach klinicznych, takie jak [Redacted]

Założenia modelu przedstawione przez podmiot odpowiedzialny w analizie ekonomicznej.

- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty leków, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty monitorowania stanu pacjenta.

- Przy szacowaniu efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość, założono [REDACTED]

[REDACTED] Wartości użyteczności stosowane w analizie są oparte na badaniu przeprowadzonym przez [REDACTED]

- [REDACTED]

- W modelu uwzględniono jedynie działania niepożądane stopnia 3 i 4 zaobserwowane w badaniach klinicznych (MM 009, MM 010), zakładając, że te epizody będą stanowiły największe źródło zużycia zasobów, a tym samym kosztów całkowitych. Przyjęto, że działania niepożądane stopnia 1 i 2 nie generują dodatkowego zużycia zasobów, ponieważ w większości przypadków opieka nad chorym odbywa się poprzez regularną obserwację, zmniejszenie dawkowania lub przerwanie leczenia lenalidomidem i dlatego też nie zostały uwzględnione w analizie.

- [REDACTED]

[REDACTED] W badaniach MM 009 i MM 010 w momencie zaobserwowania progresji lub odmaskowania badania przez IDMC pacjenci, którzy do tej pory znajdowali się w grupie deksametazonu mogli zmienić schemat leczenia na terapię lenalidomidem. Dlatego obserwowane wartości przeżycia po progresji choroby w grupie DEX wynikają raczej z silnego efektu działania lenalidomidu niż wpływu terapii deksametazonem. [REDACTED]

- W symulacji zdarzeń dyskretnych nie ustala się długości cykli, dlatego w modelu nie ma potrzeby wprowadzania korekty połowy cyklu. Sposób leczenia i przebieg choroby są przedstawiane bardziej szczegółowo w odniesieniu do konkretnych zdarzeń, których skutki mogą być uwzględnione bezpośrednio w czasie takiego zdarzenia, a tym samym unikając sztucznych założeń dotyczących czasu ich wystąpienia oraz ich następstw.

Tabela 35. Kluczowe parametry użyte w modelu.

Parametr	Wartość				Metodyka/Uwagi	Źródło
Koszt leku Revlimid	Wielkość opakowania		Cena		W AE wykorzystano cenę dla Revlimid 25 mg	Dane producenta.
	Revlimid 25 mg		[redacted]			
	Revlimid 15 mg		[redacted]			
	Revlimid 10 mg		[redacted]			
	Revlimid 5 mg		[redacted]			
Koszt dexametazonu	0,19 PLN/mg				Obliczona jako średnia wysokości refundacji za 1 mg preparatu Pabi-Dexametazon ważona udziałem w rynku poszczególnych dawek, obliczonym na podstawie Komunikatu DGL 01-09.2012.	MZ/21/12/2012
Użyteczność	Wartość				[redacted]	[redacted]
	[redacted]					
	[redacted]					
	[redacted]					
	[redacted]					
Koszty leków stosowanych w leczeniu ambulatoryjnym ciężkich działań niepożądanych	W zależności od preparatu.				Wykorzystano leki jakie przedstawił wnioskodawca. Dane kosztowe zostały zaktualizowane w oparciu o najnowszy wykaz leków refundowanych.	MZ/21/12/2012
Wycena punktu hospitalizacji	52 PLN				Przejęto największą wartość punktu dla świadczenia programu lekowego „leczenie szpiczaka plazmatyczno-komórkowego (plazmocytoowego)”	<a href="http://www.nfz.gov.pl">http://www.nfz.gov.pl</a>
Przetoczenie filtrowanego koncentratu płytek krwi	946,4 PLN/jednostkę				Obliczono w AOTM jako suma kosztu hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin oraz kosztu przetoczenia napromienianego i filtrowanego koncentratu krwinek płytkowych.	Zarządzenie 72/2011/DSOZ NFZ, załącznik 1b oraz 1c
Koszty monitorowania szpiczaka mnogiego: porada kompleksowa i specjalistyczna	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa*	Wartość punktu**	Koszt jednostkowy	** średnia cena punktu za świadczenia w zakresie hematologii, obliczona dla wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ	* na podst. Zarządzenia Prezesa NFZ 71/2012/DSOZ
	Porada specjalistyczna 4 go typu	17	9,94	168,9109		
[redacted]	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa*	Wartość punktu**	Koszt jednostkowy	** średnia cena punktu za świadczenia w zakresie genetyki, obliczona dla wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ	* na podst. Zarządzenia Prezesa NFZ 51/2012/DSOZ Załącznik nr 1
	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	45	11,26667	507		
Ogólne koszty zarządzania działaniami niepożądanymi według lokalizacji opieki	W modelu podmiotu odpowiedzialnego nie opisano sposobu obliczania ogólnych kosztów zarządzania działaniami niepożądanymi [redacted] według lokalizacji opieki dlatego podczas przygotowywania analizy ogólne koszty pozostały niezmiennione.					-
Rozkład procentowy lokalizacji opieki dotyczący zarządzania poszczególnymi działaniami niepożądanymi	Nie przedstawiono szczegółowych [redacted] dlatego zużycie zasobów pozostawiono niezmiennione.					-

### 6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

**Analiza przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w poniższym zakresie:**

- Nie oszacowano niepewności wyników analizy ekonomicznej.
- Nie uzasadniono przyjętego zakresu zmienności parametrów w analizie wrażliwości.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy:

Wśród najważniejszych ograniczeń analizy ekonomicznej, w której wykorzystano model zdarzeń dyskretnych, należy wymienić:

- [Redacted]

#### Ograniczenia i uwagi analityków Agencji:

- Ograniczenie stanowi sposób pokazania wyników w modelu podmiotu odpowiedzialnego. Wynik przedstawiony w modelu ekonomicznym zmienia się w zależności od wyniku losowania pacjentów włączonych do analizy. Zakres zmienności wynosi około 30 000 PLN. W celu ograniczenia zakresu i otrzymania jednego wyniku wykonano symulację polegającą na wykonaniu 10 000 powtórzeń. Bazowanie na otrzymanej średniej jest uproszczonym podejściem stanowiącym pewne ograniczenie.
- Cena lenalidomidu pochodzi z 2010 r. i pozostała niezmienną w związku z brakiem aktualnych danych z NFZ oraz od podmiotu odpowiedzialnego.

### 6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

#### 6.2.3.1. Informacje z raportu

Biorąc pod uwagę, iż wykorzystany model ekonomiczny jest modelem symulacji zdarzeń dyskretnych (DES), jakkolwiek w nim zmiana powoduje ponowne przeliczenie się modelu, otrzymaniem innego wyniku. W celu uzyskania jednego wyniku w Agencji wykonano symulację polegającą na wykonaniu 10 000 powtórzeń. Dzięki takiemu postępowaniu możliwym było otrzymanie średniego wyniku o niewielkim przedziale ufności. Takie przeliczenie wykonano dwa razy: wykorzystując niezmienną dane zawarte w modelu, a także dane po aktualizacji parametrów kosztowych. Postępowanie to miało na celu zbadanie wpływu aktualizacji parametrów kosztowych na wysokość wskaźnika ICUR. Obliczenia wykonano w programie Microsoft Excel 2010 wykorzystując funkcję statystyki opisowej w module analizy danych.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki dla analizy użyteczności-kosztów.

#### Wyniki z modelu ekonomicznego (parametry bez aktualizacji – stan na 2010 r.)

Tabela 36. Statystyka opisowa dla średniej (z 10 000 powtórzeń) wskaźnika ICUR – model ekonomiczny podmiotu odpowiedzialnego [opracowanie własne].

Parametr	Wartość
Średnia	[Redacted]
Mediana	[Redacted]
Odchylenie standardowe	[Redacted]
Minimum	[Redacted]
Maksimum	[Redacted]
przedział ufności (95% CI)	[Redacted]



Wartość użyteczności +10%	████████	████████████████	████████
Dyskontowanie: 5% koszty i efekty	████████	████████████████	████████
Dyskontowanie: 0% koszty i efekty	████████	████████████████	████████
Dyskontowanie: 5% koszty i 0% efekty	████████	████████████████	████████

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania schematu lenalidomid+deksametazon z deksametazonem wykazały, że największe zmiany w porównaniu do podstawowej wartości inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wystąpiły ██████████

### 6.2.3.2. Inne odnalezione informacje

Podczas prac analitycznych w Agencji odnaleziono 2 publikacje w formie abstraktu oceniające efektywność kosztową lenalidomidu: Moller 2012 i Deniz 2008.

**Moller 2012:** Niniejsza publikacja miała na celu zbadanie efektywności kosztowej lenalidomidu w połączenie z dexametasonem w porównaniu z bortezomidem u pacjentów z nawracającym lub opornym szpiczakiem mnogim.

Wykonano analizę efektywności kosztów oraz użyteczności kosztów. Analiza została oparta na symulacji zdarzeń dyskretnych w horyzoncie 2 lat z perspektywy płatnika publicznego. Zastosowano 4% dyskontowanie kosztów oraz wyników.

Porównywano następujące interwencje:

- lenalidomid w dawce 25 mg przez 21 dni w cyklach 28 dniowych w połączeniu z deksametasonem.
- bortezomib podawany w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>, w 3-5 sekundowych bolusach, dożylnie, podanie w dniach : 1; 4; 8; 11, następnie 10 dni przerwy w 3-tyg. cyklu.

Analizę sfinansowała firma Celgene Int.

Dane dotyczące efektywności klinicznej pochodziły z opublikowanych badań klinicznych: 2 dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametasonem i 1 dla bortezomibu. Dane dla użyteczności pochodziły z opublikowanych badań użyteczności kosztów pacjentów ze szpiczakiem mnogim przeprowadzonych przez Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Study Group.

W analizie ekonomicznej zawarto następujące koszty: leków, podania leku, monitorowania oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Koszty oceniano na podstawie danych z badań klinicznych lub kwestionariuszy.

Zastosowano jednokierunkową analizę wrażliwości parametrów: horyzontu czasowego, kosztów, dyskontowania, czasu przeżycia po progresji oraz czasu progresji.

Dla porównania lenalidomidu i bortezomibu inkrementalny koszt/QALY wyniósł 247 078 NOK oraz inkrementalny koszt/LYG wynosi 198 714 NOK.

Autorzy stwierdzili, że lenalidomid w skojarzeniu z dexametasonem wykazuje opłacalność w porównaniu z bortezomidem z perspektywy płatnika w Norwegii.

**Deniz 2008:** Celem niniejszej publikacji była ocena długoterminowych zdrowotnych i kosztowych konsekwencji stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem w populacji pacjentów ze szpiczakiem mnogim w Szkocji, u których zastosowano wcześniej inną terapię.

W analizie wykorzystano model oparty na symulacji zdarzeń dyskretnych. Dane dotyczące pacjentów zaczerpnięto z badań klinicznych III fazy.

Koszty i efekty oszacowano w horyzoncie 2 lat. Koszty i wyniki dyskontowano na poziomie 3,5%. Dane dotyczące użyteczności na podstawie kwestionariusza EQ-5D zaczerpnięto z badania Dutch-Belgian Haemato-Oncology Cooperative Study Group.

Dla leczenia lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem efektywność kosztowa została oszacowana na poziomie 28 980 £/QALYG. Analiza wrażliwości wykazała spójność wyników analizy w przypadku różnych scenariuszy.

## 6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W przygotowaniu niniejszej analizy wykorzystano BIA oraz model finansowy podmiotu odpowiedzialnego, które w Agencji zmodyfikowano pod kątem ocenianego problemu decyzyjnego oraz zaktualizowano m.in.: w zakresie kategorii kosztowych i liczby pacjentów.

### 6.3.1. Metodologia oceny

Nie dotyczy.

### 6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Nie dotyczy.

### 6.3.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykonana w AOTM

#### Cel analizy

Niniejszą analizę wykonano w celu oszacowania konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce, usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano co najmniej jeden schemat leczenia, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach zdrowotnego programu terapeutycznego: chemioterapii niestandardowej.

#### Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Liczebność populacji poddanej niniejszej analizie oszacowano na podstawie danych uzyskanych z opinii eksperckich, danych pochodzących z BIA podmiotu odpowiedzialnego, oraz danych udostępnionych przez NFZ.

Wg najnowszych danych KRN w 2010 r., liczba osób z rozpoznaniem C90 (szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych) wyniosła 1 247. Z tej grupy, wg szacunków [redacted], liczba chorych kwalifikujących się aktualnie do terapii lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem waha się od 100 do 150 przypadków rocznie (średnio 125, tj. ok. 10% wszystkich z grupy C90). [redacted] szacowała tę liczbę na 200 chorych (16%). W niniejszej analizie przyjęto brak wzrostu zapadalności z roku na rok, z racji czego liczba włączonych pacjentów w 1 i 2 roku będzie taka sama.

Przyjmując sposób szacowania liczby pacjentów leczonych bortezomibem w BIA podmiotu odpowiedzialnego analityk AOTM obliczył, że [redacted]. Z uwagi na brak opublikowanych danych na stronie NFZ za okres listopad-grudzień 2012 r., brakujące wartości ekstrapolowano na podstawie danych za okres od stycznia do października 2012 r. Kalkulacje wykonano w programie MS Excel 2010). [redacted] zacerpnięto z BIA podmiotu odpowiedzialnego. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki niniejszej BIA przedstawiono w dwóch wariantach populacyjnych: pierwszym, opartym o dane udostępnione przez ekspertów klinicznych i drugim, opartym o dane przekazane przez NFZ. W przypadku drugiego wariantu, niezbędna była ekstrapolacja wartości. W tym celu, przeanalizowano dotychczasowy trend zmian populacji i wyznaczono prognozowaną liczbę pacjentów leczonych lenalidomidem w kolejnych dwóch latach. Jednocześnie oszacowaną wartość uznano za maksymalną liczbę pacjentów, jak byłaby poddawana terapii lenalidomidem.

#### Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ). Ze względu na brak współpłacenia chorych za świadczenie zdrowotne w ramach przedmiotowego sposobu finansowania nie rozważano perspektywy pacjenta.

#### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2013–2014). Należy mieć na uwadze, iż wg art. 70, ust. 1 ustawy o refundacji, świadczenia chemioterapii niestandardowej określone w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej są realizowane na dotychczasowych zasadach, nie dłużej jednak niż do dnia 31 grudnia 2013 r.

#### Porównywane scenariusze

W BIA porównano skutki dla budżetu refundacyjnego NFZ dwóch scenariuszy:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego finansowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w przedmiotowym wskazaniu w ramach zdrowotnego programu terapeutycznego: chemioterapii niestandardowej;
- scenariusza „nowego”, zakładającego usunięcie ocenianego świadczenia z ww. sposobu finansowania.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości (tylko w wariancie BIA opartej o dane eksperckie) oraz analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego.

## Udziały w rynku

### Scenariusz istniejący

Obecnie w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenia szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytowego) C90 wg ICD 10 pacjenci stosują preparat Velcade®. Program obejmuje zarówno leczenie pierwszej linii (terapia skojarzona VMP), jak i leczenie pacjentów, u których wystąpiła oporność w trakcie zastosowanej terapii szpiczaka mnogiego lub nawrót po skutecznej terapii (monoterapia bortezomibem).

Z informacji udostępnionych przez ekspertów klinicznych, jak również z wytycznych klinicznych [PGSz 2012], można wnioskować, iż część populacji z RRMM poddawana jest również innym schematom, np. opartym na talidomidzie. Jednak z uwagi na brak wiarygodnych danych o udziale tych opcji terapeutycznych w przedmiotowym wskazaniu, w niniejszej analizie rozpatrywano jedynie populację przyjmującą lenalidomid lub bortezomib.

### Scenariusz nowy

Założono, iż po usunięciu lenalidomidu z programu: chemioterapii niestandardowej, grupa pacjentów leczona tym lekiem zostanie włączona do leczenia bortezomibem.

## Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

### Koszty leków

#### Revlimid® (lenalidomid)

Według ChPL Revlimid, zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach. W poniższej tabeli podano kalkulację koszu leczenia lenalidomidem jednego pacjenta w przeliczeniu na jeden cykl.

Tabela 42. Ceny dostępnych opakowań produktu leczniczego Revlimid® [na podstawie BIA podmiotu odpowiedzialnego]

Opakowanie	Cena netto	Cena brutto	Opakowanie	Cena netto
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████		
██████████	██████████	██████████		
██████████	██████████	██████████		

W niniejszej analizie przyjęto konserwatywną wartość liczby cykli na poziomie 7 w dwóch kolejnych latach.

Koszty całego schematu leczenia z zastosowaniem preparatu Revlimid® w oparciu o wyżej przedstawioną średnią liczbę cykli przypadającą na pacjenta przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Całkowity koszt preparatu Revlimid® w całym okresie terapii [na podstawie BIA podmiotu odpowiedzialnego oraz własnych obliczeń]

Rok	Średni koszt leku / cykl [PLN]	Liczba cykli leczenia	Koszt całkowity [PLN]
2013	██████████	7	██████████
2014		7	██████████

### Deksametazon

Zgodnie z ChPL Revlimid, lenalidomid jest stosowany w skojarzeniu z deksametazonem w przedmiotowym wskazaniu. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie wyników badań klinicznych i



laboratoryjnych [ChPL Revlimid]. W poniższej tabeli zestawiono preparaty zawierające deksametazon. Ceny preparatów zaczerpnięto z obwieszczenia MZ z dnia 21.12.2012 r. W oszacowaniach kosztów uwzględniono produkty refundowane, dostępne w postaci tabletek.

**Tabela 44. Refundowane preparaty zawierające substancję czynną – deksametazon, postać farmakologiczna: tabletki**

Nazwa handlowa	Skład/dawka	Cena detaliczna [PLN]	Limit [PLN]	Kwota refundacji [PLN]
Pabi-Dexamethason	20 tabl./0,5 mg	4,99	3,60	0,40
Pabi-Dexamethason	20 tabl. (fiol.)/ 1 mg	7,20	7,20	4,00

Procentowy udział preparatów zawierających deksametazon określono na podstawie informacji udostępnionej na stronie internetowej NFZ: Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do października 2012 r. [Komunikat DGL z 30.01.2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5302>]

Udział ważony liczbą sprzedanych opakowań wyniósł dla dawki 0,5 mg 4%, natomiast dla dawki 1 mg 96%. Stąd całkowity koszt podania deksametazonu na 1 pacjenta wyniósł 433,66 PLN.

### **Velcade® (bortezomib)**

Cenę bortezomibu zaczerpnięto z Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. Wynosi ona 1 301,79 PLN za 1 mg leku w postaci proszku do sporządzania roztworu iniekcyjnego.

**Tabela 45. Zestawienie kosztów preparatu Velcade®**

Wielkość opakowania	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Cena za 1mg [PLN]
1 fio ka x 1 mg	1 301,79	1 301,79
1 fiolka x 3,5 mg	4 556,27	

Oszacowanie wielkości oraz kosztu jednorazowej dawki bortezomibu zaprezentowano w poniższej tabeli. Przyjęto średnią powierzchnię ciała pacjentów na poziomie 1,7 m<sup>2</sup>.

**Tabela 46. Oszacowanie jednorazowej dawki i kosztu bortezomibu [na podstawie BIA podmiotu odpowiedzialnego]**

Standardowa dawka bortezomibu [mg/m <sup>2</sup> ]	Średnia powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	Średnia dawka mg/powierzchnię ciała	Koszt dawki [PLN]
1,3*	1,7	2,21	2 876,96

\* Leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytozowego) (ICD-10 C 90). Załącznik B.13 do Załącznika do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. (poz. 103).

Zgodnie z ChPL Velcade jeden cykl leczenia bortezomibem obejmuje 21 dni. Lek podawany jest w dawce 1,3 mg na 1 m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniu 1, 4, 8, 11 cyklu, natomiast w dniach od 12 do 21 włącznie następuje przerwa w podawaniu leku.

Leczenie bortezomibem trwa 18 tygodni i obejmuje 6 cykli. U pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie (remisja częściowa po 4 cyklach), ale u których nie stwierdzono całkowitej remisji można zastosować maksymalnie do 8 cykli leczenia w czasie 24 tygodni. W razie wystąpienia bardzo dobrej reakcji na leczenie, umożliwiającą wcześniejsze wykonanie przeszczepienia komórek krwiotwórczych, dopuszcza się przerwanie leczenia bortezomibem po mniej niż 6 cyklach. Chory może następnie otrzymać pozostałe cykle w ramach leczenia poprzyszczepowego. W razie wystąpienia przerwy w leczeniu spowodowanej umiarkowanymi działaniami niepożądanymi leczenie jest wydłużone o tę przerwę.

Zgodnie z powyższym w niniejszej analizie przyjęto, że średni czas leczenia preparatem Velcade® wynosi 6 cykli. Średni koszt chemioterapeutyku w jednym cyklu leczenia (4 podania) oraz całym okresie terapii (6 cykli) przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 47. Całkowity koszt preparatu Velcade® podczas jednego cyklu leczenia oraz całym okresie terapii [na podstawie BIA podmiotu odpowiedzialnego i oszacowań własnych]**

Preparat	Koszt jednostkowy leku [PLN]	Liczba podań leku/cykl*	Koszt/cykl [PLN]	Liczba cykli leczenia*	Koszt całkowity [PLN]
Velcade®	2 876,96	4	11 507,82	6	69 046,94

\* Leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytozowego) (ICD-10 C 90). Załącznik B.13 do Załącznika do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. (poz. 103).

Całkowity koszt leczenia bortezomibem wynosi 11 507,82 PLN/cykl, natomiast łączne wydatki związane z chemioterapeutykami w przeliczeniu na średni okres leczenia preparatem Velcade® (6 cykli) oszacowano na **69 046,94**.

### Koszty podania leków

#### Revlimid® (lenalidomid)

Podanie lenalidomidu sprowadza się do wydania leku pacjentowi (kapsułka) w ramach wizyty ambulatoryjnej. Zgodnie z ChPL Revlimid, leczenie lenalidomidem musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Tabela 48. Koszt wizyty ambulatoryjnej [Zarządzenie NFZ nr 95/2012/DGL]

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba wizyt/cykl	Koszt/cykl [PLN]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	2	52,00	104,00	1	104,00

#### Velcade® (bortezomib)

Podanie bortezomibu wiąże się z jednodniową hospitalizacją pacjenta, gdyż lek podawany jest w formie bolusa. Wycenę punktową takiej hospitalizacji zaczerpnięto z Zarządzenia NFZ nr 95/2012/DGL. Cenę jednostkową punktu rozliczeniowego dla świadczeń szpitalnych wykonywanych w ramach programu lekowego przyjęto na poziomie 52 PLN. Wartość punktową oraz koszt hospitalizacji jednodniowej związanej z podaniem leku zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 49. Koszt hospitalizacji w ramach programu lekowego [Zarządzenie NFZ nr 95/2012/DGL]

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	9	52,00	468,00

Koszty podania preparatu Velcade® w przeliczeniu na 1 cykl oraz cały okres leczenia (6 cykli) został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 50 Koszt podania bortezomibu [opracowanie własne]

Preparat	Koszt jednostkowy podania [PLN]	Liczba podań leku/cykl*	Koszt/cykl [PLN]	Liczba cykli leczenia*	Koszt całkowity [PLN]
Velcade®	468,00	4	1 872,00	6	11 232,00

Koszt podania chemioterapii z zastosowaniem bortezomibu w przeliczeniu na jeden cykl oraz cały okres leczenia (6 cykli) oszacowano odpowiednio na 1 872,00 PLN oraz 11 232,00 PLN.

### Koszty monitorowania

W analizie uwzględniono koszty badań diagnostycznych, którym poddawani są pacjenci w ramach programu lekowego. Dane zaczerpnięto z Zarządzenia NFZ nr 95/2012/DGL. Oszacowanie kosztów rocznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Koszty diagnostyki w programie leczenia szpiczaka plazmatyczno-komórkowego (plazmocytozowego)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Ryczałt [punkt]	Cena punktu [PLN]	Koszt diagnostyki [PLN]
5.08.08.0000019	Diagnostyka w programie leczenia szpiczaka plazmatyczno-komórkowego (plazmocytozowego)	54	52,00	2 808,00

Koszt diagnostyki przeprowadzanej w ramach programu „Leczenia szpiczaka plazmatyczno-komórkowego (plazmocytozowego)” w przeliczeniu na pacjenta wynosi 2 808,00 PLN.

### Zestawienie kosztów

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kosztów leczenia z zastosowaniem preparatu Revlimid® oraz Velcade® w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym”, wyznaczone z perspektywy NFZ. Koszty przeliczono na jednego pacjenta oraz dla całej populacji docelowej.

**Tabela 52. Zestawienie kosztów leczenia mnogiego przedmiotowego wskazania w przeliczeniu na jednego pacjenta**

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	2013	2014	2013	2014
Koszt leku Revlimid (chemioterapia niestandardowa) [PLN]	██████	██████	█	█
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym [PLN]	728	728	0	0
Koszt deksametazonu [PLN]	464	464	0	0
Koszt leku Velcade (program lekowy) [PLN]	69 046	69 046	69 046	69 046
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu – podanie leku Velcade [PLN]	11 232	11 232	11 232	11 232
Diagnostyka [PLN]	2 808	2 808	2 808	2 808

**Tabela 53. Zestawienie kosztów leczenia przedmiotowego wskazania w populacji docelowej**

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	2013	2014	2013	2014
Koszt leku Revlimid (chemioterapia niestandardowa) [PLN]	██████	██████	█	█
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym [PLN]	██████	██████	█	█
Koszt deksametazonu [PLN]	██████	██████	█	█
Koszt leku Velcade (program lekowy) [PLN]	██████	██████	██████	██████
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu – podanie leku Velcade [PLN]	██████	██████	██████	██████
Diagnostyka [PLN]	██████	██████	██████	██████

### Zużycie zasobów

**Tabela 54. Zestawienie zużycia zasobów - pacjenci kwalifikujący się do leczenia lenalidomidem oraz bortezomibem [opracowanie własne na podstawie BIA podmiotu odpowiedzialnego]**

Parametr		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
		2013	2014	2013	2014
<b>Preparat Revlimid® (chemioterapia niestandardowa) [mg]</b>	Opinie eksperckie	██████	██████	█	█
	NFZ	██████	██████	█	█
<b>Dexametazon [mg]</b>	Opinie eksperckie	██████	██████	█	█
	NFZ	██████	██████	█	█
<b>Liczba wizyt związanych z wykonaniem programu- wydaniem leku Revlimid®</b>	Opinie eksperckie	██████	██████	█	█
	NFZ	██████	██████	█	█
<b>Lek Velcade® (program lekowy) [mg]</b>	Opinie eksperckie	██████	██████	██████	██████
	NFZ	██████	██████	██████	██████
<b>Liczba hospitalizacji związanych z wykonaniem programu- podanie leku Velcade® (program lekowy)</b>	Opinie eksperckie	██████	██████	██████	██████
	NFZ	██████	██████	██████	██████
<b>Diagnostyka</b>	Opinie eksperckie	██	██	██	██
	NFZ	██	██	██	██

Zużycie zasobów dla populacji docelowej przedstawiono z podziałem na dwa alternatywne warianty, uwzględniające różne liczebności poszczególnych grup pacjentów. Na potrzeby obliczeń przyjęto, że terapia lenalidomidem wymaga średnio 7 cykli leczenia, natomiast bortezomibem 6 cykli. Zużycie preparatów

przedstawiono w postaci liczby miligramów, wykorzystanych do przeprowadzenia pełnych terapii wszystkich poddanych leczeniu pacjentów w przedmiotowym wskazaniu w ciągu roku (odpowiednio dla lat 2013 i 2014). Zużyte zasoby związane z diagnostyką w ramach programu lekowego rozliczane raz w roku na 1 pacjenta, zostały określone liczbą pacjentów korzystających z tych świadczeń.

#### 6.3.4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

##### 6.3.4.1. Informacje z raportu

Nie dotyczy.

##### 6.3.4.2. Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w/dla AOTM

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) dla populacji docelowej, którą stanowili pacjenci znajdujący się w drugim lub kolejnym rzucie leczenia i kwalifikujący się do leczenia preparatem Revlimid<sup>®</sup>. Ze względu na dużą rozbieżność danych uzyskanych z dwóch źródeł informacji, analityk AOTM opracował wyniki BIA w dwóch wariantach, wykorzystując odrębnie opinie eksperckie w zakresie leczenia szpiczaka mnogiego w przedmiotowym wskazaniu oraz dane finansowe pochodzące z NFZ.

##### Analiza podstawowa na podstawie danych eksperckich

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone na rozpatrywane leki w terapii szpiczaka mnogiego, u pacjentów stosujących uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia oraz inkrementalne wydatki/oszczędności NFZ przy założeniu usunięcia leku Revlimid<sup>®</sup> z programu chemioterapii niestandardowej. Wyniki odnoszą się do populacji określonej przez ekspertów klinicznych, tj. 163 pacjentów (średnia z wartości 125 i 200).


##### Analiza wrażliwości

W związku z brakiem jednolitych opinii odnoszących się do liczebności grupy pacjentów przyjmujących Revlimid<sup>®</sup>, w ramach BIA opartej o opinie eksperckie przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. W niniejszej analizie parametrem zmiennym była liczba pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia, poddawanych na przestrzeni 1 roku terapii Revlimidem<sup>®</sup>. Jako wartość podstawową do analizy przyjęto liczbę 163 pacjentów. W scenariuszu minimalnym, analizowaną wartością była liczba 100 pacjentów (minimalna liczba wg opinii [redacted]), natomiast w scenariuszu maksymalnym wartością maksymalną było 200 pacjentów (opinia [redacted]).

Tabela 56. Liczba pacjentów leczonych preparatem Revlimid<sup>®</sup> - wartość minimalna (100)

Rok	2013	2014
<b>Wielkość populacji docelowej – scenariusz istniejący</b>	■	■
<i>Pacjenci leczeni lenalidomidem</i>	100	100
<i>Pacjenci leczeni bortezomibem</i>	■	■
<b>Wielkość populacji docelowej – scenariusz nowy</b>	■	■

<i>Pacjenci leczeni lenalidomidem</i>	0	0
<i>Pacjenci leczeni bortezomibem</i>	■	■
<b>Scenariusz istniejący [PLN]</b>	■	■
<b>Scenariusz nowy [PLN]</b>	■	■
<b>Koszt inkrementalny [PLN]</b>	■	■
<b>Zmiana procentowa [%]</b>	■	■
<b>Zmiana kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej [PLN]</b>	■	■
<b>Procentowa zmiana kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej [%]</b>	■	■

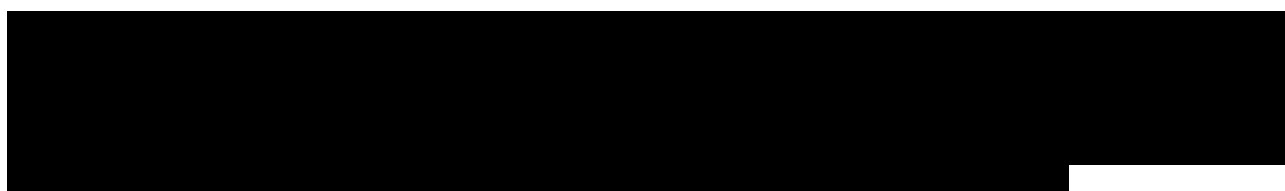


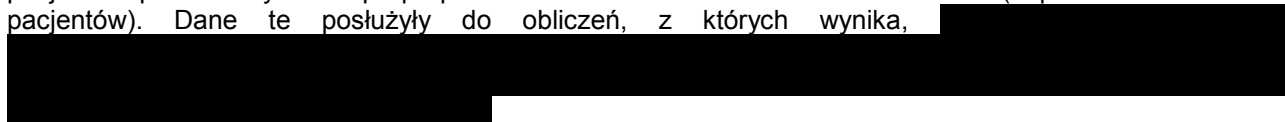
Tabela 57. Liczba pacjentów leczonych preparatem Revlimid® - wartość maksymalna (200)

Rok	2013	2014
<b>Wielkość populacji docelowej – scenariusz istniejący</b>	■	■
<i>Pacjenci leczeni lenalidomidem</i>	200	200
<i>Pacjenci leczeni bortezomibem</i>	■	■
<b>Wielkość populacji docelowej – scenariusz nowy</b>	■	■
<i>Pacjenci leczeni lenalidomidem</i>	0	0
<i>Pacjenci leczeni bortezomibem</i>	■	■
<b>Scenariusz istniejący [PLN]</b>	■	■
<b>Scenariusz nowy [PLN]</b>	■	■
<b>Koszt inkrementalny [PLN]</b>	■	■
<b>Zmiana procentowa [%]</b>	■	■
<b>Zmiana kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej [PLN]</b>	■	■
<b>Procentowa zmiana kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej [%]</b>	■	■



### Wyniki BIA na podstawie danych z NFZ

Na podstawie analizy trendów danych z lat 2010-2012 uzyskanych z NFZ, oszacowano przyszłą liczbę pacjentów poddawanych terapii preparatem Revlimid® w latach 2013 oraz 2014 (odpowiednio 444 i 526 pacjentów). Dane te posłużyły do obliczeń, z których wynika,



**Tabela 58. Wielkość populacji pacjentów z grupy docelowej w latach 2013-2014**

Rok		2013	2014
Scenariusz istniejący	Revlimid®	444	526
	Velcade®	■	■
	Razem	■	■
	Koszty [PLN]	■	■
Scenariusz nowy	Revlimid®	0	0
	Velcade®	■	■
	Razem	■	■
	Koszty [PLN]	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■	■
Procentowa zmiana		■	■

### Ograniczenia analizy wg AOTM

1. Pomimo wskazania przez ekspertów klinicznych innych opcji terapeutycznych (np. talidomidu) w leczeniu RRMM, w niniejszej analizie rozpatrywano udział jedynie dwóch z nich: lenalidomidu i bortezomibu. Podejście takie podyktowane jest brakiem informacji na temat rzeczywistego podziału rynku preparatów stosowanych w przedmiotowym wskazaniu. Zgodnie z wytycznymi PGSz 2012 „kombinacje zawierające lenalidomid są wskazane u chorych z objawami neuropatii o nasileniu co najmniej 2 stopnia w czasie wcześniejszego leczenia. Programy oparte na bortezomibie powinny być natomiast stosowane w przypadku upośledzenia funkcji nerek i przy zagrożeniach powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi”. Jako, że wymienione leki mogą być stosowane u pacjentów z odmiennymi powikłaniami, założenie, iż cała populacja leczona dotychczas lenalidomidem zostanie włączona do programu leczenia bortezomibem należy traktować ostrożnie. Ponadto lenalidomid może być również podawany u pacjentów z upośledzeniem nerek w zredukowanych dawkach [PGSz 2012]. Istotne jest również, iż bortezomib jest finansowany u pacjentów spełniających ściśle określone kryteria programu (m.in.: oporny/nawrotowy szpiczak mnogi), natomiast zgodnie z ChPL, lenalidomid może być stosowany po co najmniej I linii leczenia (wliczając leczenie podtrzymujące), na co zwrócił uwagę 1 z ekspertów klinicznych. Należy mieć również na uwadze fakt, iż eksperci określali liczbę wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem, bez podania konkretnego wskazania.
2. Istotnym ograniczeniem jest brak dostępu do wiarygodnych danych odnośnie udziałów w rynku poszczególnych terapii stosowanych w docelowej przedmiotowym wskazaniu (a co za tym idzie liczebności populacji docelowej). Co prawda, w niniejszej analizie wykorzystano dane udostępnione przez NFZ (kwota refundacji), ale nie oddają one rzeczywistego zużycia bortezomibu II i kolejnych liniach, gdyż dotyczą jego wykorzystania także w ramach I linii. Dlatego również dane populacyjne mogą być obarczone pewnym błędem. Główny problem ze statystyką polega na braku profesjonalnego rejestru chorych i braku informacji z ośrodków leczących, w jakim stopniu stosują się do zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej. Tak więc dane statystyczne podane przez ekspertów mogą odbiegać od rzeczywistości.
3. Należy mieć na uwadze, że w związku z brakiem aktualnych danych od NFZ (średnia cena lenalidomidu za 1 mg) koszty produktów Revlimid pochodzą z 2010 r. (dane producenta).

#### 6.3.4.3. Informacje z innych źródeł

Nie dotyczy

#### 6.3.5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Poniższe informacje opracowano na podstawie BIA podmiotu odpowiedzialnego.

„Lenalidomid jest substancją dostępną w postaci kapsulek, wydawaną z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

Produkt leczniczy Revlimid® należy podawać pod ścisłym nadzorem lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Efektywność leczenia lenalidomidem, będzie zależeć zatem głównie od stopnia, w jakim osoba podająca lek (lekarz/pacjent) zastosuje się do zaleceń dawkowania. Fakt ten nie ma jednak wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.”.

Obecnie w Polsce istnieje program lekowy w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, dlatego też nie ma potrzeby przeprowadzania dodatkowego przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów. „Polacy, chorzy na szpiczaka mnogiego jako jedyni w Unii Europejskiej nie mają dostępu do jednego z najnowszych i najlepszych leków - lenalidomidu, który pozwalałby im prowadzić normalne, aktywne życie. Obecnie chorzy na szpiczaka mnogiego mogą otrzymywać lenalidomid jedynie w ramach tzw. chemioterapii niestandardowej, ale wymaga to indywidualnej zgody dla każdego pacjenta z Narodowego Funduszu Zdrowia.”.

„Brak refundacji lenalidomidu (...) spowoduje pozbawienie sporej grupy pacjentów możliwości skutecznej walki z nawrotem choroby”. „Podjęcie decyzji o braku refundacji lenalidomidu grozi niezaakceptowaniem takiego postępowania przez pacjentów chorych na nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego i wywoła lęk w tej grupie chorych.”.

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

### 7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Ekspertki kliniczni, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię w przedmiotowej sprawie uważają, że oceniana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych. Podkreślili jego skuteczność, możliwość stosowania w przypadku wystąpienia polineuropatii, doustną drogę podania oraz fakt, iż jest podstawowym lekiem stosowanym w szpiczaku plazmacytowym.

### 7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot zlecenia Ministra Zdrowia dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej, z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego: chemioterapii niestandardowej – **podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia** (na podstawie art. 31e ust. 1a ustawy).

Szpiczak mnogi jest złośliwym, nieuleczalnym nowotworem hematologicznym (ok. 14%), charakteryzującym się monoklonalnym rozrostem komórek plazmatycznych. W Europie zapadalność na ten typ nowotworu wynosi ok. 4,5/100 000/rok.

Lenalidomid (nowszy analog talidomidu) wykazuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwingiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. Może być stosowany u chorych z polineuropatią lub z niewydolnością nerek (wymagana redukcja dawki). Jego podawanie w trakcie ciąży może prowadzić do wystąpienia działania teratogennego (u małp wywoływał wady wrodzone podobne do tych opisanych po talidomidzie). Natomiast deksametazon wykazuje długotrwałe i bardzo silne działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne.

#### Analiza kliniczna

Niniejszą analizę oparto na ocenie wyników AKL podmiotu odpowiedzialnego oraz badań odnalezionych w wyniku własnego wyszukiwania. Do analizy efektywności klinicznej włączono 2 RCT (MM 009 i MM 010), a do dodatkowej analizy bezpieczeństwa: 3 opracowania wtórne (Zamagni 2011, Carrier 2011, Palumbo 2008), 4 badania obserwacyjne (Alegre 2012, Klein 2009, Chen 2009, NCT 00179647) i 4 retrospektywne (Oehrlin 2012, Touzeau 2012, Alegre 2011, Klein 2011, Schwamborn 2011).

**Skuteczność:** Zarówno wyniki poszczególnych badań, jak i ich kumulacje w postaci metaanalizy wykazały w grupie leczonej lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (LEN+DEX) w porównaniu z placebo z deksametazonem (PLC+DEX) istotne statystyczne **wydłużenie czasu do progresji choroby i przeżycia całkowitego** (także w 48 miesięcznym okresie obserwacji) oraz **większe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem, całkowitej odpowiedzi, prawie całkowitej odpowiedzi i częściowej odpowiedzi**, a także **mniej ryzyko wystąpienia progresji choroby**. Na podstawie wyników z RCT wykazano **wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie** w grupie LEN+DEX w porównaniu w PLC+DEX.

**Bezpieczeństwo:** W grupie pacjentów leczonych LEN+DEX w porównaniu z PLC+DEX wykazano **istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia toksyczności**, tj.: **neutropenii, gorączki neutropenicznej, epizodów zakrzepowo-zatorowych** (wyniki z: MM 009 i MM 010 oraz ich kumulacja w metaanalizie), **anemii, trombocytopenii, zakrzepicy żył głębokich, infekcji ogółem** (wyniki z MM 009 i z metaanalizy), **zatoru tętnicy płucnej** (wyniki z metaanalizy), **hipokaliemii** oraz **biegunki w 3 stopniu toksyczności, rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych**, a także **rzadsze występowanie rezygnacji z badania w wyniku progresji choroby** (wyniki z MM 009). Pomiędzy opcjami terapeutycznymi nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie zdarzeń niepożądanych 3 stopnia toksyczności, tj.: zatoru tętnicy płucnej (wyniki z MM 009 i MM 010), biegunki, zaparcia, nudności, zmęczenia, obrzęków obwodowe, gorączki, astenii, infekcji górnych dróg oddechowych, utraty wagi



(metaanaliza), a także w stosunku do zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia toksyczności, tj.: zapalenia płuc, hiperglikemii, skurczy mięśniowych, duszności, bólów pleców, bólów kości, słabości mięśniowej, bólów stawowych, bólów głowy (wyniki z MM 009 lub MM 010).

Po podaniu terapii LEN+DEX u  $\geq 10\%$  pacjentów obserwowano przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych: hematologicznych (neutropenia, anemia, trombocytopenia, leukopenia), żołądkowo-jelitowych (zaparcia, biegunki, nudności, anoreksja), neurologicznych (neuropatia, zawroty głowy, astenia), ogólnych (zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy, bezsenność), mięśniowych (ból pleców, ból stawów), skórnych (wysypka), związanych z układem oddechowym (kaszel, duszność) i infekcji. Ponadto raportowano inne, ciężkie zdarzenia niepożądane, tj.: gorączkę neutropeniczną, zapalenie płuc, ból, hiperglikemię, odwodnienie, omdlenie, osłabienie mięśni, skurcze mięśni, świąd, zapalenie trzustki, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych. W związku ze stosowaniem produktu Revlimid zwrócono także uwagę na **ryzyko wystąpienia choroby żylna-zakrzepowej, ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności wątroby** (w tym śmiertelnych przypadków) przy innych czynnikach ryzyka, **potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego**, a także **występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych**.

### Analiza ekonomiczna

Analizę ekonomiczną (AE) wykonano na podstawie AE i modelu ekonomicznego podmiotu odpowiedzialnego zaktualizowanego w zakresie danych kosztowych. Celem AE podmiotu odpowiedzialnego było przeprowadzenie analizy opłacalności leczenia z udziałem lenalidomidu (preparat Revlimid<sup>®</sup>) w terapii skojarzonej z deksametazonem, wśród pacjentów z nawracającą lub oporną postacią szpiczaka mnogiego, [REDACTED] Analizę przeprowadzono w oparciu o model symulacji zdarzeń dyskretnych (DES), który umożliwia analizę specyficznych, faktycznych warunków opieki nad pacjentami ze szpiczakiem mnogim. Analizę wykonano z perspektywy NFZ w 30 letnim horyzoncie czasowym. Komparatorem był deksametazon w wysokich dawkach. [REDACTED]

[REDACTED] W Agencji wykonano również obliczenia w celu oszacowania ceny zbytu netto preparatu Revlimid, przy której górna granica przedziału ufności dla wskaźnika ICUR przyjmie wartość poniżej ustawowego progu opłacalności (105 801 PLN/QALY). Przy zachowaniu założeń analizy podstawowej i aktualizacji parametrów kosztowych cena ta wynosi: [REDACTED]

### Analiza wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet (BIA) wykonano na podstawie modyfikacji modelu finansowego i BIA podmiotu odpowiedzialnego pod kątem ocenianego problemu decyzyjnego oraz aktualizacji w zakresie kategorii kosztowych i liczby pacjentów. Analiza obejmowała scenariusz „istniejący”, zakładający finansowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w przedmiotowym wskazaniu w ramach zdrowotnego programu terapeutycznego: chemioterapii niestandardowej oraz „nowy”, zakładający usunięcie ocenianego świadczenia z ww. sposobu finansowania.

Oszacowano dwa alternatywne warianty dla przypadku usunięcia preparatu Revlimid<sup>®</sup> z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach zdrowotnego programu terapeutycznego: chemioterapii niestandardowej. Pierwszy z wariantów, oparty o opinie eksperckie (liczba pacjentów leczonych lenalidomidem wynosi 163) zakłada, że roczne wydatki budżetu NFZ na leki refundowane w leczeniu szpiczaka mnogiego u pacjentów stosujących uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia w pierwszych dwóch latach [REDACTED]

[REDACTED] Drugi wariant, w przypadku którego obliczeń dokonano na podstawie danych pochodzących z NFZ (liczba pacjentów leczonych lenalidomidem wynosi 444 i 526 w kolejnych latach), zakłada, że [REDACTED]

## 8. Piśmiennictwo

- AE podmiotu odpowiedzialnego** [redacted] Analiza efektywności kosztów preparatu Revlimid<sup>®</sup>, Instytut Arcana, Kraków 2010
- AE podmiotu odpowiedzialnego - Velcade** [redacted] Bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w terapii I rzutu szpiczaka mnogiego z wyodrębnieniem subpopulacji pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka (powyżej 75 r.ż., z niewydolnością nerek oraz wysokim ryzykiem cytogenetycznym) – analiza ekonomiczna, Instytut Arcana, Kraków 2012
- AKL podmiotu odpowiedzialnego** [redacted] et al., Analiza efektywności klinicznej lenalidomidu (Revlimid<sup>®</sup>) podawanego w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w nawrocie lub progresji, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia Instytut Arcana, Kraków 2011
- Alegre 2011** Alegre A., et al. Lenalidomide is effective as salvage therapy in refractory or relapsed multiple myeloma: analysis of the Spanish Compassionate Use Registry in advanced patients. *Int J Hematol* (2011) 93:351–360
- Alegre 2012** Alegre A., et al. Efficacy, safety and quality-of-life associated with lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: the Spanish experience. *Leukemia & Lymphoma*, September 2012; 53(9): 1714–1721
- Australian Prescriber 2009** Osborn M., New drugs in multiple myeloma, *Australian Prescriber*, 2009;32:95–8, 2009 <http://www.australianprescriber.com/magazine/32/4/article/1034.pdf> (ostatni dostęp 16.01.2013 r.)
- BIA podmiotu odpowiedzialnego** Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji preparatu Revlimid<sup>®</sup> w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, Instytut Arcana, Kraków 2011
- Blau 2010** Blau I, Gimsing P, Drenou B, Masini L, Lokhorst H, Waage A, De La Rubia J, Andreasson B, Collins J, Bravo M, Glasmacher A, Brandenburg N, Hernandez MT: Post-approval safety study (PASS) of lenalidomide compared with other treatments in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: First report on 518 patients. *Haematologica* 2010;95:154-155.
- Calvo 2010** Calvo JM, Alegre A, Garcia-Sanchez R, Hernandez MT, Giraldo P, Zudaire M, Gusmao B, Rodriguez JN, Calle C, Ramirez G, Inigo B, Martinez J, Oriol A: Efficacy and safety of lenalidomide in patients with multiple myeloma complicated by extramedullary plasmacytomas. *Haematologica* 2010;95 (s2):588.
- Carrier 2011** Carrier M, Le G, Tay J, Wu C, Lee AY: Rates of Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma Patients Undergoing Immunomodulatory Therapy with Thalidomide or Lenalidomide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thromb Haemost.* 2011 Jan 21. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04215.x.
- CCO 2012** Chen C., Lenalidomide in Myeloma Multiple: Guideline Recommendations, *Cancer Care Ontario*, EBS 5-6, 30 May 2012, <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=137819> (ostatni dostęp 10.01.2013 r.)
- Ceglarek 2010** Ceglarek B, Warzocha K, Konopka L: The evaluation of the efficacy combined treatment with revlimid and dexamethasone in previously treated subjects with multiple myeloma (MM) - The own study report. *Haematologica* 2010;95 (s2):597.
- Chen 2009** Chen C, Reece DE, Siegel D, et al. "Expanded safety experience with lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma", *Br J Haematol.* 2009 July; 146(2): 164–170.
- ChPL Pabi-Dexamethason** Charakterystyka Produktu Leczniczego Pabi-Dexamethason 0,5 mg i 1 mg, tabletki <http://leki.urpl.gov.pl/files/PabiDexamethason.pdf>
- ChPL Revlimid** Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid 2,5 mg, kapsułki twarde [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000717/WC500056018.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf)
- ChPL Velcade** Charakterystyka Produktu Leczniczego Velcade 1 mg i 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000539/WC500048471.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf)
- CIL** Strona Centrum Informacji o Leku <http://www.leki-informacje.pl/>
- Deniz 2008** Deniz B., Ishak J., Shearer A., Dale P., Caro J., Economic Evaluation of Lenalidomide for the Treatment of Multiple Myeloma in Scotland in Patients Who Have Received One Prior Therapy - Presented at the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research's 13th International Meeting, May 3–7, 2008; Toronto, Ontario, Canada
- Dimopoulos 2007** Dimopoulos M, Spencer A, Attal M. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007 Nov 22;357(21):2123-32.
- Dimopoulos 2009** Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A. et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2009 Nov;23(11):2147-52. Epub 2009 Jul 23.
- Dimopoulos 2010** Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, Goldschmidt H, Zonder JA, de C, Masliak Z, Reece D, Olesnyckyj M, Yu Z, Weber DM: The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer.* 2010 Aug 15;116(16):3807-14.
- Dmoszyńska 2009** Dmoszyńska A. (red), Szpiczak mnogi. Najnowsze metody rozpoznawania i leczenia. ANmedia, Warszawa 2009, str. 291-303
- Dmoszyńska 2009** Dmoszyńska A., Szpiczak mnogi; najnowsze metody rozpoznawania i leczenia, wyd. ANmedia, Warszawa 2009
- ELMMB 2013** East Lancashire Medicines Management Board, Joint medicines Formulary and Traffic Lights Index; <http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/joint-medicines-formulary/8/8-2/> (ostatni dostęp 10.01.2013 r.)
- EMN 2011** Heinz L., Multiple Myeloma Treatment Strategies with Novel Agents in 2011: A European Perspective, *European Myeloma Network, The Oncologist* 2011;16:388–403, 2011,

- <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/16/4/388.full.pdf+html> (ostatni dostęp 10.01.2013 r.)
- ESMO 2010** Harousseau L.J. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, European Society for Medical Oncology, Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v155–v157, 2010, [http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl\\_5/v155.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v155.full.pdf+html) (ostatni dostęp 16.01.2013 r.)
- IMWG 2009** Palumbo A., et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Leukemia (2009), 1–15 [http://myeloma.org/pdfs/IMWG\\_guidelines\\_ineligible.pdf](http://myeloma.org/pdfs/IMWG_guidelines_ineligible.pdf) (ostatni dostęp 10.01.2012 r.)
- Jurczyszyn 2010** Jurczyszyn A. (red), Szpiczak mnogi. Kompleksowa diagnostyka i terapia., Górnicki wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2010, str. 167-179
- Klein 2009** Klein U, Kosely F, Hillengass J, et al. "Effective prophylaxis of thromboembolic complications with low molecular weight heparin in relapsed multiple myeloma patients treated with lenalidomide and dexamethasone" Ann Hematol. 2009 Jan;88(1):67-71
- Klein 2011** Klein U., et al., Lenalidomide in combination with dexamethasone: effective regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma complicated by renal impairment. Ann Hematol (2011) 90:429–439
- KRN** Strona Krajowego Rejestru Nowotworów . Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://epid.coi.waw.pl/krn/>
- Ludwig 2010** Ludwig H, Zojer N: Renal recovery with lenalidomide in a patient with bortezomib-resistant multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol 2010;7:289-294.
- Moller 2012** Moller J, Nicklasson L, Murthy A. Cost-effectiveness of novel relapsed-refractory multiple myeloma therapies in Norway: lenalidomide plus dexamethasone vs bortezomib. Journal of Medical Economics 2011; 14(6): 690-697
- MSAG 2012** Clinical Practice Guideline MULTIPLE MYELOMA, Medical Scientific Advisory Group, 2012 <http://www.myeloma.org.au/LinkClick.aspx?fileticket=5TdcjoGc278%3D&tabid=150&mid=575> (ostatni dostęp 10.01.2013 r.)
- NCCN 2013** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Multiple Myeloma, version 1.2013, National Comprehensive Cancer Network, 2013, [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf) (ostatni dostęp 11.01.2013 r.)
- NCT00179647** Study NCT00179647. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00179647?term=NCT00179647&rank=1> Expanded Access Program: Lenalidomide With or Without Dexamethasone In Previously Treated Subjects With Multiple Myeloma.
- NICE 2010** Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy, NICE technology appraisal guidance 171, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11898/44812/44812.pdf> (ostatni dostęp 11.01.2013 r.)
- Obwieszczenie MZ – 21.12.2012** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zal1\\_lekref\\_20121221.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal1_lekref_20121221.pdf)
- Obwieszczenie URPL** Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Leczniczych z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczalnych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2012/6/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/6/akt.pdf)
- Oehrlein 2012** Oehrlein K., et al. Successful Treatment of Patients With Multiple Myeloma and Impaired Renal Function With Lenalidomide: Results of 4 German Centers. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, Vol. 12, No. 3, 191-6, 2012 Elsevier Inc
- Ozaki 2011** Ozaki S, Harada T, Fujii S, Nakamura S, Miki H, Nakano A, Kagawa K, Takeuchi K, Abe M, Matsumoto T: Transient inflammatory reaction during lenalidomide plus reduced-dose dexamethasone therapy in two patients with relapsed multiple myeloma. Int J Hematol 2011, 93: 257-259.
- Palumbo 2008** Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. "Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma", Leukemia (2008) 22, 414–423.
- PBAC 2008** Public Summary Document, Lenalidomide, capsules, 5 mg, 10 mg, 15 mg and 25 mg, Revlimid®<sup>®</sup>, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2008, [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6B32D38E23C1D536CA257478000ACC25/\\$File/pbac-psd-lenalidomide-mar08.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6B32D38E23C1D536CA257478000ACC25/$File/pbac-psd-lenalidomide-mar08.pdf) (ostatni dostęp 17.01.2013 r.)
- PGSz 2012** Dmoszyńska A., et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy na rok 2012, Acta Haematologica Polonica; 43 (1):7-47, [http://pthit.pl/Acta\\_Haematologica\\_Polonica\\_plazmocytozy\\_rozpoznanie\\_nowe\\_leki\\_rozwazaniabr\\_lecznicze.658.html](http://pthit.pl/Acta_Haematologica_Polonica_plazmocytozy_rozpoznanie_nowe_leki_rozwazaniabr_lecznicze.658.html) (ostatni dostęp 16.01.2013 r.)
- Prescrire 2012** Treatment of multiple myeloma, 2009 Update, Prescrire, Rev Prescrire July 2009; 29 (309): 519-522, <http://english.prescrire.org/en/Search.aspx> (ostatni dostęp 11.01.2013 r.)
- San-Miguel 2010** San-Miguel JF, Dimopoulos MA, Stadtmauer EA, Rajkumar SV, Siegel D, Bravo ML, et al. Effects of Lenalidomide and Dexamethasone Treatment Duration on Survival in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Treated With Lenalidomide and Dexamethasone. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010 Oct 26:1-6.
- SMC 2010** Re-submission- lenalidomide, 5mg, 10mg, 15mg and 25mg capsules (Revlimid®) No. (441/08), Scottish Medicine Consortium, 9 April 2010, [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/lenalidomide\\_Revlimid](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/lenalidomide_Revlimid)

[FINAL April 2010 Resubmission Amended 160610.pdf](#) (ostatni dostęp 17.01.2013 r.)

<b>Strona AOTM</b>	Strona Agencji Oceny Technologii Medycznych <a href="http://www.aotm.gov.pl/">http://www.aotm.gov.pl/</a>
<b>Strona EMA</b>	Strona internetowa European Medicines Agency <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/">http://www.ema.europa.eu/ema/</a>
<b>Strona FDA</b>	Strona internetowa Food and Drug Administration <a href="http://www.fda.gov/">http://www.fda.gov/</a>
<b>Strona NFZ</b>	Strona internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia <a href="http://nfz.gov.pl/new/index.php">http://nfz.gov.pl/new/index.php</a>
<b>Strona URPL</b>	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <a href="http://bip.urpl.gov.pl/">http://bip.urpl.gov.pl/</a>
<b>Szczeklik 2012</b>	Dmoszyńska A. Szpiczak plazmocytowy. Szczeklik A. (red.) Choroby wewnętrzne 2011. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, wyd. 3, str. 1625-1630
<b>Touzeau 2012</b>	Touzeau C., et al., Efficacy of lenalidomide plus dexamethasone in patients older than 75 years with relapsed multiple myeloma. <i>Leukemia &amp; Lymphoma</i> , July 2012; 53(7): 1318–1320
<b>Wang 2011</b>	Wang H., et al., Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Or Refractory Multiple Myeloma: a Systematic Review. <i>Chin J Evid-based Med</i> 2011, 11(2): 187-194
<b>Weber 2007</b>	Weber DM, Chen C, Niesvizky R. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. <i>N Engl J Med</i> . 2007 Nov 22;357(21):2133-42.
<b>Yong 2010</b>	Yong K, Alegre Amor A, Browne P, Cavenagh J, Dodds T, Greil R, Horvath N, Ludwig H, O'Dwyer M, Oriol Rocafiguera A, Prince M, Taylor K, Knight R, Rosettani B: A multicenter, single-arm, open-label safety and quality of life study of lenalidomide plus dexamethasone in previously treated patients with multiple myeloma. <i>Haematologica</i> 2010;95 (s2):392.
<b>Zamagni 2011</b>	Zamagni E., et al., Multiple Myeloma, Venous Thromboembolism, and Treatment-Related Risk of Thrombosis. <i>SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS/VOLUME 37, NUMBER 3 2011</i>
<b>Zambello 2010</b>	Zambello R, Berno T, Dalla Torre C, Candiotti L, Lucchetta M, Campagnolo M, Trentin L, Briani C, Semenzato G: Peripheral neuropathy clinical course during lenalidomide therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: A single-centre prospective non interventional study. <i>Haematologica</i> 2010;95 (s2):587.
<b>Zangari 2010</b>	Zangari M, Tricot G, Polavaram L, Zhan F, Finlayson A, Knight R, Fu T, Weber D, Dimopoulos MA, Niesvizky R, Fink L: Survival effect of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and high-dose dexamethasone. <i>J Clin Oncol</i> 2010;28:132-135.
<b>Zarządzenia 51/2012/DSOZ NFZ</b>	Zarządzenie Nr 51/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 sierpnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
<b>Zarządzenia NFZ nr 102/2012/DGL</b>	Zarządzenie Nr 102/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
<b>Zarządzenie 71/2012/DSOZ NFZ</b>	Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
<b>Zarządzenie 72/2011/DSOZ NFZ</b>	Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne:
<b>Zarządzenie NFZ Nr 95/2012/DGL</b>	Zarządzenie Nr 95/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).

## 9. Załączniki

- AW-1. ██████████ et al., Analiza efektywności klinicznej lenalidomidu (Revlimid<sup>®</sup>) podawanego w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w nawrocie lub progresji, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, Instytut Arcana, Kraków 2011
- AW-2. ██████████ Analiza efektywności kosztów preparatu Revlimid<sup>®</sup>. Instytut Arcana, Kraków 2010
- AW-3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji preparatu Revlimid<sup>®</sup> w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Instytut Arcana, Kraków 2010
- AW-4. Strategia wyszukiwania przeprowadzona w Agencji