



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Revlimid (lenalidomid)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-16/2013

Data ukończenia: 06 października 2013

## Wykaz skrótów

ABH – *Associação Brasileira de Hematologia*  
ACN – *Anglia Cancer Network*  
AE – analiza ekonomiczna  
AHS – *Alberta Health Services*  
AIAT – aminotransferaza alaninowa  
AKL – analiza kliniczna  
alloRIC – allogeniczne przeszczepienie z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności  
alloSCT – allogeniczne przeszczepienie,  
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych  
AP – *Australian Prescriber*  
APD – analiza problemu decyzyjnego  
AR – analiza racjonalizacyjna  
ASA – kwas acetylosalicylowy  
ASH – American Society of Hematology  
AspAT – aminotransferaza asparaginianowa  
auto-HSCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych  
autoSCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych  
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji  
AWMSG – *All Wales Medicines Strategy Group*  
BCSH, UKMF - British Committee for Standards in Haematology, UK Myeloma Forum  
BIA – analiza wpływu na budżet  
CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*  
CCO – *Cancer Care Ontario*  
CCOHDSG – *Cancer Care Ontario Hematology Disease Site Group*  
CD – cyklofosfamid z deksametazonem  
CDT (CTD)– cyklofosfamid, deksametazon, talidomid  
CEA – (ang. cost-effectiveness analysis) analiza kosztów-efektywności  
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności  
CMPHU – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi  
CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*);  
CRD – cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon  
CUA – (ang. cost-utility analysis) analiza kosztów-żyteczności  
CVD – cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon  
DCEP-T – deksametazon, talidomid, cisplatyna, cyklofosfamid, etopozyd  
DES – (ang. discrete event simulation) modelem zdarzeń dyskretnych  
DGHM – *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie*  
DN – działania niepożądane  
DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie  
DT-PACE – deksametazon, talidomid i cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd  
ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*  
EFTA – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu  
EMA – (ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków  
EMCN – *East Midlands Cancer Network*  
ESMO – *European Society for Medical Oncology*  
FDA – *Food and Drug Administration*  
G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów  
GE - grupa ekspertów  
GGN – górna granica normy  
HR – hazard względny  
HTA – (ang. *health technology assessment*) ocena technologii medycznych  
HTD – wysokie dawki terapii  
ICER – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności  
ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności  
IgA – immunoglobulina A  
IHIT – Instytut Hematologii i Transfuzjologii  
IMWG – *International Myeloma Working Group*  
INAHTA – *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*  
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)  
LEN+DEX – lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem  
LYG – zyskanych latach życia  
MCCN – *Merseyside and Cheshire Cancer Network*  
MDS – zespoły mielodysplastyczne  
MM – szpiczak mnogi  
MP – melfalan, prednizon  
MPT – melfalan, prednizon, talidomid  
MSAG – *Medical Scientific Advisory Group*  
NCCHTA – *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*  
NCCN - National Comprehensive Cancer Network

nCR – prawie całkowita odpowiedź na leczenie  
NE – (ang. *non-evaluable*) pacjenci nie do oceny  
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia  
NICE – *National Institute for Clinical Excellence*  
NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne  
NNH –(ang. *number needed to harm*) liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie.  
OS – przeżycie całkowite  
PAD – botezomib, doksorubicyna, deksametazon  
PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*  
PBCN – *Pan Birmingham Cancer Network*  
PBSCT – przeszczepienie komórek macierzystych krwi obwodowej  
PD – (ang. *progressive disease*) progresja choroby  
PFS – przeżycie bez progresji choroby,  
PGSz – Polska Grupa Szpiczakowa  
PLC+DEX – placebo z deksametazonem  
PR – (ang. *partial response*) częściowa odpowiedź na leczenie  
PSUR – *Periodic Safety Update Report*  
PTAC – *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*  
PUO – Polska Unia Onkologii  
QALY – lata życia skorygowane o jakość  
RAD – lenalidomid, adriamycyna, deksametazon  
RCD – lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon  
RCT – randomizowane badanie kliniczne  
RD – lenalidomid z deksametazonem  
Rd – lenalidomid z niskimi dawkami deksametazonu  
RK – Rada Konsultacyjna  
RMP – lenalidomid, melfalan, prednizon  
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)  
RP – Rada Przejrzystości  
RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne  
RSS – instrument podziału ryzyka  
RTG – rentgenografia  
SBU – *Statens beredning för medicinsk utvärdering*  
SD – (ang. *stable disease*) stabilizacja choroby  
SIE, SIES, GITMO – *Italian Society of Hematology, Società Italiana di Ematologia Sperimentale, Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo*  
SMC – *Scottish Medicines Consortium*  
TD – talidomid, deksametazon  
TDD – talidomid, deksametazon, pegylovana doksorubicyna lizosomalna  
Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji  
TTR – czas do odpowiedzi na leczenie  
T-VAD – talidomid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon  
UE – Unia Europejska  
URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. 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 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)  
VAD – winkrystyna, antracyklina, deksametazon  
VCD – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon  
VD – bortezomib z deksametazonem  
VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie  
VM – bortezomib, melfalan  
VMBCP – winkrystyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon  
VMP – bortezomib, melfalan, prednizon  
VMPT – bortezomib, melfalan, prednizon, talidomid  
VRD – bortezomib, lenalidomid, deksametazon  
VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon  
VTD-PACE – bortezomib, talidomid, deksametazon i cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd.  
WHO – Światowa Organizacja Zdrowia  
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	14
2.5.2. Status rejestracyjny .....	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>17</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	31
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	36
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	41
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	45
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	46
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>48</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	48
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	50
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	58
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	58
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	58
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	60
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	61
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	61
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>62</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	64

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	65
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	65
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	67
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet.....	68
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>68</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>68</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>69</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>69</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	69
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	71
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	72
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>73</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>75</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>76</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>80</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>83</b>

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - Celgene Europe Limited.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem - Celgene Europe Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Celgene Europe Limited.

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 06.08.2013 r. MZ-PLA-460-19006-7/DJ/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696  
Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702  
Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086764  
Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771

Wnioskowane wskazanie:

Leczenie dorosłych ( $\geq 18$  lat) chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

3. [redacted]

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

[redacted]

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

[redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696 – [redacted]  
Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702 – [redacted]  
Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086764 – [redacted]  
Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771 – [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

**Analizy załączone do wniosku:**

- x analiza kliniczna
  - x analiza ekonomiczna
  - x analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - x analiza racjonalizacyjna
  - x inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**

Wnioskodawca:

Celgene Europe Limited

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Celgene Europe Limited

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Brak.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Accord – Carboplatin-Accord (Carboplatinum), Cisplatinum Accord (cisplatinum), Epirubicin Accord (Epirubicinum), Doxorubicinum Accord (Doxorubicinum)
  2. Actavis – Carboplatin-Actavis (Carboplatinum), Episindan (Epirubicinum)
  3. Alfa Wassermann – Alfaferone (interferon alfa)
  4. Aspen – Alkeran (melfalan)
  5. Astellas – Levact (bendamustyna)
  6. Baxter – Endoxan (Cyclophosphamidum), Holoxan (ifosfamidum)
  7. Celgene – Thalidomide Celgene (talidomid)
  8. Ebewe – Carboplatin-Ebewe (Carboplatinum), Cisplatin-Ebewe (Cisplatinum), Epirubicin Ebewe (Epirubicinum), Doxorubicin-Ebewe (doxorubicinum), Etoposid Ebewe (Etoposidum), Alexan (cytarabinum)
  9. Instytut Biotechnologii i Antybiotyków – Bioepicyna (Epirubicinum), Biorubina (Doxorubicinum)
  10. Janssen-Cilag – Velcade (bortezomib), Caelyx doxorubicinum liposomanum pegylatum
  11. Fresenius Kabi – Epirubicin Kabi (Epirubicinum)
  12. medac – Bleomedac (bleomycini sulphas), Carbomedac (carboplatinum), Doxorubicin medac (Doxorubicinum), Epimedac (Epirubicinum), Detimedc (Dacarbazineum)
  13. Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa SA – Pabi-Dexamethason (deksametazon)
  14. Pacira – Depocyte (Cytarabinum)
  15. Pfizer – Carboplatin-Pfizer (Carboplatinum), Farmorubicin PFS (Epirubicinum), Cytosar (Cytarabinum), Adriblastina PFS (Doxorubicinum), Adriblastina RD (Doxorubicinum)
  16. Schering-Plough – Intron A (interferon alfa-2B)
  17. Teva – Cisplatin Teva (Cisplatinum), Dacarbazine Teva (Dacarbazineum)
-



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 07 sierpnia 2013 r., znak: MZ-PLR-460-19006-7/DJ/13, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086764
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771

[REDAKCYJNE] Wnioskowane wskazanie obejmuje:  
Leczenie dorosłych ( $\geq 18$  lat) chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [REDAKCYJNE]  
[REDAKCYJNE]  
[REDAKCYJNE]  
[REDAKCYJNE]

Aktualnie lenalidomid jest finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego: chemioterapia niestandardowa w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD 10.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA:

1. [REDAKCYJNE] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza problemu decyzyjnego. [REDAKCYJNE], maj 2013.
2. [REDAKCYJNE] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza kliniczna. [REDAKCYJNE] maj 2013.
3. [REDAKCYJNE] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza ekonomiczna. [REDAKCYJNE], maj 2013.
4. [REDAKCYJNE] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDAKCYJNE], maj 2013

W związku, iż przedłożone analizy HTA nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 28.08.2013 r. znak AOTM-OT-4351-16(3)/SZ/2013, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 04.09.2013 r., znak: MZ-PLR-460-18875-11/MG/13, Ministerstwo wezwało wnioskodawcę do stosownych uzupełnień.

Natomiast w dniu 26.09.2013 r. do Agencji wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 25.09.2013 r., znak: MZ-PLR-460-19625-5 /BR/13 przekazujące uzyskane od wnioskodawcy następujące uzupełnienie:

- [REDAKCYJNE] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Uzupełnienie. [REDAKCYJNE], wrzesień 2013.
- [REDAKCYJNE] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza racjonalizacyjna. [REDAKCYJNE], wrzesień 2013.

Po ponownym sprawdzeniu zgodności przedstawionego uzupełnienia z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych stwierdzono, że w związku z rozbieżnościami pomiędzy populacją uwzględnioną w analizie ekonomicznej, czyli [REDAKCYJNE], a populacją określoną we wniosku o objęcie refundacją oraz [REDAKCYJNE]

wnioskodawca nie przedstawił analizy ekonomicznej dla całej populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem. Pomimo przedstawienia przez wnioskodawcę brakujących informacji dotyczących analizy wpływu na budżet, uzupełnienia nie zawierają populacji docelowej odpowiadającej wnioskowanej. W związku z czym dostarczona analiza nie spełnia większości wymagań określonych w rozporządzeniu. Dodatkowo informacje zawarte w analizie wpływu na budżet nie są aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie cen technologii wnioskowanej.

Pismem z dnia 01.10.2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-12/DJ/13 Minister Zdrowia zwrócił się z uprzejmą prośbą o przyspieszenie prac nad oceną leków finansowanych obecnie w ramach programu chemioterapii niestandardowej, w tym produktu leczniczego Revlimid.

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

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP nr 49/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 31/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowno uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia”</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem obniżenia ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, po obniżeniu kosztów terapii poniżej ustawowego progu opłacalności, świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych: podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których po stosowanym uprzednio co najmniej jednym schemacie leczenia nie uzyskano powodzenia lub wystąpiły objawy nietolerancji.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowno uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia”. Warunkiem dalszego finansowania terapii powinno być obniżenie ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej</p> <p>Jednocześnie, przychylając się do uzasadnienia zawartego w Stanowisku Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa, iż warunkiem dalszego finansowania terapii powinno być obniżenie ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.</p>
<p>Stanowisko RK (nr 20/10/26/2009)</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM (nr 36/2009)</p> <p>w sprawie zamiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego” w zakresie programu zdrowotnego.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne zmiany</b> zaproponowane w pismach Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 (pismo znak MZ-PLA-460-9759-1/EM/09 oraz MZ-PLA-460-9759-2/EM/09) polegające na zmianie warunków realizacji niektórych terapeutycznych programów zdrowotnych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Wnioskowane świadczenia były już przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej i zostały w większości pozytywnie zaopiniowane. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenia te istotnie poprawiają dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionych schorzeniach.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje zmianę warunków</b> realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego” w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-9759-1/EM/09).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> 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.</p>
<p>Uchwała nr 54/15/2008 z dnia 16.10.2008 r. w sprawie finansowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim</p>	<p><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</b> terapii do poziomu terapii <b>bortezom bem</b>.</p>	-

	<p><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.</p>
--	--

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Bortezomib (Velcade®)</b>			
Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim	Stanowisko RK nr 57/17/2010 z dnia 30.08.2010 r. Rekomendacja nr 30/2010 z dnia 30.08.2010 r.	<p><b>Zalecenia:</b> RK nie uznaje za zasadne usunięcia ani zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego Velcade® (bortezomib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> lek skuteczny, poprawiający przeżycie chorych na szpiczaka mnogiego; koszty leczenia bortezomibem są zbyt wysokie w porównaniu do jego efektywności klinicznej, zaleca się ich istotne zmniejszenie w dowolnym mechanizmie, np. porozumienia cenowego.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego Velcade® (bortezomib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> 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; istotnie większe prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia pacjentów bortezomibem w wyn ku wystąpienia działań niepożądanych; statystycznie znamienne poprawa jakości życia pacjentów leczonych bortezomibem.</p>
<b>Bendamustyna (Levact®)</b>			
Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim	Stanowisko RP nr 98/2012 z dnia 29.10.2012 r. Rekomendacja nr 88/2012 z dnia 29.10.2012 r.	<p><b>Zalecenia:</b> RP uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „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</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> bendamustyna jest skutecznym lekiem w terapii szpiczaka plazmocytozy i jest dobrze tolerowana; nie kwestionowano kosztu leku.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej: podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Bendamustyna jest lekiem długo stosowanym i ma dobrze poznany, akceptowalny profil bezpieczeństwa; terapia bendamustyną pozwala uzyskać statystycznie istotny dłuższy czas do niepowodzenia leczenia (o 4 miesiące) oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji o 7 miesięcy; 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.</p>

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Szpiczak mnogi (syn. szpiczak plazmocytowy, ICD-10 C90.0) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą charakteryzującą się proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty. [Szczeklik 2013]

### Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi ca. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ca. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi ca. 4,5/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, 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. [Szczeklik 2013]

Tabela 3. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów dla ICD-10 C.90 (szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych).

Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2011 r.		2010 r.		2009 r.	
		Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
Zachorowania	Liczba	bd	bd	570	677	503	629
	Współczynnik standaryzowany*	bd	bd	2,0	1,7	1,8	1,6
Zgony	Liczba	546	600	512	611	532	637
	Współczynnik standaryzowany*	1,8	1,3	1,8	1,3	1,9	1,5

\*na 100 000 mieszkańców; bd – brak danych.

### Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby jest nieznana. 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.

Rozwój szpiczaka jest kilkietapowy. W następstwie translokacji chromosomowych w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin, powstających w czasie przełączania klasy i somatycznych hipermutacji, dochodzi do zestawienia sekwencji wzmacniających geny kodujące immunoglobuliny z onkogenami, co prowadzi do unieśmiertelnienia komórki i pojawienia się ograniczonej liczby monoklonalnych plazmocytów (MGUS). Przejściu MGUS w szpiczaka plazmocyтового sprzyjają niestabilność kariotypu i dodatkowe aberracje genetyczne. Komórka, w której dochodzi do zmian zapoczątkowujących proces nowotworowy, to najprawdopodobniej limfocyt B pamięci immunologicznej. Nowotworowe komórki plazmatyczne szpiczaka 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 NFκB, wywołanej przez uwalnianie z komórek nowotworowych białko MIP-1α (macrophage inflammatory protein-1) i zmniejszenie stężenia naturalnego inhibitora RANKL – osteoprotegeryny. [Szczeklik 2013]

### Klasyfikacja

Szpiczak plazmocytowy może występować w kilku odmianach:

- *Guz plazmocytowy odosobniony* - występuje jako pojedynczy guz w kości i stanowi <5% wszystkich nowotworów plazmocytowych. U 1-2% chorych występuje poza kośćmi, w jakimkolwiek miejscu ciała.
- *Białaczka plazmocytoza* - najbardziej zaawansowane stadium szpiczaka. Rozpoznawana, gdy liczba nowotworowych plazmocytów we krwi przekracza 2000/μl lub >20% krążących leukocytów. Wyróżnia się białaczkę plazmocytozą pierwotną (de novo) i wtórną, która występuje jako schyłkowe stadium szpiczaka plazmocytozą. Obie postaci przebiegają agresywnie i w obu obserwuje się inaktywację TP53 (strażnik genomu) przez mutację kodującą lub delecję 17p13, co się wiąże ze złym rokowaniem i krótkim czasem przeżycia. Większość chorych przeżywa tylko kilka miesięcy od rozpoznania.
- *Zespół POEMS* - bardzo rzadka, osteosklerotyczna odmiana szpiczaka, charakteryzująca się polineuropatią, powiększeniem wątroby, śledziony lub węzłów chłonnych, endokrynopatią (najczęściej hipogonadyzmu, rzadziej ginekomastia, niedoczynność tarczycy lub kory nadnerczy, cukrzyca, nadczynność przytarczyc), obecnością białka M i zmianami skórnymi. [Szczeklik 2013]

**Obraz kliniczny**

Objawy są powodowane przez rozrost komórek nowotworowych i wydzielania przez te komórki białek i cytokin.

- 1) Ból kostny (najczęstszy objaw) – zlokalizowany w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, miednicy, żebrach, rzadziej czaszce i kościach długich; wywołany przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości, np. kompresyjne złamania kręgow.
- 2) Objawy neurologiczne – wskutek ucisku lub uszkodzenia rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych przez złamania patologiczne (głównie złamania kompresyjne kręgow) lub bezpośrednio przez guz nowotworowy; mogą występować niedowłady i porażenia kończyn
- 3) Objawy hiperkalcemii i jej następstw
- 4) Nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego – wskutek zmniejszonego stężenia prawidłowych immunoglobulin oraz zaburzeń w subpopulacjach limfocytów T.
- 5) Objawy niewydolności nerek (u ca. 30% chorych w chwili rozpoznania szpiczaka)
- 6) Objawy neuropatii obwodowej (u niektórych chorych), zwykle o charakterze ruchowo-czuciowym – spowodowane przez demielinizację i zwyrodnienie włókien nerwowych, naciekanie przez komórki nowotworowe, odkładanie złogów amyloidu w przestrzeniach okołonерwowych lub w naczyniach zaopatrujących w krew zakończenia nerwowe oraz bezpośrednio toksycznym wpływem białek M na zakończenia nerwowe w zespole nadmiernej lepkości krwi.
- 7) Objawy zespołu nadmiernej lepkości (u <10%) – zespół ten występuje przy dużym stężeniu białka M. Ryzyko jest największe (ca. 25%) w szpiczaku IgA, gdyż IgA łatwo polimeryzuje i zamyka naczynia mikrokrążenia, co upośledza czynność różnych narządów.
  - a) objawy neurologiczne – senność, ból głowy, upośledzenie słuchu, zaburzenia świadomości
  - b) upośledzenie czynności nerek
  - c) niewydolność serca
  - d) krwawienia (zwykle z nosa, dziąseł) wskutek zaburzeń krzepnięcia
- 8) Powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziona, guzy plazmocytowe pozaszpikowe – związane z naciekaniami plazmocytów
- 9) Żółtaki dłoni i podeszew (rzadki zespół paranowotworowy) [Szczeklik 2013]

**Leczenie i cele leczenia**

W leczeniu szpiczaka opornego lub nawrotu choroby stosuje się kombinacje leków immunomodulujących, takich jak talidomid i lenalidomid, oraz bortezomibu – inhibitora proteasomu. Wybór terapii zależy od leczenia indukującego. Przeszczepianie alogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-SCT) nie jest standardową metodą leczniczą z uwagi na dużą (28-40%) śmiertelność okołoprzeszczepową.

Leczenie wspomagające:

- 1) Zapobieganie niewydolności nerek: plazmafereza, odpowiednie nawodnienie chorego, leczenie wyjąławiające drogi moczowe (kotrimoksazol), unikanie leków nefrotoksycznych (np. aminoglikozydów, NLPZ) oraz radiologicznych środków cieniujących, leczenie hiperurykemii (allopuryinol), dostosowanie dawek niektórych leków (lenalidomid, kwasu zoledronowego) do klirensu kreatyniny.
- 2) Leczenie przeciwdziałające osteolizie: stosuje się bisfosfoniary przez 2 lata od rozpoznania choroby. Powrót do leczenia zaleca się w przypadku progresji choroby lub wystąpienia nowego zdarzenia kostnego: pamidronian, klodronian, kwas zoledronowy. W przypadku złamań kompresyjnych kręgow zaleca się rozważenie leczenia operacyjnego – werrebro- lub kifoplastyki.
- 3) Leczenie hiperkalcemii i przełomu hiperkalcemicznego
- 4) Leczenie hiperproteinemii i zaburzeń krzepnięcia: w przypadku znacznej hiperproteinemii: plazmafereza z substytucją albuminy lub czynników krzepnięcia
- 5) Leczenie niedokrwistości: u chorych z objawową niedokrwistością, poddanych chemioterapii, zaleca się leczenie erytropoetyną lub darbopoetyną. Nie należy stosować leków stymulujących erytropoezę przy stężeniu hemoglobiny > 12 g/dl.
- 6) Leczenie przeciwbólowe: paracetamol i opioidy (unikać NLPZ) oraz radioterapia
- 7) Zapobieganie zakażeniom: szczepienie pneumokokom oraz grypie; u chorych z nawracającymi, ciężkimi zakażeniami rozważenie substytucji dożyłnej immunoglobuliny; u chorych leczonych bortezomibem profilaktyka reaktywacji zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (acyklowir)



- 8) Profilaktyka przeciwzakrzepowa: u chorych leczonych talidomidem lub lenalidomidem z deksametazonem zaleca się stosowanie ASA lub heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej [Szczeklik 2013]

### Przebieg naturalny

Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20-30 lat, a nawet dłużej. U ca. 10% chorych choroba przebiega łagodnie i często nie wymagają oni leczenia (postać tłąca, smouldering/indolent myeloma). Skumulowane prawdopodobieństwo progresji do postaci objawowej wynosi 73% w ciągu 15 lat. Czas przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczał dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużył się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych. [Szczeklik 2013]

### Rokowanie

W badaniach klinicznych uzyskano następujące wyniki leczenia:

- Chemioterapia CTD – w leczeniu I rzutu u 83% chorych uzyskano częściową lub lepszą odpowiedź.
- Chemioterapia MPT – 76% chorych uzyskało częściową lub lepszą odpowiedź, średni czas przeżycia ca. 51 miesięcy.
- Inne nowe schematy
  - VMP (melfalan + prednizon + bortezomib) – wykazał wyższość nad MPT w zakresie odsetka przynajmniej częściowych odpowiedzi (71%), czasu do progresji choroby (24 mies.) i czasu trwania odpowiedzi (20 mies.). Schemat ten jest polecany jako leczenie I rzutu u starszych chorych niekwalifikujących się do HDTC i PBSCT, z towarzyszącą niewydolnością nerek.
  - MPR (melfalan + prednizon + lenalidomid) – uzyskano 77% ogólnych odpowiedzi (PR+CR), w tym 18% całkowitych remisji. Schemat stosowany jako leczenie II rzutu.
  - PAD (bortezomib + doksorubicyna + deksametazon) – uzyskano 95% ogólnych odpowiedzi, w tym 18% całkowitych remisji.
- HDTC z auto-PBSCT – odpowiedź u 81% chorych ( w tym 22% CR), odsetek 7-letnich przeżyć całkowitych 43%. [Szczeklik 2013]

Do oceny rokowania wykorzystuje się Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy IPI (Tab. 4).

Tabela 4. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) dla szpiczaka plazmocytozy

Stopień	Kryteria		Mediana czasu przeżycia (miesiące)
	$\beta_2$ -mikroglobulina w surowicy (mg/l)	albumina w surowicy (g/dl)	
1	<3,4	$\geq 3,5$	62
2	<3,5	<3,5	45
	3,5-5,5	niezależnie	
3	>5,5	niezależnie	29

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych [wniosek ref., ChPL\_Revlimid]

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696 Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702 Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086764 Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771
Substancja czynna	Lenalidomid
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	„Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- $\alpha$ i IL-6) przez monocyty.”

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL\_Revlimid]

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	14 czerwca 2007
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	14 czerwca 2007
Zarejestrowane wskazanie	Lek Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych (≥ 18 lat) chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [redacted] [redacted] [redacted] 3) [redacted]
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach. 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. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Produkt Revlimid jest wskazany do leczenia pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.
Przeciwwskazania	Kobiety ciężarne, Kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży, Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK

Poza dawkami produktu leczniczego Revlimid, o które wnioskuje podmiot odpowiedzialny zarejestrowane są dawki 2,5 mg oraz 7,5 mg. [źródło: <http://www.ema.europa.eu/ema/>]

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>]

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696 - [redacted] Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702 - [redacted] Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086764 - [redacted] Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771 - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	[redacted]
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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



### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w zarejestrowanym wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia [opracowanie własne].

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz), 2013	<p>Aktualnie nadal brak jest powszechnie zalecanego standardu leczenia postaci nawrotowych i opornych, głównie z powodu braku przekonujących badań porównujących poszczególne kombinacje leków, ale też i ogromnego zróżnicowania pacjentów w tej fazie choroby. Stosuje się zatem stale uaktualnianie zaleceń mających charakter roboczy i opartych zarówno na bieżących wynikach badań, jak i na całokształcie wiedzy klinicznej. Zaleca się dostosowanie programu leczenia do stanu pacjenta oraz specyfiki jego choroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka lub potwierdzoną klinicznie opornością na leczenie (np. nieskuteczność wcześniejszego leczenia z autoSCT), którzy są w dobrym stanie biologicznym, należy rozważyć alloSCT.</li> <li>• U pacjentów w gorszym stanie biologicznym (najczęściej w wieku &gt; 65 lat) należy zaplanować leczenie zachowawcze dobrane do jego stanu klinicznego oraz charakterystyki jego choroby, w szczególności odpowiedzi na poprzednie leczenie. Jest to tzw. leczenie „spersonalizowane”. W miarę możliwości należy umożliwić leczenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych (np. karfilzomibem, pomalidomidem). Czas trwania terapii nie jest ustalony obligatoryjnie. W przypadku stosowania bortezomibu lub leków alkilujących należy rozważyć przerwanie terapii po uzyskaniu stabilizacji choroby, aby zminimalizować ryzyko toksyczności. U pacjentów opornych na leczenie indukujące, poza badaniami klinicznymi, zaleca się schematy oparte na bortezomibie (gdy w I linii stosowano talidomid) lub talidomidzie, np. CTD, DT-PACE lub inne ze związkami platyny (gdy w I linii nie podawano talidomidu).</li> <li>• Pacjenci z nawrotem o przebiegu indolentnym mogą być początkowo leczeni schematami 2-lekowymi z lenalidomidem czy bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (np. RD, VD).</li> <li>• W postaci nawrotowej, która wystąpiła &gt; 6 miesięcy od pierwszej remisji, można powtórzyć leczenie pierwszo liniowe. Czas trwania kolejnej remisji jest jednak zwykle stosunkowo krótki, co wymaga wnikliwej kontroli i wcześniejszego zastosowania alternatywnej terapii.</li> <li>• Pacjenci z bardziej agresywnym i wczesnym (&lt; 6 miesięcy od zakończenia leczenia) nawrotem wymagają zwykle leczenia 3- i 4-lekowego z użyciem nowych produktów leczniczych (VTD, VRD, VTD-PACE). Dobór zestawu leków zależy także od odpowiedzi na poprzednie leczenie i wcześniejszej toksyczności.</li> <li>• Schematy zawierające lenalidomid są wskazane przede wszystkim u chorych z objawami neuropatii o nasileniu <math>\geq 2</math>. stopnia w czasie wcześniejszych terapii.</li> <li>• Programy oparte na bortezomibie powinny być natomiast stosowane w przypadkach upośledzenia funkcji nerek i przy zagrożeniach powikłaniami zakrzepowozatorowymi.</li> </ul>
	Polska Unia Onkologii (PUO), 2011	<p>W przypadku nawrotu choroby, gdy w indukcji nie stosowano nowych leków zaleca się schematy z ich użyciem: RD, VD, CTD, PAD, CVD, VTD. Gdy w I linii leczenia podawano nowe leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• można rozważyć ratunkowy autoSCT lub alloRIC,</li> <li>• w przypadku wystąpienia polineuropatii zastosować: RD, CD, bendamustynę lub bortezomib w mniejszej dawce,</li> <li>• w przypadku braku polineuropatii, jeżeli nawrót miał miejsce po &gt; 12 miesiącach powtórzyć leczenie I linii, a gdy remisja trwała &lt; 12 miesięcy zastosować nowe leki.</li> </ul> <p>W przypadku chorych niekwalifikujących się do wysoko dawkowej terapii i autologicznej transplantacji komórek macierzystych krwi obwodowej po niepowodzeniu leczenia I linii stosuje się, np. PAD, VAD, VMBCP, CD, lenalidomid.</p>

	Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT), bd	W chorobie nawrotowej można stosować bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem przy spełnieniu kryteriów programu terapeutycznego określonego przez NFZ (aktualnie programu lekowego – <i>przypis analityka AOTM</i> ). Alternatywnym postępowaniem może być podawanie: lenalidomidu w ramach leczenia niestandardowego (sugerowane u chorych z neuropatią), melfalanu z prednizonem lub w monoterapii, deksametazonu w monoterapii lub cotygodniowych cykli cyklofosfamidu. Chorzy w dobrym stanie ogólnym, którzy nie byli uprzednio leczeni za pomocą wysoko dawkowanego melfalanu mogą zostać poddani auto-SCT. Warunkiem jest uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie drugiego rzutu.
Świat	International Myeloma Working Group (IMWG), 2009	Leczenie odpornej lub nawrotowej postaci szpiczaka mnogiego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bortezomib +/- deksametazon, bortezomib + doksorubicyna lizosomalna, lenalidomid + deksametazon (stopień A, poziom dowodów Ia<sup>1</sup>),</li> <li>• talidomid + deksametazon, bortezom b + deksametazon, inne schematy z chemioterapią (np. doksorubicyną, cyklofosfamidem, melfalanem) lub nowymi lekami powinny być rozważone, kiedy wykorzystano już schematy ratujące (stopień B, poziom dowodów IIa<sup>1</sup>).</li> </ul> <p>U pacjentów z nawrotem po odpowiedzi trwającej dłuższej niż mediana PFS dla pierwotnej terapii można powtórzyć to samo leczenie. Pacjenci z nawrotem po krótkiej odpowiedzi (krótszej niż mediana PFS dla pierwotnej terapii) powinni być kolejno wprowadzeni do nowych schematów. Leki stosowane przed wznowieniem leczenia pozostają wtórną opcją, przy braku oznak progresji na ten lek. Wybór leczenia zależy od chorób współistniejących.</p>
Europa	Grupa ekspertów (GE) 2012 (finansowana przez Janssen Pharmaceuticals)	Powtórna autoSCT powinno się rozważyć jako możliwą opcję u pacjentów po remisji > 2 lata od pierwszej autoSCT. Allogeniczne przeszczepienie (alloSCT) może być opcją terapeutyczną w specyficznej grupie pacjentów, np. z wysokim czynnikiem ryzyka. Jednak zastosowanie alloSCT poza badaniem klinicznym nie jest zalecane. Leczenie drugiej linii wymaga indywidualnego podejścia oraz analizy poprzednio stosowanych schematów. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gdy w I linii stosowano leki nowej klasy: <ul style="list-style-type: none"> <li>- można powtórzyć ich podanie (po długiej remisji &gt; 1 rok lub przy braku toksyczności związanej z ich stosowaniem) – schematy oparte na lekach immunomodulujących, np. MPT, CTD, RD, Rd lub bortezom bie, np. VMP, VD (w przypadku braku neuropatii obwodowej lub jej wyleczenia przy braku innych alternatyw);</li> <li>- zmienić klasę leków (po krótkiej remisji lub toksyczności związanej z ich stosowaniem) – schematy oparte na bortezomibie, np.: bortezom b +/- deksametazon; bortezomib+pegylowana doksorubicyna lizosomalna; VTD; VCD; PAD; schematy oparte na lekach immunomodulujących, np.: RD; CRD, TD, CTD.</li> </ul> </li> <li>• Gdy w I linii nie stosowano leków nowej klasy, zaleca się wdrożenie schematów opartych na: lekach immunomodulujących, np.: LD, talidomid +/- deksametazon, CTD; bortezomibie, np.: bortezomib +/- deksametazon, bortezomib, pegylowana doksorubicyna lizosomalna, VCD; bortezomibie w skojarzeniu z lekami immunomodulującymi, np.: VMPT, VTD.</li> </ul> <p>Ponadto zawsze powinno się rozważyć udział w badaniach klinicznych nowych leków.</p>
	European Society for Medical Oncology (ESMO), 2013	Wybór terapii w nawrocie choroby zależy od kilku parametrów, tj. wieku, stanu sprawności, chorób współistniejących, typu, skuteczności i tolerancji wcześniejszego leczenia, liczby wcześniejszych linii leczenia, dostępności pozostałych opcji terapeutycznych i przedziału czasu od ostatniej terapii. Najczęściej stosuje się skojarzenie bortezomibu z deksametazonem. Talidomid i bendamustyna są skuteczne i często stosowane. Dostępne są także: RD, bortezom b w monoterapii, bortezom b z pegylowaną doksorubicyną. U młodszych pacjentów można rozważyć powtórna autoSCT, a w nawrocie choroby powinno się przeprowadzić alloSCT w ramach badania klinicznego. Kiedy to możliwe pacjentom powinno się zaoferować udział w badaniach klinicznych oceniających, np. pomalidomid czy karfilzomib. W przypadku, gdy pacjent nie kwalifikuje się do autoSCT (po zastosowaniu w I linii leczenia MPT lub VMP) w II linii leczenia stosuje się bendamustynę-prednizon, a następnie inne opcje, tj.: CTD, MP.
Wielka Brytania	British Committee for Standards in Haematology, UK Myeloma Forum (BCSH, UKMF), 2013	Wszyscy pacjenci z opornością na I linię leczenia powinni być rozważeni do włączenia do badania klinicznego (stopień A1 <sup>2</sup> ). Chorym nietolerującym talidomidu lub z opornością na I linię leczenia zaleca się schemat ratujący oparty na bortezom bie (stopień B2 <sup>2</sup> ). Pacjenci z neuropatią obwodową $\geq 2$ .stopnia ciężkości powinni otrzymać schemat oparty na lenalidomidzie (stopień B1 <sup>2</sup> ). Najodpowiedniejsze leczenie powinno zostać wybrane indywidualnie w zależności od wieku, czasu nawrotu, wcześniejszej terapii, funkcji szpiku kostnego, chorób współistniejących i preferencji pacjenta. Stosowane schematy leczenia opierają się na: talidomidzie, bortezomibie i lenalidomidzie, jeżeli nie ma przeciwwskazań powinno się je stosować z deksametazonem +/- chemioterapią, która zwiększa stopień odpowiedzi. O ile to możliwe, pacjenci powinni być leczeni w ramach badania klinicznego. Istotne jest stosowanie dobrej terapii podtrzymującej (stopień A1 <sup>2</sup> ). Powtórna transplantacja autologiczna może być rozważona u chorych z dobrą odpowiedzią na pierwszą transplantację ( $\geq 18$ miesięcy od progresji choroby) (stopień B1 <sup>2</sup> ).
	East Midlands Cancer Network (EMCN), 2013	W przypadku wystąpienia pierwszego nawrotu zaleca się włączenie pacjenta do badania klinicznego, a gdy jest to niemożliwe leczenie zależy od tego czy chory kwalifikuje się do ponownej autoSCT (wcześniejszej leczeni standardową chemioterapią i podani autoSCT, progresja choroby wystąpiła $\geq 12$ miesięcy po pierwotnym przeszczepieniu, stan sprawności wynosi 0-2 wg ECOG, prawidłowa funkcja wątroby, nerek, płuc i serca). Pacjenci powinni otrzymać schemat oparty na

		<p>bortezomib, np.: PAD lub VCD przed ponownym przeszczepieniem. Jeżeli pacjent nie kwalifikuje się do przeszczepienia powinien otrzymać bortezomib, który można stosować z kortykosteroidami i środkami alkilującymi, tj. cyklofosfamidem (np. VCD). W przypadku, gdy bortezomib podawany był w I linii leczenia, w II linii można zastosować schematy oparte na talidomidzie lub lenalidomidzie. W przypadku wystąpienia drugiego nawrotu zaleca się RD, jeżeli pacjenci otrzymywali wcześniej talidomid. W przypadku wystąpienia 3 lub kolejnych nawrotów można użyć ponownie schematu opartego na talidomidzie (np. CTD, MPT) lub alternatywnie bendamustyny, skojarzenia talidomidu z deksametazonem lub rozważyć włączenie do badania klinicznego, gdy jest to możliwe.</p> <p>Gdy ma miejsce pierwotna oporność choroby pacjenci powinni zmienić leczenia na schemat zawierający bortezomib (np. PAD lub VCD). W przypadku wystąpienia częściowej odpowiedzi podaje się melfalan z HTD+PBSCT, a gdy wystąpi odpowiedź mniejsza niż częściowa powinno się podać PAD lub VCD, rozważyć DT-PACE przed zastosowaniem HDT i PBSCT.</p>
	Merseyside and Cheshire Cancer Network (MCCN) 2013	Po pierwszym nawrocie choroby można zastosować RD, w przypadku kolejnego nawrotu rozważyć inne schematy leczenia lub RD, gdy nie był wcześniej stosowany. W II linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia stosuje się VD lub PAD, a w przypadku wystąpienia neuropatii 3-4. stopnia – RD.
	Anglia Cancer Network (ACN), 2013	W opornej i nawrotowej chorobie kontynuuje się najlepsze leczenie objawowe, ponownie podaje się bisfosfoniary; kiedy jest to możliwe wszystkim pacjentom oferuje się udział w badaniu klinicznym. W II linii leczenia stosuje się schematy oparte na bortezomibie, ponownie autoSCT (gdy progresja $\geq$ 12 miesięcy od pierwszego przeszczepienia). W III i kolejnych liniach leczenia można zastosować: kontynuację najlepszego leczenia objawowego, włączenie do odpowiedniego badania klinicznego, schematy oparte na lenalidomidzie, deksametazon w monoterapii lub w skojarzeniu ze środkami alkilującymi, np. cyklofosfamidem, melfalanem oraz talidomid lub bendamustynę czy też inne nowe leki. Schematy oparte na bortezomibie są odpowiednie dla osób, które odpowiedziały wcześniej na niego a okres czasu wolnego od leczenia $\geq$ 12 miesięcy.
	Pan Birmingham Cancer Network (PBCN), 2011	<p>W przypadku wystąpienia oporności, gdy to możliwe włączamy pacjenta dla badania klinicznego lub leczenie indywidualizujemy w zależności od wieku, wcześniejszej terapii i stanu zdrowia. U młodszych pacjentów ze stabilną chorobą jako II linię leczenia można rozważyć autoSCT. Można także zastosować talidomid, gdy chorzy nie otrzymywali go w I linii leczenia. Inne nowe leki (lenalidomid, bortezomib) demonstrują skuteczność, ale nie zostały jeszcze ocenione przez NICE i dlatego nie mogą być zalecane poza badaniem klinicznym.</p> <p>Pacjenci z nawrotem/progresją choroby powinni być włączani do badania klinicznego, gdy jest to możliwe. Istotne jest także stosowanie najlepszego leczenia wspomagającego. Pacjentom po pierwszym nawrocie, którzy mieli lub nie kwalifikują się do przeszczepienia oferuje się leczenie bortezomibem. Chorzy z nawrotem choroby mogą być także leczeni: schematami opartymi na talidomidzie (CTD, TD) lub środkami alkilującymi z/bez kortykosteroidów (w przypadku nietolerancji schematów opartych na talidomidzie, nieodpowiednich do leczenia bortezomibem lub lenalidomidem lub z przedłużoną odpowiedzią na wcześniejsze leczenie środkami alkilującymi). Lenalidomid może być stosowany u chorych po co najmniej dwóch nawrotach, którzy spełniają kryteria określone w rekomendacji NICE 2010.</p>
Włochy	Italian Society of Hematology, Società Italiana di Ematologia Sperimentale, Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (SIE, SIES, GITMO), 2012	Zarówno bortezomib w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną lizosomalną, jak i lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem powinny być zalecane do stosowania u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Wybór najlepszego leczenia zależy od wcześniejszej terapii. Na drodze konsensusu zaleca się, że pacjenci, którzy mają późny nawrót (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia) po schemacie zawierającym bortezomib powinni ponownie otrzymać bortezomib. We wczesnych nawrotach lub oporności na bortezomib powinni dostać lenalidomid z deksametazonem.
Niemcy	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHM), 2010	W progresji/oporności/nawrocie choroby można zastosować: bortezomib w monoterapii, w skojarzeniu z doksorubicyną lizosomalną (po co najmniej 1 wcześniejszej terapii i przeszczepieniu szpiku kostnego lub nie kwalifikują się do takiego leczenia), lenalidomid z deksametazonem (po co najmniej 1 wcześniejszej terapii), bendamustynę (w zaawansowanym szpiczaku plazmocytowym w II stadium z progresją lub III stadium w skojarzeniu z prednizonem). W przypadku nawrotu choroby można zastosować inne schematy z bortezomibem lub lenalidomidem. Jeżeli jest to możliwe pacjenta należy włączyć do badania klinicznego.
Francja	Prescrire, 2009	<p>U pacjentów z nawrotem lub opornością na wcześniejsze leczenie (w zależności od terapii zastosowanej w I linii i obserwowanej skuteczności) można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wysoko dawkową chemioterapię wraz z autoSCT,</li> <li>• talidomid,</li> <li>• bortezomib.</li> </ul>
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2014 <sup>3</sup>	<p>W przypadku nawrotu lub progresji choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci kwalifikują się do przeszczepienia (autoSCT; kategoria 1), a w przypadku ponownej progresji stosuje się terapie ratunkowe w ramach lub poza badaniami klinicznymi lub też alloSCT w ramach badania klinicznego;</li> <li>• pacjenci niekwalifikujący się do transplantacji otrzymują terapię ratunkową w ramach lub poza badaniem klinicznym, a następnie leczenie paliatywne.</li> </ul>

		Do preferowanych schematów terapii ratunkowej należą: powtórzenie terapii z I linii (jeżeli nawrót wystąpił po > 6 miesiącach), bortezom b (kategoria 1), VD, VRD, bortezomib/doksorubicyna liposomalna (kategoria 1), VTD, karfilzomib*, CVD, CRD, deksametazon/cyklofosfamid/etopozyd/cisplatyna, DT-PACE lub VTD-PACE, wysokie dawki cyklofosfamidu, RD** (kategoria 1), pomalidomid/deksametazon**, TD**. Innymi zalecanymi schematami leczenia są: bendamustyna, bortezomib/worinostat, lenalidomid/bendamustyna, deksametazon.
Australia	Medical Scientific Advisory Group (MSAG), 2012	Nie określono standardowej terapii w uprzednio leczonej postaci szpiczaka mnogiego. Schemat leczenia należy dobierać indywidualnie, biorąc pod uwagę wcześniej podawane substancje, trwanie odpowiedzi oraz stan fizyczny pacjenta. Głównymi opcjami leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego są: nowe leki (talidomid, bortezomib, lenalidomid), środki a kilujące (np. cyklofosfamid lub melfalan), antracykliny i kortykosteroidy podawane w monoterapii lub w różnych kombinacjach (i sekwencjach), u wybranych pacjentów – HDT z autoSCT. Powszechnymi opcjami terapeutycznymi są: <ul style="list-style-type: none"> <li>• schematy oparte na talidomidzie, tj.: TD, CTD, TDD, DTPACE, DCEP-T.</li> <li>• schematy oparte na lenalidomidzie, tj.: LD, RCD, RAD.</li> <li>• schematy oparte na bortezomibie, tj.: VD, CVD, PAD, VM, VMPT.</li> <li>• schematy oparte na substancjach alkilujących, tj.: melfalan, cyklofosfamid.</li> </ul> Jeżeli nawrót miał miejsce po > 6 miesiącach po podaniu ostatniego schematu leczenia, można zastosować reterapię, jednak można się spodziewać krótszego trwania i jakości odpowiedzi. W przypadku wyczerpania wszystkich dostępnych leków i schematów leczenia w paliacji u osób nietolerujących żadnych dalszych terapii można zastosować: cyklofosfamid (konwencjonalne umiarkowane dawki), melfalan (niemieloablacyjne dawki) lub kortykosteroidy (niewielkie dawki).
	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. winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon lub doustnie cyklofosfamid, idarubicyna, deksametazon) można rozważyć: TD, VD, RV, VTD,</li> </ul> a w przypadku niewłaściwej odpowiedzi można zastosować chemioterapię ratującą, np.: DT-PACE, T-VAD, PAD. <ul style="list-style-type: none"> <li>• U osób nie kwalifikujących się do autoSCT i po 65 r.ż. w przypadku nie uzyskania właściwej odpowiedzi lub wystąpienia progresji jako terapię drugiej linii zaleca się: MPT, wysokie dawki deksametazonu, CDT, VMP, RMP.</li> </ul>
Kanada	Alberta Health Services (AHS), 2013	Pacjenci powinni być włączani do badania klinicznego, gdy jest to niemożliwe leczenie powinno być określone indywidualnie na podstawie: czasu nawrotu, wieku, wcześniejszej terapii, funkcji szp ku kostnego, chorób współistniejących i preferencji pacjenta. Wtórna wysoko dawkową chemioterapię z autoSCT można rozważyć u chorych, u których czas wolny od choroby > 2 lata po rozpoczęciu pierwotnej terapii. W leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim stosuje się: talidomid, lenalidomid, pomolifomid, bortezomib, karfilzomib zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi, np. deksametazonem, prednizonem, melfalanem, cyklofosfamidem.
	Cancer Care Ontario (CCO), 2013, 2012, 2010	Monoterapia bortezomibem jest zalecana jako preferowana opcja terapeutyczna u chorych z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy są kandydatami do dalszej chemioterapii, ale nie są kandydatami do leczenia skojarzonego bortezomibem z pegylowaną doksorubicyną liposomalną. RD jest zalecany w leczeniu pacjentów z co najmniej 1 wcześniejszą terapią. Inne skojarzenia z lenalidomidem nie są zalecane. Podobnie jak zastosowanie lenalidomidu w monoterapii w I linii leczenia nie może być zalecane do standardowego użycia u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym. Wg opinii ekspertów talidomid jest racjonalną opcją w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym. W przypadku braku przeciwwskazań talidomid stosuje się w skojarzeniu ze steroidami i/lub chemioterapią (np. cyklofosfamidem).
Brazylia	Associacao Brasileira de Hematologia (ABH), 2012	Lenalidomid, talidomid i bortezomib w różnych skojarzeniach są opcjami terapeutycznymi w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym.

alloRIC – allogeniczne przeszczepienie z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności, alloSCT – allogeniczne przeszczepienie, autoSCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, CD – cyklofosfamid z deksametazonem; CDT – cyklofosfamid, deksametazon, talidomid; CRD – cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon; CTD – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; CVD – cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon; DCEP-T – deksametazon, talidomid, cisplatyna, cyklofosfamid, etopozyd; DT-PACE – deksametazon, talidomid i cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd; HTD – wysokie dawki terapii; MP – melfalan, prednizon; MPT – melfalan, prednizon, talidomid; PAD – bortezomib, doksorubicyna, deksametazon; PBSCT – przeszczepienie komórek macierzystych krwi obwodowej; PFS – przeżycie wolne od progresji; RAD – lenalidomid, adriamycyna, deksametazon; RCD – lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon; Rd – lenalidomid z niskimi dawkami deksametazonu; RD – lenalidomid z deksametazonem; RMP – lenalidomid, melfalan, prednizon; TD – talidomid, deksametazon; TDD – talidomid, deksametazon, pegylowana doksorubicyna liposomalna; T-VAD – talidomid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; VAD – winkrystyna, antracyklina, deksametazon; VCD – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; VD – bortezomib z deksametazonem; VMBCP – winkrystyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon; VM – bortezomib, melfalan; VMP – bortezomib, melfalan, prednizon; VMPT – bortezomib, melfalan, prednizon, talidomid; VRD – bortezomib, lenalidomid, deksametazon; VTD – bortezom b, talidomid, deksametazon; VTD-PACE – bortezomib, talidomid, deksametazon i cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd.

<sup>1</sup>stopień A: co najmniej jedno dobrej jakości RCT oraz spójność wydanej rekomendacji, poziom Ia; metaanaliza RCT; 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>2</sup> stopień 1: silne zalecenie, gdy istnieje pewność, że korzyści nie przewyższają zagrożeń; można je traktować jednolicie u większości pacjentów; stopień 2: słabe zalecenia (sugestie), gdy ważność korzyści lub nie jest mniej pewna, wymagają rozsądnego i indywidualnego podejścia u pacjentów; A – wysoki poziom zaleceń na podstawie randomizowanych badań klinicznych bez istotnych ograniczeń, gdy jest mało prawdopodobne, by dalsze badania zmieniły dostępne wyniki; B – umiarkowany poziom zaleceń: dalsze badania mogą mieć istotny wpływ i zmienić dostępne wyniki, pochodzące z randomizowanych badań klinicznych z istotnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, niedokładność – szerokie przedziały ufności czy wady metodologiczne, np. brak zaślepienia) lub badań obserwacyjnych lub serii przypadków. <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. \*wskazany dla pacjentów, którzy mają co najmniej 2 wcześniejsze terapie, w tym bortezomibem i środkiem immunomodulującym, z progresją choroby na lub w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii. \*\*należy rozważyć monoterapię lenalidomidem, pomalidomidem lub talidomidem w przypadku nietolerancji steroidów.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanych wskazaniu:

opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	<p>W opornym/nawrotowym szpiczaku mnogim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>bortezomib+deksametazon (40%),</li> <li>bortezomib+adriblastyna+deksametazon (30%),</li> <li>lenalidomid+deksametazon (20%),</li> <li>inne (10%),</li> </ul> <p>leczenie podtrzymujące: talidomid (80%)</p>	<p>„Leczenie paliatywne z wykorzystaniem melalanu, cyklofosfamidu, VAD (winkrystyna, adriblastyna, deksametazon) – jeżeli chorzy nie otrzymali tych leków w ramach leczenia pierwszo liniowego”.</p>	<p>W opornym/nawrotowym szpiczaku mnogim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>talidomid+deksametazon,</li> <li>bortezomib+talidomid+prednizon (VTD),</li> <li>bortezomib+deksametazon,</li> <li>bortezomib, melfalan, prednizon, talidomid (VMPT).</li> </ul>	<p>Skojarzenia 3-4 lekowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VTD (63% PR, w tym 22% nCR),</li> <li>VMPT (43% CR + 23% PR),</li> <li>PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) (67% ≥ PR, 25% VGPR)</li> <li>lenalidomid+deksametazon (61% PR+CR),</li> <li>lenalidomid, bortezom b, deksametazon (64% PR, 28% nCR/GPR/CR).</li> </ul>	<p>Powołano się na zalecenia kliniczne PGSz 2013 (patrz tab. powyżej).</p>
[REDACTED]	<p>1) [REDACTED] (szacunki własne):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>bortezomib 20%</li> <li>lenalidomid 10%</li> <li>talidomid 30%</li> <li>bendamustyna 10%</li> <li>inne schematy (bad. kliniczne) 30%</li> </ul> <p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>bortezomib 20%</li> <li>lenalidomid 20%</li> <li>talidomid 15%</li> <li>inne+badania kliniczne 35%</li> <li>bendamustyna 10%</li> </ul>	<p>„Obecnie terapia Len+Dex jest stosowana w ramach chemioterapii niestandardowej u chorych opornych/ nawrotowych mających polineuropatię. Rozszerzenie dostępności dla grupy opornych/nawrotowych [REDACTED] leczenia zdecydowanie poprawi komfort chorych, którzy obecnie są leczeni „starymi” chemioterapeutykami, mającymi istotne działania niepożądane.”</p>	<p>„Istnieją tańsze technologie stosowane [REDACTED] – głównie „stare” leki, które nie są rekomendowane przez grupy badawcze. Jeśli istnieje możliwość chory oporny/nawrotowy powinien otrzymać schemat zawierający „nowy” lek, a jako, że najczęściej chory będą już wcześniej leczeni bortezomibem, lekiem z wyboru jest lenalidomid.”</p>	<p>„Len+Dex jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną, którą obecnie możemy zaoferować chorym opornym/nawrotowym [REDACTED]. Chorzy ci najczęściej będą mieli już kontakt z bortezomibem także podanie lenalidomidu w kolejnej linii leczenia będzie najskuteczniejsze.”</p>	<p>Powołano się na zalecenia kliniczne PGSz 2013 (patrz tab. powyżej).</p>



	3)trudne do oszacowania, rzadko stosowane leczenie w schemacie MPV.				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• autotransplantacja komórek macierzystych szpiku,</li> <li>• alotransplantacja komórek macierzystych szpiku,</li> <li>• bortezomib,</li> <li>• talidomid (generyczny),</li> <li>• bendamustyna.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia starej generacji,</li> <li>• deksametazon w monoterapii.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• deksametazon w monoterapii,</li> <li>• talidomid generyczny w monoterapii,</li> <li>• talidomid generyczny z deksametazonem.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lenalidomid z deksametazonem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lenalidomid z deksametazonem</li> </ul>

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w rozpoznaniu C.90.0 – szpiczak mnogi [obwieszczenie MZ – 26.08.2013 r.].

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowa
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: program lekowy</b>							
Bortezom b	Velcade, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909990000890	1054.0, Bortezom b	4298,4	4556,3	4556,3
	Velcade, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5909990646968		1228,1	1301,79	1301,79
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: katalog chemioterapii</b>							
Bleomycyna	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fio ka a 10 ml	5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,2	103,03	103,03
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	20,03	16,6
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163		41,9	44,41	44,41
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170		102,06	108,18	108,18
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187		193,32	204,92	199,24
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194		270	286,2	286,2
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015		22,68	24,04	16,6
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022		58,32	61,82	49,81
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039		168,48	178,59	149,43
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753		194,4	206,06	199,24
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760		270	286,2	286,2
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733		46,99	49,81	49,81
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740		123,9	131,33	131,33
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371		172,8	183,17	149,43
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388		19,44	20,61	16,6
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395		43,2	45,79	45,79
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401		216	228,96	199,24
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418		24,84	26,33	16,6
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425		41,91	44,42	44,42
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 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
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990180820		21,6	22,9	22,9
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990180837		37,8	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		67,5	71,55	71,55
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745		8,64	9,16	9,16

	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769		34,56	36,63	36,63
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772		66,96	70,98	70,98
Cyklofosfamid	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,87	76,87
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1,	14,58	15,45	15,45
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	Cyclophosphamidum inj.	54,96	58,26	58,26
Cytarabina	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990181216		42,12	44,65	44,65
	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 rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715		11,03	11,69	8,93
	Cytosar, proszek i rozpuszczaln k 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	1011.1, Cytarabinum	84,24	89,29	89,29
Dakarbazyna	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924		196,73	208,53	164,3
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020		310,07	328,67	328,6
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500		155,03	164,33	164,3
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807		155,03	164,33	164,3
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609		310,07	328,67	328,6
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	77,5	82,15	82,15
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010		10,93	11,59	9,16
	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	9,5	9,16
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909990842216		37,8	40,07	40,07
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517		8,96	9,5	9,16
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991128524		34,56	36,63	36,63
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25ml	5909990851393		36,73	38,93	38,93
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011		9,01	9,55	9,16
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028		43,2	45,79	45,79
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837		86,4	91,58	91,58
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844		172,8	183,17	183,16
	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 10 ml	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	109,9	109,9
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	146,53	146,53
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1946,16	1946,16
	Epirubicyna	BIOEPICYNA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129416		39,96	42,36
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	1015.0, Epirubicinum	141,48	149,97	149,97

	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990779864		86,4	91,58	91,58
	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990779871		334,8	354,89	354,89
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990661497		43,2	45,79	38,4
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990661503		64,8	68,69	68,69
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990661527		97,2	103,03	103,03
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990661534		189	200,34	200,34
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990661541		378	400,68	400,68
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991104313		41,19	43,66	38,4
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991104320		205,95	218,31	192,02
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909991104337		410,4	435,02	384,04
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909991104344		810	858,6	768,08
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373		31,32	33,2	33,2
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397		96,12	101,89	101,89
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403		367,2	389,23	389,23
	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	211,1	211,1
	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		32,4	34,34	34,34
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	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
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115		21,6	22,9	22,9
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214		43,2	45,79	45,79
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313		86,4	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
	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.	1 amp. a 1 ml	5909990861118	1024.1, interferonum alfa	105,84	112,19	112,19
	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 zest. (1 zest.: strzykawka + igła do wstrzykiwań + 2 waciki)	5909990004805	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	444,75	444,75
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118		302,1	320,23	320,23
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217		503,49	533,7	533,7
Melfalan	Alkeran, tabl. powl., 2 mg	25 tabl.	5909990283514	1098.0, Melfalalanum	311,04	329,7	329,7
Winkrystyna	Vincristin-Richter, proszek i roztwór do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	274,75	274,75
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493		26,19	27,76	27,76
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523		125,71	133,25	133,25

W ramach terapeutycznego programu zdrowotnego: chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu: C90.0 wg ICD-10 (szpiczak mnogi) finansowane są:

- lenalidomid (pismo z dnia 13.02.2013 r., znak: NFZ/CF/DGL/2013/073/0045/W/03742/ALA i 14.02.2013 r., znak: NFZ/CF/DGL/2013/073/0053/K/03936/AKW)



- 
- bendamustyna (pismo z dnia 05.10.2012 r., znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0402/W/25496/TC i 20.07.2012 r., znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0296/W/18617/TC).

Ponadto talidomid jest finansowany w ramach chemioterapii (katalog świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne) jako substancja czynna wchodząca w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i sprowadzana z zagranicy w trybie importu docelowego dla ratowania życia lub zdrowia pacjentów [Zarządzenie NFZ 41/2013/DGL].

Natomiast deksametazon jest aktualnie finansowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, czyli choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami. Pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu [obwieszczenie MZ – 28.08.2013, ChPL Pabi-Dexamethason].

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla lenalidomidu w populacji ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia wskazano 1 lek z grupy kortykosteroidów. Zestawienie wybranego komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił jego wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 12.

**Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru [wg APD i AKL wnioskodawcy].**

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Komparator 1 deksametazon	<ul style="list-style-type: none"> <li>– najtańszy lek powszechnie stosowany w Polsce w analizowanym wskazaniu,</li> <li>– opcja terapeutyczna, która „najczęściej będzie zastępowana przez skojarzenie z lenalidomidem w przypadku braku skuteczności”.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– leczenie zalecane do stosowania w nawrotowym/opornym szpiczaku mnogim w 1 z 3 polskich wytycznych praktyki klinicznej (IHIT).</li> <li>– wg 1 z 3 ekspertów to substancja czynna, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję oraz jedna z najtańszych opcji terapeutycznych.</li> </ul>

Autorzy APD wnioskodawcy odstąpili od porównania lenalidomidu z nowymi lekami, takimi jak: talidomid i bendamustyna, uznając iż „rzadko będą stosowane w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego w Polsce, tym samym nie będą stanowiły komparatora dla analizowanej interwencji”. Powyższe postępowanie uargumentowano decyzją Prezesa AOTM, który rekomendował finansowanie obu leków we wskazaniach rejestracyjnych (tj. w I linii leczenia) oraz brakiem rekomendacji refundacyjnych innych agencji HTA dla niniejszych substancji czynnych we wnioskowanym wskazaniu (wyjątek PBAC 2005 – talidomid). Nie przeprowadzono również porównania z bortezomibem, ponieważ według autorów APD wnioskodawcy, pomimo iż jest to lek, który posiada rejestrację i jest aktualnie finansowany oraz zalecany w wytycznych klinicznych i refundacyjnych w analizowanym wskazaniu „nie spełnia jednak kryteriów technologii najtańszej i najczęściej stosowanej

w związku z czym „nie zostanie zastąpiony przez lenalidomid”. W uzupełnieniu przekazanym przez wnioskodawcę w związku z niespełnieniem przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych, poinformowano że lenalidomid będzie stosowany przede wszystkim „

Dodano także, że „nie można wykluczyć stosowania bortezomibu jako opcji terapeutycznej u chorych po niepowodzeniu co najmniej 2 schematów leczenia. Należy jednak podkreślić, że schemat taki jest stosowany sporadycznie (co potwierdzają obserwacje rynkowe) i tym samym nie powinien wyznaczać standardu postępowania. „Lenalidomid i bortezomib powinny być stosowane u chorych z odmiennymi powikłaniami po wcześniejszej terapii – zgodnie z wytycznymi PGSz 2013 schematy zawierające lenalidomid wskazane są u chorych z objawami neuropatii o nasileniu co najmniej 2. stopnia, natomiast programy oparte na bortezomibie powinny być stosowane w przypadku upośledzenia funkcji nerek i przy zagrożeniach powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi.”. Autorzy uzupełnienia wnioskodawcy podsumowują, że „biorąc pod uwagę wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej oraz różne miejsca lenalidomidu i bortezomibu w schemacie terapeutycznym zgodnie z rekomendacjami agencji technologii medycznych oraz , trudno mówić o zastępowaniu bortezomibu przez lenalidomid w praktyce medycznej – głównym wg wytycznych czynnikiem decydującym o wyborze komparatora.”.

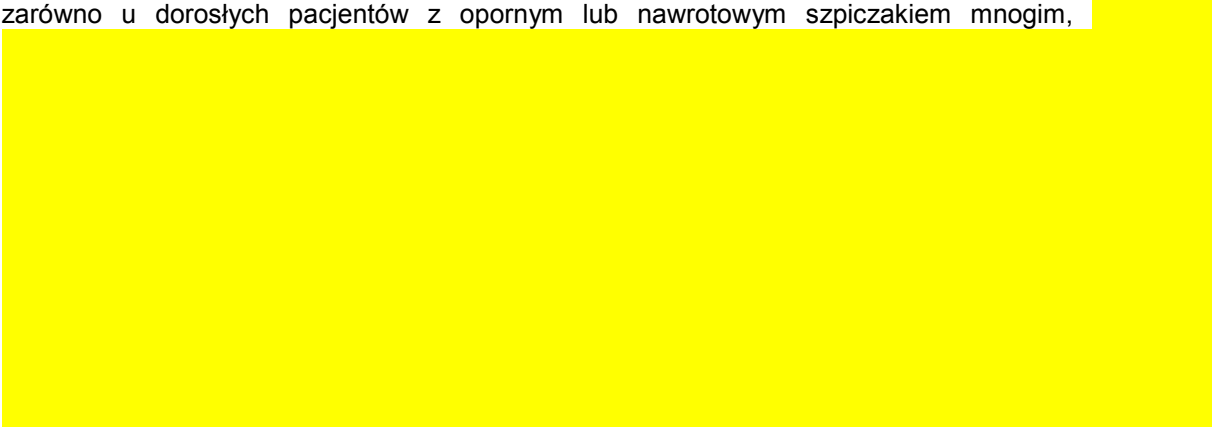
Biorąc pod uwagę otrzymane przez AOTM opinie eksperckie oceniana technologia medyczna zastąpi dotychczas stosowane „stare” chemioterapeutyki, tj.: melfalan, cyklofosfamid, schemat VAD (winkrystyna, adriblastyna, deksametazon), deksametazon w monoterapii.

Dodatkowo według ekspertów klinicznych aktualnie w Polsce w ocenianym wskazaniu najczęściej stosowane są: schematy oparte na bortezomibie (ok. 20-70%), schematy oparte na talidomidzie (15-30%), bendamustyna (10%), przeszczepienie (brak danych) oraz inne w ramach badań klinicznych (10-35%). Za najtańsze komparatory uznano schematy oparte na talidomidzie lub bortezomibie, „stare chemioterapeutyki”, talidomid w monoterapii lub deksametazon w monoterapii. Natomiast

*leczenie opornego lub przerzutowego szpiczaka mnogiego*

najsukuteczniejszymi technologiami w ocenianym wskazaniu są: schematy oparte na bortezomibie, bortezomibie i talidomidzie, lenalidomidzie, bortezomibie i lenalidomidzie. Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi w opornym/nawrotowym szpiczaku mnogim zalecanymi do stosowania opcjami terapeutycznymi są: przeszczepienie, udział w badaniach klinicznych (karfilozomib, pomalidomid), schematy oparte na bortezomibie (jeżeli nie był on podawany w I linii leczenia, szczególnie u chorych z upośledzoną funkcją nerek i ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych), schematy oparte na talidomidzie (jeżeli nie był on podawany w I linii leczenia), schematy oparte na lenalidomidzie (szczególnie u chorych z objawami neuropatii o  $\geq 2$ . stopniu ciężkości), bendamustyna, chemioterapia (np. cyklofosfamid, winkrystyna), kortykosteroidy (melfalan, prednizon, deksametazon). Według polskich wytycznych praktyki klinicznej w nawrotowym szpiczaku mnogim w określonych warunkach można powtórzyć leczenie pierwszoliniowe.

W związku z powyższym wnioskodawca prawidłowo dobrał komparator – deksametazon, jednak nie rozważył porównania lenalidomidu ze „starymi” chemioterapeutykami, które są jednymi z najtańszych terapii, zalecanymi przez IHiT, finansowanymi w ramach chemioterapii w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) oraz mogą zostać zastąpione przez lenalidomid. Ponadto powinien on porównać ocenianą interwencję z bortezomibem, jako technologią aktualnie stosowaną w ocenianym wskazaniu, najtańszą, najskuteczniejszą, zalecaną przez polskie wytyczne praktyki klinicznej oraz finansowaną w Polsce w populacji obejmującej swoim zakresem populację, w której może być stosowany lenalidomid, zarówno u dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim,



### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do AKL wnioskodawcy włączono dwa przeglądy systematyczne: Carrier 2011 i Scott 2011 oraz ocenę raportu HTA: Hoyle 2008.

Wyszukiwanie dotyczące opracowań wtórnych przeprowadzono w bazach: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 05 marca 2013 r. Dodatkowo przeszukano strony wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym: NICE (*National Institute for Clinical Excellence*), NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*), SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*), CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), SMC (*Scottish Medicines Consortium*). Kryteria selekcji opracowań wtórnych były szersze niż te zastosowane do kwalifikacji badań pierwotnych, m.in.: obejmowały także populację chorych z nowo rozpoznanyim szpiczakiem mnogim.

W AOTM przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące, które opisano dokładnie w pkt. 3.3.1.1. niniejszej AWA. W wyniku przedmiotowego wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny: Sonneveld 2013, metaanalizę: Yang 2013, które opisano w poniższej tabeli oraz przegląd systematyczny: Vallet 2013 i metaanalizę: Nardone 2013, których nie opisano w niższej tabeli w związku z brakiem dostępu do pełnych tekstów oraz ograniczonymi informacjami dostępnymi w abstraktach.

Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną lenalidomidu w leczeniu szpiczaka mnogiego [opracowanie własne].

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Carrier 2011</b> (uwzględniono w AKL wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie podano.</p>	<p><b>Cel:</b> wskazanie częstości występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych z i bez różnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych nowo zdiagnozowanych lub z wcześniej leczonym szpiczakiem mnogim otrzymujących schematy oparte na talidomidzie i lenalidomidzie.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> 1950-2010 (w tym 2 tygodnie stycznia) w Medline, 1980-2010 (w tym 3 tygodnie) w EMBASE, 1999-I.2010 w <i>Health Star</i> za pomocą interfejsu OVID. Ręcznie przeszukano publikacje czasopism i doniesień naukowych z konferencji ASH (2005-2009). Przejrzano również referencje włączonych badań i przeglądów.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z nowo zdiagnozowanym lub wcześniej leczonym szpiczakiem mnogim.</p> <p><b>Interwencja:</b> lenalidomid lub talidomid.</p> <p><b>Komparatory:</b> nie określono.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, krwawienia.</p> <p><b>Metodyka:</b> badania kliniczne, badania prospektywne, badania z randomizacją (nie włączano badań retrospektywnych).</p> <p><b>Inne:</b> nie określono.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 71 badań, z czego 10 dotyczyło schematów opartych na lenalidomidzie, w tym 5 – pacjentów z wcześniej leczonym szpiczakiem mnogim (2 RCT: Dimopoulos 2007, Weber 2007 oraz 3 prospektywne, kohortowe: Baz 2006, Minnema 2009, Knop 2009). Nie odnaleziono badań raportujących występowanie krwawień.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> U pacjentów z wcześniej leczonym szpiczakiem mnogim lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem był związany ze wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych o 0,7 (95% CI: 0,4; 0,9) na pacjentocykl oraz o 0,6 (95% CI: 0,01; 2,1) w przypadku stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej aspiryną.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Pacjenci z wcześniej leczonym szpiczakiem mnogim (i nowo zdiagnozowanym) leczeni schematami opartymi na lenalidomidzie (lub talidomidzie) w skojarzeniu z deksametazonem stanowią grupę wysokiego ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Korzyść ze stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej jest trudna do określenia u tych pacjentów, szczególnie u tych przyjmujących lenalidomid lub wcześniej leczonych.</p>
<p><b>Scott 2011</b> (uwzględniono w AKL wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> podano, że nie korzystano z żadnych źródeł zewnętrznych.</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd właściwości farmakologicznych i skuteczności klinicznej lenalidomidu w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> od 1996-01.03.2011 r. (Medline, EMBASE, AdisBase). Ponadto przeszukano: referencje z opublikowanej literatury, rejestry/bazy badań klinicznych, strony</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim.</p> <p><b>Interwencja:</b> lenalidomid.</p> <p><b>Komparatory:</b> nie określono.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> nie określono.</p> <p><b>Metodyka:</b> duże, dobrze zaprojektowane badania kontrolne, dane</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 2 RCT (MM-009, M-010).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Skumulowane wyniki analizy wskazały, że terapia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do leczenia deksametazonem powoduje istotne statystyczne wydłużenie mediany czasu do progresji choroby (13,4 vs 4,6 miesiąca, p&lt;0,001), mediany trwania odpowiedzi (15,8 vs 7,0 miesiąca), mediany przeżycia wolnego od progresji (11,1 vs 4,6 miesiący) oraz zwiększenie odsetka odpowiedzi (60,6 vs 21,9%). Mediana przeżycia całkowitego (48 miesięczny okres obserwacji) była znamienne</p>

	internetowe (w tym m.in. regionalnych agencji regulacyjnych i producenta). Dodatkowe informacje (zwłaszcza dane nieopublikowane) pozyskano od producenta leku.	farmakodynamiczne i farmakokinetyczne. <b>Inne:</b> nie określono.	statystycznie dłuższa w grupie lenalidomidu z deksametazonem vs deksametazon (38,0 vs 31,6 miesięcy, p=0,045). <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wartościową opcją w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim.
<b>Hoyle 2008</b> (uwzględniono w AKL wnioskodawcy)  <u>Źródła finansowania:</u> w ramach programu NHS R&D HTA.	Cel: ocena analiz przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny (Celgene) w zakresie kliniczno- i kosztowo efektywnym lenalidomidu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 1 terapię. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa. <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> nie podano (m.in.: EMBASE, Medline, Cochrane Library).	<b>Populacja:</b> pacjenci ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej 1 wcześniejszą terapię. <b>Interwencja:</b> lenalidomid. <b>Komparatory:</b> wysokie dawki deksametazonu, bortezomib. <b>Punkty końcowe:</b> czas do progresji, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odpowiedź kliniczna, jakość życia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. <b>Metodyka:</b> przeglądy systematyczne lub RCT, analizy podgrup i odślepione przedłużenia włączonych RCT. <b>Inne:</b> publikacje pełno tekstowe i abstrakty.	<b>Włączone badania:</b> 2 RCT porównujące lenalidomid z deksametazonem do deksametazonu (MM-009 i MM-010) oraz 1 badanie RCT porównujące bortezomib do deksametazonu (APEX). <b>Kluczowe wyniki:</b> Skumulowana analiza badań wykazała, że lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem vs deksametazon w wysokich dawkach powoduje wzrost czasu do progresji (mediana 48,3 tyg. vs 20,1 tyg., HR=0,35 [95% CI: 0,29; 0,43]) oraz całkowitego przeżycia (dane zaczerpnięte). Głównym ograniczeniem przedstawionych danych jest wysoki poziom cross-over w badaniu, prowadzący do wzmocnienia efektu lenalidomidu w ramieniu komparatora, co może wpłynąć na przeszacowanie uzyskanych wyników, szczególnie w przeżyciu całkowitym. Metody zastosowane do porównania pośredniego lenalidomidu z deksametazonem vs bortezomib były nieodpowiednie. Po właściwych przeliczeniach lenalidomid z deksametazonem w porównaniu do komparatora wskazał wydłużenie czasu do progresji (HR=0,56 [95% CI: 0,34; 0,91]). <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> nie podano.
<b>Sonneveld 2013</b> (nie uwzględniono w AKL wnioskodawcy) <u>Źródła finansowania:</u> nie podano.	<b>Cel:</b> zidentyfikowanie odpowiednich artykułów odnoszących się do jakości życia związanej z leczeniem talidomidem, bortezomibem lub lenalidomidem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa. <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> I.2000-31.XII.2012 (Embase, PubMed, National Guideline Clearinghouse Cochrane Database of Systematic Reviews, ClinicalTrials.gov and ClinicalStudyResults.org). Przejrzano również doniesienia konferencyjne, „szarą literaturę” i referencje badań.	<b>Populacja:</b> pacjenci z szpiczakiem mnogim. <b>Interwencja:</b> lenalidomid, talidomid lub bortezomib. <b>Komparatory:</b> nie określono. <b>Punkty końcowe:</b> jakość życia związana z leczeniem. <b>Metodyka:</b> badania na ludziach (bez badań przypadków), ze szczególnym uwzględnieniem RCT <b>Inne:</b> nie określono.	<b>Włączone badania:</b> 9 badań i 15 doniesień konferencyjnych, w tym 2 dotyczyły lenalidomidu (MM-015: dla nowo zdiagnozowanych pacjentów, MM-018 <sup>1</sup> : dla opornych na leczenie). <b>Kluczowe wyniki:</b> Wyniki (MM-018) dla QLQ-C30 nie wykazały istotnej zmiany mediany (> 5 punktów MID – minimalne istotne różnice) w 14 z 15 domen dla pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz na początku i po 24 tygodniach. Mediana zmęczenia wzrosła w populacji Wielkiej Brytanii/Irlandii (11,1 punktów). Wyniki dla QLQ-MY20 nie wykazały znamiennej zmiany mediany we wszystkich punktach, z wyjątkiem poprawy przyszłej perspektywy u hiszpańskich pacjentów (mediana 11,1) dla pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz na początku i po 24 tygodniach. Dla hiszpańskiej kohorty 63 pacjentów, z których 42 oceniono pod względem jakości życia: obserwowano poprawę przyszłej perspektywy oraz nieistotne upośledzenie w domenie fizycznego funkcjonowania w QLQ-C30 (<5 punktów MID). Większość pacjentów, którzy doświadczyli zmian w wynikach QLQ-C30 i QLQ-MY20 miało kliniczną poprawę w jakości życia bez względu na odpowiedź (20/42 pacjentów osiągnęło zarówno odpowiedź całkowitą, jak i dobrej częściowej odpowiedzi podczas leczenia). Pomimo równoczesnego przyjmowania wysokich dawek deksametazonu wcześniej istniejąca neuropatia u > 50% pacjentów, przed i po leczeniu, chorzy utrzymywali medianę jakości życia przez 24 tygodnie. <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Zauważono, że niniejsze dane nie pozwalają na

<sup>1</sup> Badanie III fazy, jednoramienne, otwarte, przeprowadzone w Wielkiej Brytanii, Hiszpanii i Irlandii na 587 pacjentach z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim w 24 tygodniowym okresie obserwacji.

			<p>wiarygodne wnioskowanie o wpływie leczenia na jakość życia (niepełne dane z kohorty hiszpańskiej). Konieczne są duże badania kohortowe, szczególnie <i>head-to-head</i>, oceniające jakość życia u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych nowymi lekami.</p>
<p><b>Yang 2013</b> (nie uwzględniono w AKL wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> granty z National Natural Science Foundation of China (grant No.81273597, No.81172986) i Innovation and Nursery Foundation of Chinese PLA General Hospital (Grant No. 11KMM24).</p>	<p><b>Cel:</b> zidentyfikowanie odpowiednich artykułów odnoszących się do jakości życia związanej z leczeniem talidomidem, bortezomibem lub lenalidomidem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> listopad 2012 (PubMed, Embase, CANCELIT, SCOPUS, Cochrane). Przejrzano również referencje badań, kontaktowano się ekspertami klinicznymi oraz rejestr badań ClinicalTrials.gov</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z ze szpiczakiem mnogim.</p> <p><b>Interwencja:</b> lenalidomid we wstępnej lub podtrzymującej terapii.</p> <p><b>Komparatory:</b> nie określono.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> odpowiedź, przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite, zdarzenia niepożądane.</p> <p><b>Metodyka:</b> randomizowane badania kliniczne.</p> <p><b>Inne:</b> nie określono.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 9 badań (w tym 4 dotyczyły II linii leczenia: MM-09 i MM-010 pacjentów po <math>\geq 1</math> schemacie leczenia, McCarthy 2012 i Attal 2012 po przeszczepieniu).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p>Dla II linii leczenia: terapia lenalidomidem vs placebo związana była ze wzrostem przeżycia wolnego od progresji (HR=0,37 [95% CI: 0,33; 0,41], heterogeniczność badań: <math>I^2=0\%</math>) oraz brakiem znamienych statystycznie różnic odnośnie przeżycia całkowitego (HR=0,69 [95% CI: 0,41' 1,05], <math>I^2=78\%</math>).</p> <p>Ogółem: W grupie pacjentów leczonych lenalidomidem wykazano wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia całkowitej odpowiedzi (RR=2,54 [95% CI: 1,29; 5,02], <math>I^2=89\%</math>) i bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (RR=2,82 [95% CI: 1,32; 6,09], <math>I^2=87\%</math>) oraz ryzyka neutropenii (RR=4,74 [95% CI: 2,96; 7,57]), zakrzepicy żył głębokich (RR=2,52 [95% CI: 1,60; 3,98]) i infekcji (RR=1,98 [95% CI: 1,50; 2,62]). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla częściowej odpowiedzi na leczenie (<math>I^2=88\%</math>).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Lenalidomid jest skuteczną terapią w szpiczaku mnogim, jednak trzeba rozważyć wystąpienie zdarzeń niepożądanych z nim związanych i rozpocząć właściwą profilaktykę, kiedy jest to możliwe.</p>

W powyższej tabeli uwzględniono 5 przeglądów systematycznych. 4 z nich oparto głównie na: 2 pierwotnych badaniach klinicznych (MM-009 i MM010), które włączono do AKL wnioskodawcy. W związku z czym wnioski i wyniki niniejszych przeglądów systematycznych są w większości zgodne z tymi z AKL wnioskodawcy. Terapia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do deksametazonu powodowała istotne statystyczne wydłużenie mediany: czasu do progresji choroby, trwania odpowiedzi, przeżycia wolnego od progresji oraz wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia: całkowitej odpowiedzi i bardzo dobrej częściowej odpowiedzi, a także wzrost ryzyka: neutropenii i zakrzepicy żył głębokich. Obserwowano także wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do deksametazonu, w tym w przeglądzie Scott 2011 podano, że jest to różnica znamienna statystycznie, w raporcie Hoyle 2008 zacytowano dane, w związku z czym nie można wnioskować o istności statystycznej, natomiast w przeglądzie Yang 2013 podano, że nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (różnice wynikają z ilości i rodzaju badań włączonych do niniejszych opracowań wtórnych). Dodatkowo w ocenie raportu Hoyle 2008 zwrócono uwagę, na możliwe przeszacowanie uzyskanych wyników dotyczących wydłużenia przeżycia całkowitego w związku z przejściem pacjentów z grupy deksametazonu do lenalidomidu z deksametazonem i ewentualnym nakładaniem się efektów.

W przeglądzie systematycznym Sonneveld 2013 opisującym jakość życia u pacjentów stosujących lenalidomid z wysokimi dawkami deksametazonu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic po 24 tygodniach terapii w porównaniu do stanu wyjściowego. Badania na podstawie, których wyciągnięto niniejsze wnioski nie włączono do AKL wnioskodawcy, ponieważ było to badanie jednoramienne, przez co nie spełniało kryteriów selekcji.

Tylko w 1 opracowaniu wtórnym Hoyle 2008 wykonano porównanie pośrednie lenalidomidu do bortezomibu, w wyniku którego uzyskano wydłużenie czasu do progresji choroby na korzyść ocenianej interwencji



### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Wyszukiwanie przeprowadzone przez autorów AKL wnioskodawcy jest zgodne z wytycznymi HTA pod kątem: przeszukanych źródeł danych (bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library, Centre for Review and Dissemination, referencje odnalezionych badań pierwotnych, wyszukiwarki internetowe, rejestry badań klinicznych: clinicaltrials.gov, controlled-trials.com, www.celgene.com, konsultacje z producentem leku w sprawie identyfikacji doniesień, w tym nieopublikowanych), zastosowanych słów kluczowych (interwencji i jednostki chorobowej) użytych deskryptorów, operatorów logiki Boole'a,

przedziału czasowego objętego wyszukiwaniem (do 05.03.2013 r.). Nie stosowano ograniczeń dotyczących języka czy daty publikacji.

W AKL wnioskodawcy podano, że wyszukiwanie i selekcję badań wykonywały dwie niezależne osoby, które osiągnęły w tym zakresie pełną zgodność. Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Proces selekcji przedstawiono w postaci diagramu QUORUM. Nie zidentyfikowano żadnych błędów.

W związku z faktem, iż niniejszą technologię medyczną oceniono w Agencji w 2013 r. i przeprowadzono wyszukiwanie własne w bazach: Pubmed, Embase, Cochrane Library, obejmujące okres do 23.01.2013 r., na potrzeby przedmiotowej oceny przeprowadzono aktualizację wyszukiwania obejmującego okres od 01.01.2013 r. do 23.08.2013 r. W pierwotnym wyszukiwaniu Agencji zastosowano 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. Natomiast w aktualizującym wyszukiwaniu zastosowano słowa kluczowe dotyczące interwencji: „lenalidomide”, „Revlimid” oraz jednostki chorobowej: „multiple myeloma”, „plasma cell myeloma”, Kahler's disease”.

W wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono cztery przeglądy systematyczne: Sommeveld 2013, Yang 2013, Vallet 2013, Nardone 2013 (patrz pkt 3.2. niniejszej AWA), natomiast nie odnaleziono badań pierwotnych (spełniających kryteria selekcji – patrz tab 14), innych niż te włączone do przeglądu wnioskodawcy.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W AKL wnioskodawcy podano, że populacją wnioskowaną są „dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim, uwzględniono chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. Należy mieć na uwadze, że pomimo niewłaściwie określonej populacji wnioskowanej (patrz tab. 6), autorzy AKL poprawnie określili kryterium selekcji badań dotyczące populacji.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg AKL wnioskodawcy, w tym tab. 1].

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia	nie określono	brak uwag
Interwencja	lenalidomid (Revlimid <sup>®</sup> , Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem, dawkowanie zgodne z ChPL Revlimid	nie określono	brak uwag
Komparatory	deksametazon	nie określono	patrz uwagi w pkt. xxx niniejszej AWA.
Punkty końcowe	ocena skuteczności: - pierwszorzędowy punkt końcowy: czas do progresji choroby, - drugorzędowe punkty końcowe: przeżycie bez progresji choroby, przeżycie całkowite, zgony, czas do odpowiedzi na leczenie,	nie określono	powinno się uwzględnić jakość życia

leczenie opornego lub przerzutowego szpiczaka mnogiego

	<p>czas trwania odpowiedzi na leczenie, odsetek odpowiedzi na leczenie,  <u>ocena bezpieczeństwa:</u>                  zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów, inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem</p>		
<b>Typ badań</b>	<p>badania pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne,</li> <li>• z randomizacją,</li> <li>• z grupą kontrolną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,</li> <li>• badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),</li> <li>• badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,</li> <li>• badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,</li> <li>• doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych</li> </ul>	nie uwzględniono badań obserwacyjnych.
<b>Inne kryteria</b>	badania w językach: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim	badania w innych językach niż: polski, angielski, niemiecki i francuski.	brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w których lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem porównano z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 schemat leczenia (MM-09 i MM-010).

Dowody naukowe skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań MM-09 i MM-010. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>MM 009</b> (Weber 2007)**</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Celgene.</p>	<p>Badanie międzynarodowe (USA, Kanada), wieloośrodkowe (48 ośrodków), prospektywne, kontrolowane placebo, równoległe (cross-over)*, randomizowane, podwójnie zaślepienie, III fazy.</p> <p>Okres obserwacji: II 2003- IV 2004 (mediana 17,6 miesięcy).                  Typ hipotezy: <i>superiority</i>,                  Skala Jadad: [ ]</p>	<p><b>LEN</b> (25 mg/dobę)<sup>1</sup> + <b>DEX</b> (40 mg/dobę)<sup>2</sup>                  vs  <b>PLC<sup>3</sup> + DEX</b> (40 mg/dobę)<sup>2,3</sup></p> <p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek ≥ 18. r. ż.,</li> <li>• progresja MM po zastosowaniu wcześniej ≥ 1 schematu leczenia,</li> <li>• mierzalne parametry choroby (poziom białka M w osoczu ≥ 0,5 g/dl lub poziom białka Bence-Jonesa w moczu ≥ 0,2 g/d),</li> <li>• stopień sprawności ≤ 2 wg ECOG,</li> <li>• poziom AspAT lub ALAT w osoczu ≤ 3-krotność GGN,</li> <li>• stężenie bilirubiny w osoczu ≤ 2-krotność GGN,</li> <li>• poziom kreatyniny w osoczu &lt; 221 μmol/l,</li> <li>• absolutna liczba neutrofilii ≥ 1 000/mm<sup>3</sup>,</li> <li>• liczba płytek krwi &gt; 75 000/mm<sup>3</sup> dla pacjentów z mniej niż 50% komórek plazmatycznych w szpiku kostnym oraz &gt; 30 000/mm<sup>3</sup> dla pacjentów z ≥ 50% plazmacytów w szpiku kostnym,</li> <li>• kobiety w wieku rozrodczym, z negatywnym wynikiem testu ciążyowego, zgodą na używanie środków antykoncepcyjnych i zgodą na wykonanie testu ciążyowego podczas badania i 4 tygodnie po jego zakończeniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja choroby w czasie wcześniejszego leczenia wysokimi</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do progresji choroby,</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• zgony,</li> <li>• czas do odpowiedzi na leczenie (TTR)</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</li> <li>• częstość odpowiedzi na leczenie.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>



leczenie opornego lub przerzutowego szpiczaka mnogiego

			<p>dawkami DEX (całkowita miesięczna dawka &gt; 200 mg) – pacjenci oporni na leczenie DEX.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> N=353  <math>n_{LEN+DEX} = 177</math>, <math>n_{PLC+DEX} = 176</math></p>	
<p><b>MM 010</b>                  (Dimopoulos 2007)**                  Źródło finansowania: Celgene.</p>	<p>Badanie międzynarodowe (Europa, Australia i Izrael), wielośrodkowe (50 ośrodków), prospektywne, kontrolowane placebo, równoległe (cross-over)*, randomizowane, podwójnie zaślepienie, III fazy.</p> <p>Okres obserwacji: IX. 2003- IX.2004 (mediana 16,4 miesiąca)                  Typ hipotezy: <i>superiority</i>,                  Skala Jadad: [ ]</p>	<p><b>LEN</b> (25 mg/dobę<sup>1</sup>) + <b>DEX</b> (40mg/dobę<sup>2</sup>)                  vs  <b>PLC<sup>3</sup> + DEX</b> (40 mg/dobę)<sup>2,3</sup></p> <p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych. W razie potrzeby dozwolono stosowanie transfuzji płytek krwi i erytrocytów, neutrofilowego czynnika wzrostu i epoetyny alfa. Wszyscy pacjenci mogli otrzymywać bisfosfoniary.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 18. r. ż.,</li> <li>nawrotowy lub oporny MM po zastosowaniu wcześniej ≥1 schematu leczenia,</li> <li>mierzalne parametry choroby (poziom białka M w osoczu ≥ 0,5 g/dl lub poziom białka Bence-Jonesa w moczu ≥ 0,2 g/d),</li> <li>stopień sprawności ≤ 2 wg ECOG,</li> <li>poziom AspAT lub ALAT w osoczu ≤ 3-krotność GGN,</li> <li>stężenie bilirubiny w osoczu ≤ 2-krotność GGN,</li> <li>poziom kreatyniny w osoczu &lt; 221 μmol/L,</li> <li>absolutna liczba neutrofilów ≥ 1000/mm<sup>3</sup>,</li> <li>liczba płytek krwi &gt; 75 000/mm<sup>3</sup> dla pacjentów z mniej niż 50% komórek plazmatycznych w szpiku kostnym oraz &gt; 30 000/mm<sup>3</sup> dla pacjentów z ≥ 50% plazmocytów w szpiku kostnym,</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym, z negatywnym wynikiem testu ciążowego, zgodą na używanie środków antykoncepcyjnych i zgodą na wykonanie testu ciążowego podczas badania i 4 tygodnie po jego zakończeniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>progresja choroby w czasie wcześniejszego leczenia wysokimi dawkami DEX (całkowita miesięczna dawka &gt; 200 mg) – pacjenci oporni na leczenie DEX,</li> <li>nadwrażliwość lub działania niepożądane związane z zastosowanym wcześniej leczeniem talidomidem lub DEX.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> N=351  <math>n_{LEN+DEX} = 176</math>, <math>n_{PLC+DEX} = 175</math></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do progresji choroby,</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li> <li>przeżycie całkowite (OS),</li> <li>zgony,</li> <li>czas do odpowiedzi na leczenie (TTR)</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</li> <li>częstość odpowiedzi na leczenie.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

\*prawie połowa chorych (47,6%) z grupy deksametazonu w badaniach MM-009 i MM-010 zmieniła terapię na lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem z powodu progresji choroby lub po „odślepieniu” badań (po zakończeniu analizy etapowej).

\*\* Chanan-Khan 2012, Dimopoulos 2009, Dimopoulos 2010, Hazarika 2008, Ishak 2011, Meijer 2009, San-Miguel 2011, Stadtmauer 2009, Wang 2008, Zangari 2010 – MM-009/MM-010 (badanie kumulujące wynki badania MM-009 i MM-010).

<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 przez 4 pierwsze 28 dniowe cykle leczenia, a następnie w dniach 1-4 co 28 dni. <sup>3</sup> w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego 3. lub 4. stopnia (4. stopnia w badaniu MM-010) leczenie wstrzymano i wznowiono po ustąpieniu efektu toksycznego ze zmniejszoną dawką lenalidomidu (15 mg [poziom dawki -1], 10 mg [poziom dawki -2], 5 mg [poziom dawki -3]) i deksametazonu (40 mg/d przez 4 dni co 2 tygodnie [poziom dawki -1] lub 40 mg/d przez 4 dni co 4 tygodnie [poziom dawki -2] lub 20 mg/d przez 4 dni co 4 tygodnie [poziom dawki -3]) według uznania badacza; w przypadku wystąpienia neutropenii 3 lub 4 stopnia bez dodatkowych działań niepożądanych dawkę interwencji modyfikowano wg następującego schematu: poziomy dawki -1 (dzienna podskórna iniekcja 5 μg/kg m.c./d podskórnym G-CSF i 25 mg lenalidomidu). Sekwencyjna redukcja dawki lenalidomidu wynosiła 15 mg (poziom dawki -2), 10 mg (poziom dawki -3) i 5 mg (poziom dawki -4) plus 5 μg/kg m.c./d G-CSF według uznania badacza.

Tabela 16. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Punkt końcowy	Badanie MM-09 i MM-010
Czas do progresji choroby	<p>Czas od randomizacji do pojawienia się pierwszych oznak progresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wzrost ≥ 25% stężenia białka M (monoklonalnego) od wartości początkowych [badanie MM-009]</li> <li>wzrost stężenia białka M w surowicy krwi &gt; 500 mg/dl w porównaniu do wartości początkowych;</li> <li>wzrost stężenia białka M w moczu &gt; 200 mg/dl w ciągu 24 h;</li> <li>pojawienie się nowych zmian kostnych lub guzów (<i>plasmocytomas</i>) lub wzrost rozmiaru takich zmian;</li> <li>rozwój hiperkalcemii &gt; 11,5 mg/dl (2,9 mmol/L) [badanie MM-009, MM-010].</li> </ul>

<b>Przeżycie ogółem</b>	Czas do wystąpienia zgonu.
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie</b>	Czas trwania odpowiedzi wyrażony w miesiącach.
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie</b>	Brak białka M (monoklonalnego) w surowicy oraz moczu w 2 pomiarach (immunofiksacja) oraz < 5% plazmocytołów w szpiku kostnym.
<b>Prawie całkowita odpowiedź na leczenie</b>	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których w oparciu o 2 pomiary (immunofiksacja) stwierdzono całkowity brak białka M (monoklonalnego) w surowicy oraz moczu.
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie</b>	Redukcja stężenia białka M w surowicy o $\geq 50\%$ i/lub w moczu o $\geq 90\%$ w oparciu o wyn ki 2 badań elektroforetycznych.

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki badań, nieujęte w ww. skali.

- w obu badaniach przeprowadzono randomizację, ale tylko w badaniu MM-009 podano informacje o sposobie jej wykonania, tj.: centralna randomizacja 4-blokowa z zastosowaniem zintegrowanego systemu odpowiedzi głosowej. W obu badaniach przeprowadzono także stratyfikację pacjentów według: początkowego poziomu  $\beta_2$  mikroglobuliny w surowicy (< 2,5 mg/l lub  $\geq 2,5$  mg/l), wcześniejszego przeszczepienia komórek macierzystych (brak lub > 1) oraz liczby wcześniej stosowanych schematów leczenia (1 lub  $\geq 2$ ).
- w obu badaniach zastosowano podwójne zaślepienie, jednak w żadnym z nich nie opisano sposobu jego wykonania.
- w obu badaniach nie raportowano przypadków wycofania lub utraty pacjentów w okresie leczenia i/lub obserwacji. Głównymi przyczynami przerwania badania były: zgon, progresja choroby oraz wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

W badaniu MM-010 założono, że włączenie 302 pacjentów (151 w każdej grupie) pozwoli z istotnie statystyczną mocą 85% wskazać HR=1,5 dla czasu do progresji stosując dwustronny test log-rank z całkowitym poziomem istotności 0,05 dopasowanym do analizy etapowej. Pełną informację o mocy testu miano otrzymać po wystąpieniu progresji u 222 pacjentów w obu grupach. Badanie z ok. 80% mocą miało wskazać także 50% różnice w medianie przeżycia całkowitego w momencie wystąpienia co najmniej 194 zgonów. Analizę etapową dla skuteczności i bezpieczeństwa zaplanowano po wystąpieniu u 111 pacjentów progresji choroby.

W badaniu MM-009 liczbę pacjentów oszacowano tak, aby jednostronny test log-rank z poziomem 0,025 pozwolił w analizie etapowej z 85% istotnością statystyczną wskazać różnice odnośnie czasu do progresji pomiędzy grupami ze stałym HR=1,5, co odzwierciedlałoby 50% wzrost w medianie czasu do progresji. Liczbę wymaganych zdarzeń określono na 222. Test log-rank dla przeżycia całkowitego tworzone 18 miesięcy po włączeniu do badania ostatniego pacjenta, kiedy spodziewano się wystąpienia 194 zgonów i z 80% siłą wskazanie HR=0,67. Analizę etapową dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa zaplanowano w momencie wystąpienia progresji choroby u 111 pacjentów.

W obu badaniach w momencie wykazania wyższości lenalidomidu nad placebo można było je odślepić, a pacjenci mogli rozpocząć leczenie lenalidomidem (*cross-over*) do progresji choroby lub według uznania badacza.

W obu badaniach charakterystyki wstępne pacjentów były zbalansowane pomiędzy dwoma grupami leczenia. W badaniu MM-009 w grupie lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do deksametazonu pacjenci wcześniej przeszli: przeszczepienie komórek macierzystych (odpowiednio 61,6% vs 61,4%), leczenie talidomidem (41,8% vs 45,5%), bortezomibem (10,7% vs 11,4%) oraz radioterapię, leczenie deksametazonem, melfalanem, doksorubicyną i innymi chemioterapeutykami. W grupie leczonej lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do deksametazonu 1 wcześniejszą terapię otrzymało odpowiednio: 38,4% vs 38,1% chorym, a  $\geq 2$  terapie: 61,6% vs 61,9% osób.

Natomiast w badaniu MM-010 w grupie lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do deksametazonu chorzy przeszli wcześniej: przeszczepienie komórek macierzystych (odpowiednio: 55,1% vs 54,3%), leczenie talidomidem (30,1% vs 38,3%), bortezomibem (4,5% vs 4,0%), deksametazonem, melfalanem, doksorubicyną. Pacjenci otrzymali mediana 2 wcześniejsze terapie, w tym w grupie leczonej lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do deksametazonu 1 rodzaj leczenia podano odpowiednio: 31,8% vs 32,6% chorym, a  $\geq 2$  terapie: 68,2% vs 67,4%. Średni czas od zdiagnozowania choroby do włączenia do badania wyniósł > 4 lata.

W badaniu MM-010 analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT). W badaniu MM-009 jedynie skuteczność kliniczną oceniono w populacji ITT, a bezpieczeństwo przeprowadzono na 175 zamiast 176 chorych (nie podano przyczyny takiego postępowania).

W dostępnych publikacjach z badań MM-009 i MM-010 wyniki przedstawiono łącznie po medianie 17,5-miesiąca (TTP, PFS, TTR, DOR, odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia) oraz 48-miesiąca (OS i zgony) okresie obserwacji. Należy podkreślić, że skumulowane wyniki badań MM-009 i MM-010 po 48-miesięcznym okresie obserwacji dotyczą obserwacji prowadzonych po „odślepieniu” badań.

W badaniu MM-009/MM-010 (kumulującym wyniki badań MM-009 i MM-010) 47,6% (167 z 351) pacjentów z grupy placebo+deksametazon przeszło do terapii opartej na lenalidomidzie po odślepieniu badania lub po progresji choroby, w tym 41,9% przeszło do leczenia lenalidomidem w monoterapii (jako część badania MM-012) po progresji choroby przed odślepieniem badania a 5,7% przeszło do leczenia lenalidomidem z deksametazonem po oficjalnym odślepieniu badania. Mediana czasu do *cross-over* wyniosła 9,6 miesięcy. Wśród pacjentów, którzy przeszli na terapię lenalidomidem z deksametazonem, 6 chorych rozpoczęło ją natychmiast po odślepieniu badania, a pozostałych 14 po progresji choroby. 32 pacjentów pozostało w grupie placebo+deksametazon do odślepienia badania. 12 chorych nie przeszło do grupy leczonej lenalidomidem z deksametazonem, w tym 3 osoby leczono deksametazonem do progresji, a pozostali odpowiadali na leczenie lub byli w fazie *plateau* w czasie ucięcia danych. Po przejściu do leczenia lenalidomidem z deksametazonem 53 pacjentów (31,7%), którzy byli pierwotnie randomizowani do grupy placebo+deksametazon osiągnęło co najmniej częściową odpowiedź.

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

W obu badaniach dawkowanie leków było zgodne z ChPL Revlimid. Średnia dawka lenalidomidu i placebo wyniosła 25 mg, a deksametazonu – 40 mg. Wśród pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem 38,9% miało zredukowaną co najmniej jedną dawkę lenalidomidu, a 30,9% co najmniej jedną dawkę deksametazonu. Natomiast 15,7% chorych z grupy placebo+deksametazon wymagało redukcji co najmniej jednej dawki.

Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w badaniach nie odbiegało w istotny sposób od obecnej praktyki klinicznej.

Tylko badanie MM-010 prowadzone było m.in.: w polskich ośrodkach w Lublinie (A. Dmoszyńska), Gdańsku (A. Hellmann) i Warszawie (L. Konopka). Jednak w badaniach nie podano wyników dla tych subpopulacji.

Ponadto autorów AKL wnioskodawcy zwrócili uwagę na następujące ograniczenia badań:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Należy mieć na uwadze, że większość wyników dla [Redacted] w związku z czym nie można było przeprowadzić ich weryfikacji.

[Redacted text block]

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników. Dane przedstawiono tabelarycznie oraz opisowo. W opisie uwzględniono wyniki istotne statystycznie oraz wybrane wyniki nieistotne statystycznie. Nie podano kryteriów, którymi się kierowano przy wyborze do opisu wyników nieistotnych statystycznie.

W niniejszej analizie wykonano także ilościową syntezę wyników (metaanalizę). Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników. W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką ( $I^2 > 50\%$ ), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. W przypadku, gdy  $I^2 > 75\%$  wyniki analizowano w podgrupach. Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010, a metaanalizy wygenerowano w programie RevMan wersja 5.1.4.

Metaanaliza przeprowadzona przez autorów AKL wnioskodawcy wykazała heterogeniczność wyników dla niektórych punktów końcowych, w związku z czym w syntezie danych zastosowano model efektów losowych.

Autorzy AKL wnioskodawcy podali, że nie przeprowadzono metaanalizy wyników dla zakrzepicy żył głębokich 3 stopnia „ze względu na wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami MM-009 i MM-010” ( $I^2=85\%$ ), w związku z czym wyniki analizowano osobno (str. 135). Natomiast na rys. 33 podano, że dla tego punktu końcowego  $I^2=51\%$ . W wyniku tych rozbieżności przeprowadzono wyliczenia własne AOTM (RevMan 5.1.), które wykazały, że  $I^2=51\%$ ; w niniejszej AWA podano wynik z zastosowanym modelem efektów losowych (zgodnie z metodyką przyjętą w AKL wnioskodawcy).

Ponadto nie podano wyniku metaanalizy autorów AKL wnioskodawcy dla obrzęków obwodowych 4 stopnia toksyczności, w związku z czym w niniejszej AWA przedstawiono wynik oszacowań własnych Agencji.

AOTM uznała przedstawioną syntezę wyników za akceptowalną.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Mediana okresu obserwacji wyniosła 17,6 miesiąca w badaniu MM-009, 16,4 miesiąca w badaniu MM-010 oraz 17,5 miesiąca (TTP, PFS, TTR, DOR, odpowiedź na leczenie) i 48 miesiąca (OS, zgony) w badaniu MM-009/MM-010. Wyniki dotyczące 48 miesięcznego okresu obserwacji prowadzono po „odślepieniu” badania.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla populacji chorych, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia,

leczonych uprzednio talidomidem, nieleczonych uprzednio talidomidem, leczonych uprzednio bortezomibem, nieleczonych uprzednio bortezomibem, po wcześniejszej transplantacji komórek macierzystych, bez wcześniej transplantacji komórek macierzystych, z poziomem  $\beta 2$ -mikroglobuliny  $< 2,5$  mg/l, z poziomem  $\beta 2$ -mikroglobuliny  $\geq 2,5$  mg/l, w wieku  $< 65$  lat, w wieku 65-74 lata, w wieku  $\geq 75$  lat.

Mając na względzie przejrzystość danych, w niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki , czyli pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia,

Punkty końcowe, dla których wykazano różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 17. Wyniki dotyczące skuteczności LEN+DEX vs PLC+DEX – zmienne ciągle – w populacji pacjentów stosujących wcześniej  $\geq 1$  schemat leczenia, [wg tab. 27, 30, 36, 39-40, 45-49, 51-53 rys. 4-5, 7, 9, 11, 13 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (mediana) [m-ce]	Stosowano wcześniej $\geq 1$ schemat									
			Mediana (w miesiącach)		HR (95% CI)	Metaanaliza HR [95% CI]						
			LEN+DEX	PLC+DEX								
Czas do progresji choroby	MM-009	17,6	11,1	4,7	0,35 (0,27; 0,47)							
	MM-010	16,4	11,3	4,7	0,35 (0,27; 0,46)							
	MM-009/010	17,5	13,4	4,6	bd, p<0,001							
Przeżycie bez progresji choroby	MM-009/010	17,5	11,1	4,6	bd, p<0,001							
Przeżycie całkowite	MM-009	17,6	29,6	20,2	0,44 (0,30; 0,65)							
	MM-010	16,4	no	20,6	0,66 (0,45; 0,96)							
	MM-009/010	48	38,0	31,6	bd, p<0,045							
Czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie	MM-009	17,6	bd	bd	-							
	MM-010	16,4	2,1	1,6	bd							
	MM-009/010	17,5	1,9	2,0	bd							
Czas do odpowiedzi na leczenie (CR lub nCR)	MM-010	16,4	5,1	6,9	bd							
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	MM-009	17,6	15,8	5,1	bd, p<0,001							
	MM-010	16,4	16,5	7,9	bd, p=0,02							
	MM-009/010	17,5	15,8	7,0	bd, p<0,001							

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

#### Populacja pacjentów stosujących wcześniej $\geq 1$ schemat leczenia

W badaniach MM-009 i MM-010 w grupie pacjentów przyjmujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do placebo z deksametazonem wykazano **istotne statystycznie wydłużenie: mediany czasu do progresji choroby, mediany przeżycia całkowitego oraz mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Znamienne statystycznie różnice** pomiędzy grupami terapeutycznymi **potwierdzono w metaanalizach** odnośnie wydłużenia mediany czasu: do progresji choroby, przeżycia całkowitego (metaanaliza AKL wnioskodawcy, MM-009/MM-010), trwania odpowiedzi na leczenie oraz **wykazano** w stosunku do **wydłużenia: przeżycia bez progresji choroby** (MM-009/MM-010). Nie podano danych o istotności statystycznej odnośnie: czasu do odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej; mediana odpowiednio: 5,1 vs 6,9 miesiąca w MM-009/MM-010) oraz czasu do pierwszej odpowiedzi na leczenie (mediana odpowiednio: 2,1 vs 1,6 miesiąca w MM-010 i 1,9 vs 2,0 miesiąca w MM-009/MM-010). Należy mieć na uwadze, że w badaniu MM-009/MM-010 wyniki dotyczące przeżycia całkowitego zbierano po jego odślepieniu, a heterogeniczność w metaanalizie autorów AKL wnioskodawcy przeprowadzonej dla tego punktu końcowego osiągnęła  $I^2=79\%$  (znaczne zróżnicowanie badań), w związku z czym do interpretacji tych wyników należy podchodzić z ostrożnością.

Tabela 18. Wyniki dotyczące skuteczności LEN+DEX vs PLC+DEX – zmienne dyskretne – w populacji pacjentów stosujących wcześniej ≥ 1 schemat leczenia, [wg tab. 15-19, 29, 45, 51-53 rys. 2, 7, 9, 11, 13 i rys. 2 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	Stosowano wcześniej ≥ 1 schemat				Zgony		Zgony w wyniku progresji choroby		Odpowiedź na leczenie - ogółem		Całkowita odpowiedź na leczenie		Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie
		n/N (%)		RR [95% CI] / NNT [95% CI]	Metaanaliza RR [95% CI] / NNT [95% CI]	Zgony	Zgony	Zgony	Zgony	Odpowiedź	Odpowiedź			
		LEN+DEX	PLC+DEX											
Zgony	MM-009	49/177 (27,7)	63/176 (35,8)											
	MM-010	47/176 (26,7)	60/175 (34,3)											
	MM-009/010	199/353 (56,4)	219/351 (62,4)											
Zgony w wyniku progresji choroby	MM-009	40 (22,6)	53 (30,1)											
	MM-010	30 (17,0)	49 (28,0)											
Odpowiedź na leczenie - ogółem	MM-009	108/177 (61,0)	35/176 (19,9)											
	MM-010	106/176 (60,2)	42/175 (24,0)											
	MM-009/010	214/353 (60,6)	77/351 (21,9)											
Całkowita odpowiedź na leczenie	MM-009	25/177 (14,1)	1/176 (0,6)											
	MM-010	28/176 (15,9)	6/175 (3,4)											
	MM-009/010	53/353 (15,0)	7/351 (2,0)											
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie	MM-009/010	61/353 (17,3)	10/351 (2,8)											

leczenie opornego lub przerzutowego szpiczaka mnogiego

Prawie całkowita odpowiedź na leczenie	MM-009	18/177 (10,2)	2/176 (1,1)									
	MM-010	15/176 (8,5)	3/175 (1,7)									
Częściowa odpowiedź na leczenie	MM-009	65/177 (36,7)	32/176 (18,2)									
	MM-010	63/176 (35,8)	33/175 (18,9)									
	MM-009/010	100/353 (28,3)	60/351 (17,1)									
Stabilizacja choroby	MM-009	54/177 (30,5)	102/176 (58,0)									
	MM-010	53/176 (30,1)	97/175 (55,4)									
	MM-009/010	bd	bd									
Progresja choroby	MM-009	5/177 (2,8)	25/176 (14,2)									
	MM-010	3/176 (1,7)	25/175 (14,3)									
	MM-009/010	bd	bd									
Odpowiedź całkowita, częściowa lub w remisji	MM-009/010	bd	bd									
Faza plateau, stabilizacja, progresja lub nie do oceny	MM-009/010	bd	bd									

nd – nie dotyczy,



Populacja pacjentów stosujących wcześniej  $\geq 1$  schemat leczenia

Wyniki z poszczególnych badań MM-009 i MM-010 oraz metaanaliza ich wyników w grupie leczonej lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do placebo z deksametazonem wykazały **znamiennie statystycznie częstsze występowanie: odpowiedzi na leczenie ogółem, całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi** (AKL wnioskodawcy, badanie MM-009/MM-010), **prawie całkowitej odpowiedzi oraz mniejsze występowanie: stabilizacji choroby i progresji choroby** (badanie MM-009/MM-010). W metaanalizie wykazano także w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora **istotnie statystycznie większą częstość występowania: bardzo dobrej częściowej odpowiedzi** (MM-009/MM-010) oraz **mniejszą częstość występowania: zgonów i zgonów spowodowanych progresją choroby** (AKL wnioskodawcy), wyniki te nie były zamienne statystycznie w poszczególnych badaniach, z wyjątkiem zgonu w wyniku progresji w badaniu MM-010.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Populacja pacjentów stosujących wcześniej  $\geq 1$  schemat leczenia

Tabela 19. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania LEN+DEX vs PLC+DEX w populacji pacjentów stosujących wcześniej  $\geq 1$  schemat leczenia [wg tab. 59-68, 77-82, rys 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49 AKL wnioskodawcy].

Zdarzenie niepożądane (ZN)	Ciężkość zdarzenia niepożądanego	Weber 2007 n (%)			Dimopoulos 2007 n (%)			Metaanaliza		MM-009/MM-010	
		LEN+DEX (N=177)	PLC+DEX (N=175)	RR (95% CI)	LEN+DEX (N=176)	PLC+DEX (N=175)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)
$\geq 1$ ZN		bd	bd		bd	bd					
ZN prowadzące do przerwania leczenia		35 (19,8)	18 (10,2) <sup>E</sup>		31 (8,8)	31 (8,8)					
ZN prowadzące do zgonu ogółem		3 (1,7)	1 (0,6) <sup>E</sup>		5 (2,8)	6 (3,4)					
ZN prowadzące do zgonu	Udar mózgu	1 (0,6)	0 (0)		0 (0)	1 (0,6)					
	Zatrzymanie akcji serca	bd	bd		1 (0,6)	0 (0)					
	Zator płucny	bd	bd		1 (0,6)	0 (0)					
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	bd	bd		0 (0)	1 (0,6)					
	Niewydolność wątroby	bd	bd		0 (0)	1 (0,6)					
	Sepsa	2 (1,1)	0 (0)		0 (0)	3 (1,7)					
	Zapalenie płuc	0 (0)	1 (0,6)		1 (0,6)	0 (0)					
	Leukoencefalopatia	bd	bd		1 (0,6)	0 (0)					
	Nagła śmierć	bd	bd		1 (0,6)	0 (0)					
$\geq 1$ obniżenie dawki leku		136 (76,8)	101 (57,7)		bd	bd					
obniżenie dawki leku z powodu ZN		bd	bd		134 (76,1)	100 (56,9)					
obniżenie dawki DEX		55 (31,1)	27 (15,4)		bd	bd					
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	wszystkie	bd	bd		bd	bd					

leczenie opornego lub przerzutowego szpiczaka mnogiego

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)						
Zatorowość płucna	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)						
Zakrzep lub zator**	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)						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)						
Zaparcia	Stopień 3	5 (2,8)	0 (0)		3 (1,7)	2 (1,1)						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)						
Nudności	Stopień 3	5 (2,8)	2 (1,1)		2 (1,1)	0 (0)						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)						
Niestrawność	Stopień 3	1 (0,6)	1 (0,6)		bd	bd						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		bd	bd						
Neuropatia obwodowa	Stopień 2	bd	bd		bd	bd						
	Stopień 3	3 (1,7)	2 (1,1)		bd	bd						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		bd	bd						
Parestezje	Stopień 3	bd	bd		1 (0,6)	0 (0)						
	Stopień 4	bd	bd		0 (0)	0 (0)						
Niepokój	Stopień 3	4 (2,3)	0 (0)		bd	bd						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		bd	bd						
Bezsenność	Stopień 3	2 (1,1)	0 (0)		2 (1,1)	1 (0,6)						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)						
Zawroty głowy	Stopień 3	6 (3,4)	2 (1,1)		1 (0,6)	1 (0,6)						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)						
Drżenie	Stopień 3	0 (0)	2 (1,1)		2 (1,1)	2 (1,1)						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)						
Kaszel	Stopień 3	bd	bd		2 (1,1)	1 (0,6)						
	Stopień 4	bd	bd		0 (0)	0 (0)						
Zapalenie nosogardzieli	Stopień 3	1 (0,6)	0 (0)		1 (0,6)	0 (0)						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)						
Zmęczenie	Stopień 3	11 (6,2)	11 (6,3)		11 (6,2)	6 (3,4)						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		1 (0,6)	0 (0)						

leczenie opornego lub przerzutowego szpiczaka mnogiego

Obrzęki obwodowe	Stopień 3	4 (2,3)	1 (0,6)		2 (1,1)	3 (1,7)						
	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)						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)						
Astenia	Stopień 3	6 (3,4)	6 (3,4)		11 (6,2)	10 (5,7)						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)						
Infekcje ogółem	wszystkie	120 (67,8)	77 (44)		bd	bd						
Inne 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)						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)						
Utrata wagi (anoreksja)	Stopień 3	1 (0,6)	3 (1,7)		3 (1,7)	1 (0,6)						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)						
Zapalenie płuc	Stopień 3	19 (10,7)	10 (5,7)		bd	bd						
	Stopień 4	3 (1,7)	3 (1,7)		bd	bd						
Wysypka	Stopień 3	1 (0,6)	0 (0)		bd	bd						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		bd	bd						
Hiperglikemia	Stopień 3	15 (8,5)	10 (5,7)		bd	bd						
	Stopień 4	4 (2,3)	5 (2,9)		bd	bd						
Hipokaliemia	Stopień 3	10 (5,6)	2 (1,1)		bd	bd						
	Stopień 4	1 (0,6)	0 (0)		bd	bd						
Skurcze mięśniowe	Stopień 3	2 (1,1)	1 (0,6)		1 (0,6)	0 (0)						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)						
Duszność	Stopień 3	2 (1,1)	7 (4,0)		4 (2,3)	2 (1,1)						
	Stopień 4	3 (1,7)	0 (0)		1 (0,6)	1 (0,6)						
Ból pleców	Stopień 3	2 (1,1)	3 (1,7)		4 (2,3)	3 (1,7)						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)						
Ból kości	Stopień 3	bd	bd		5 (2,8)	3 (1,7)						
	Stopień 4	bd	bd		0 (0)	0 (0)						
Osłabienie mięśni	Stopień 3	7 (4,0)	3 (1,7)		13 (7,4)	8 (4,6)						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)						
Ból stawów	Stopień 3	1 (0,6)	4 (2,3)		1 (0,6)	3 (1,7)						
	Stopień 4	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)						
Ból głowy	Stopień 3	2 (1,1)	0 (0)		1 (0,6)	1 (0,6)						

	Stopień 4	0 (0)	0 (0)	■	0 (0)	0 (0)	■	■	■		
--	-----------	-------	-------	---	-------	-------	---	---	---	--	--

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

\*niespecyficzne infekcje: zapalenie płuc, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych, sepsa, infekcje bakteryjne, infekcje dróg moczowych, zapalenie gardła, zapalenie nosogardła, gorączka neutropeniczna, kandydoza jamy ustnej, zakażenia grzybicze jamy ustnej, pierwotne atypowe zapalenie płuc, grzybicze zapalenie zatok, opryszczka, półpasiec, opryszczkowe zapalenie mózgu, wirusowe zapalenie opryszczkowe, zapalenie płuc wywołane cytomegalią i wirusowe zakażenia.

\*\*obejmowała, zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną, zawał płuc, zakrzepicę, zakrzepica żyły wrotnej, zakrzepowe zapalenie żył, powierzchowne zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żylna, choroba zakrzepowo-zatorowa, zakrzepica żył śledziony, zapalenie żył i powierzchowne zapalenie żył.

<sup>A</sup> w związku z rozbieżnościami pomiędzy wynikami z tab. 79, a rys. 33 przeprowadzono wyliczenia własne (RevMan 5.1.) i potwierdzono prawidłowość wyników z tab. 79.

<sup>B</sup> w związku z rozbieżnościami pomiędzy wynikami z tab. 79, a rys. 33 przeprowadzono wyliczenia własne (RevMan 5.1.) i potwierdzono prawidłowość wyników z rys. 33.

<sup>C</sup> w związku z rozbieżnościami pomiędzy wynikami z tab. 77, a rys. 29 przeprowadzono wyliczenia własne (RevMan 5.1.) i potwierdzono prawidłowość wyników z tab. 77.

<sup>D</sup> w AKL wnioskodawcy podano, że nie przeprowadzono metaanalizy w związku z heterogenicznością wyników  $I^2=85\%$  (str. 137), mimo to na rys. 33 podano znamiennej statystycznie wyn k metaanalizy  $RR=2,43$  [1,23; 4,82] przy zastosowaniu stałego modelu danych, chociaż  $I^2=51\%$ , w związku z czym w powyższej tabeli podano wyn k oszacowany przez analityka AOTM (RevMan 5.1.), z zastosowaniem modelu efektów losowych, zgodnie z przyjętą w AKL wnioskodawcy metodyką.

<sup>E</sup> w populacji 176 chorych.

<sup>F</sup> brak obliczeń w AKL wnioskodawcy, w związku z czym podano obliczenia analityka AOTM (RevMan 5.1.).

W badaniach w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do placebo z deksametazonem wykazano **istotnie statystycznie częstsze występowanie: neutropenii 3 stopnia, trombocytopenii 3 stopnia (MM-009 i MM-0010), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, infekcji ogółem, zakrzepicy żył głębokich 3 stopnia, zakrzepu lub zatoru 3 stopnia, infekcji 3 stopnia, hipokaliemii 3 stopnia, neutropenii 4 stopnia, anemii 4 stopnia, co najmniej 1 obniżenia dawki leku, obniżenia dawki deksametazonu (MM-009), obniżenia dawki leku z powodu zdarzeń niepożądanych (MM-010).**

Powyższe wyniki potwierdzono w metaanalizie odnośnie **zwiększenia ryzyka wystąpienia: infekcji 3 stopnia, trombocytopenii 3 stopnia, zakrzepu lub zatoru 3 stopnia, neutropenii 3 i 4 stopnia (autorów AKL wnioskodawcy), neutropenii  $\geq 3$  stopnia (MM-009/MM-010) oraz dodatkowo gorączki neutropenicznej 3 stopnia, zakrzepu lub zatoru 4 stopnia, zatorowości płucnej 4 stopnia (autorów AKL wnioskodawcy), co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, zakrzepicy żył głębokich wszystkich stopni, hipokaliemii  $\geq 3$  stopnia, anemii  $\geq 3$  stopnia, trombocytopenii  $\geq 3$  stopnia, zakrzepu lub zatoru  $\geq 3$  stopnia (MM-009/MM-010) w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem w porównaniu do kontroli.**

Pomiędzy badanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu ogółem, zatorowości płucnej 3 stopnia, biegunki 3 stopnia, zaparc 3 stopnia, nudności 3 stopnia, bezsenności 3 stopnia, zawrotów głowy 3 stopnia, drżenia 3 stopnia, zapalenia nosogardzieli 3 stopnia, zmęczenia 3 stopnia, obrzęku obwodowego 3 stopnia, gorączki 3 stopnia, astenii 3 stopnia, infekcji górnych dróg oddechowych 3 stopnia, skurczy mięśniowych 3 stopnia, bólu pleców 3 stopnia, osłabienia mięśni 3 stopnia, bólu stawów 3 stopnia i bólu głowy 3 stopnia, infekcji 4 stopnia, anemii 4 stopnia, trombocytopenii 4 stopnia, duszności 3 i 4 stopnia (MM-009, MM-010, metaanaliza autorów AKL), utraty wagi 3 stopnia, zatorowości płucnej 4 stopnia, zakrzepu lub zatoru 4 stopnia, gorączki neutropenicznej 3 i 4 stopnia (MM-009, MM-010), neuropatii obwodowej 3 stopnia (MM-009, MM-009/MM-010), anemii 3 stopnia, zakrzepicy żył głębokich 3 stopnia (MM-010 i metaanaliza autorów AKL), neuropatii obwodowej 2 stopnia (metaanaliza autorów AKL), zmęczenia  $\geq 3$  stopnia, astenii  $\geq 3$  stopnia, zapalenia płuc  $\geq 3$  stopnia, hiperglikemii  $\geq 3$  stopnia i osłabienia mięśni  $\geq 3$  stopnia (MM-009/MM-010), zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, wysypki 3 stopnia, bólu kości 3 stopnia, zatoru lub zakrzepu 3 stopnia, parastezji 3 stopnia, kaszlu 3 stopnia, infekcji 3 stopnia, neutropenii 4 stopnia, zakrzepicy żył głębokich 4 stopnia, zmęczenia 4 stopnia, obrzęku obwodowego 4 stopnia, hipokaliemii 4 stopnia, zapalenia płuc 3 i 4 stopnia, hiperglikemii 3 i 4 stopnia (MM-010), niestrawności 3 stopnia, niepokoju 3 stopnia (MM-009). Ponadto nie wykazano różnic znamiennych statystycznie pod względem: potrzeby stosowania antybiotykoterapii, terapii przeciwwirusowej czy terapii przeciwgrzybiczej (MM-009; wyniki nie pokazane w powyższej tabeli).

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

**Informacje z ChPL - Revlimid**

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, które występowały w związku z podawaniem lenalidomidu zbiorczo w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 i MM-010) należą: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%).

Po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Revlimid po jego stosowaniu zgłaszano następujące działania niepożądane: ciężki obrzęk naczynioruchowy (niezbyt często), ciężką toksyczną rozplywną martwicę naskórka, ciężki zespół Stevensa-Johnsona, ciężki zespół rozpadu guza (rzadko), ostrą niewydolność wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby, ciężką ostrą niewydolność wątroby, ciężkie toksyczne zapalenie wątroby, ciężkie zapalenie trzustki, ciężkie śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych (częstość nieznaną).

**3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

W AKL wnioskodawcy uwzględniono wszystkie komunikaty dostępne na dzień składania wniosku na stronach: EMA, URPL i FDA. Poniżej uwzględniono także informacje odnalezione przez analityka AOTM na niniejszych stronach do dnia 01.10.2013 r.

W 2011 r. EMA w wyniku przeprowadzonej oceny potwierdziła pozytywny stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Revlimid u pacjentów ze wskazaniami zgodnymi z ChPL. Zwróciła także uwagę lekarzy na możliwe ryzyko wystąpienia nowych nowotworów jako wynik leczenia tym produktem. O wzroście ryzyka powyższego działania niepożądanego podczas terapii lenalidomidem poinformowano również w 2012 r. na stronach URPL (patrz poniżej), FDA, Prescrire. Dodatkowo w Prescrire zalecono ostrożne stosowanie lenalidomidu poza wskazaniami rejestracyjnymi.

W 2013 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CMPHU) na podstawie oceny PSUR wydał opinię o aktualizacji ChPL Revlimid poprzez dodanie do działań niepożądanych: rabdomiolizy, która może wystąpić szczególnie gdy lenalidomid stosowany jest w skojarzeniu ze statynami.

W 2012 r. firma Celgene w porozumieniu z EMA i URPL wydała następujące komunikaty:

- U pacjentów leczonych jednocześnie lenalidomidem i deksametazonem odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostrej niewydolności wątroby, toksycznego zapalenia wątroby, cytolitycznego zapalenia wątroby, cholestatycznego zapalenia wątroby i mieszanego cytolityczno/cholestatycznego zapalenia wątroby. Lenalidomid jest wydalany przez nerki, w związku z czym u pacjentów z niewydolnością nerek należy szczególnie starannie dobrać dawkę, aby uniknąć nadmiernego wzrostu stężenia leku w osoczu, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia ciężkich niepożądanych objawów hematologicznych lub ciężkiego uszkodzenia wątroby. Mechanizm ciężkiego uszkodzenia wątroby wywoływanego lekami jest nieznan, jednak w niektórych przypadkach przebyte wirusowe zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych oraz leczenie antybiotykami mogą stanowić czynniki ryzyka. Należy monitorować czynność wątroby szczególnie u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zaburzają czynność wątroby, takimi jak paracetamol.
- Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. Przed oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych badań przesiewowych pod kątem obecności drugich pierwotnych nowotworów oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami zaakceptowanymi dla produktu leczniczego Revlimid. W badaniach klinicznych dotyczących nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego (wskazanie nieuwzględnione w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu i w ChPL Revlimid) u pacjentów otrzymujących Revlimid obserwowano 4-krotny wzrost częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów (7,0%) w porównaniu do kontroli (1,8%). W zatwierdzonym wskazaniu, które jest zawarte w ChPL Revlimid, dla uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów (3,98 na 100 pacjentolat) w porównaniu do grupy kontrolnej (1,38 na 100 pacjentolat). Nieinwazyjne drugie pierwotne nowotwory obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów złośliwych była guzami litymi. Nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych.

Dodatkowo w 2013 r. z powodu ryzyka działań teratogennych związanych ze stosowaniem produktu Revlimid oraz jego profilu bezpieczeństwa (tzn. mielosupresja, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, ryzyko progresji do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z MDS) EMA zażądała podjęcia działań mających na celu minimalizację zagrożeń. Niniejsze działania obejmują w szczególności program zapobiegania ciąży, działania związane z monitorowaniem ryzyka związanego z przedmiotowym produktem oraz rozpowszechnianie informacji i materiałów edukacyjnych wśród fachowego personelu ochrony zdrowia oraz pacjentów. Poinformowano także, że po stosowaniu lenalidomidu mogą wystąpić: ciężka neuropatia obwodowa, zespół litego guza, reakcje alergiczne/nadwrażliwość, zespół Stevens-Johnsona, toksyczna rozplywowa martwica naskórka, niewydolność wątroby czy drugi pierwotny nowotwór.

W 2008 r. FDA podała, że po terapii lenalidomidem raportowano przypadki ciężkich działań niepożądanych, w tym zespołu Stevens-Johnsona, toksycznej rozplywanej martwicy naskórka, rumienia wielopostaciowego.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

AKL wnioskodawcy oparto na przeglądzie systematycznym z metaanalizą. Włączono do niej dwa randomizowane badania kliniczne III fazy (MM-009, MM-010), które porównywały lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do placebo z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze



szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 schemat leczenia (MM-09 i MM-010).

Analiza skuteczności wykazała w **populacji stosującej wcześniej  $\geq 1$  terapię** w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do placebo z deksametazonem **istotną statystycznie różnicę na korzyść badanej interwencji** pod względem **wydłużenia: czasu do progresji choroby, przeżycia całkowitego** (MM-009, MM-010, metaanaliza AKL wnioskodawcy, MM-009/MM-010), **czasu trwania odpowiedzi na leczenie** (MM-009, MM-010, MM-009/MM-010), **przeżycia bez progresji choroby** (MM-009/MM-010) oraz **zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia: odpowiedzi na leczenie ogółem, całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi** (metaanaliza AKL wnioskodawcy, MM-009/MM-010), **prawie całkowitej odpowiedzi, bardzo dobrej częściowej odpowiedzi** oraz **zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia: stabilizacji choroby, progresji choroby, zgonu** (metaanaliza AKL wnioskodawcy) oraz **zgonu spowodowanego progresją choroby** (MM-010, MM-009/MM-010). Pomiędzy grupami terapeutycznymi nie wykazano różnic znamiennej statystycznie odnośnie: zgonu (MM-009, MM-010, MM-009/MM-010) oraz zgonu spowodowanego progresją choroby (MM-009). Nie podano danych o istotności statystycznej odnośnie: czasu do odpowiedzi na leczenie całkowitej lub częściowej (MM-009/MM-010) oraz czasu do pierwszej odpowiedzi na leczenie (MM-010, MM-009/MM-010). Skumulowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego należy interpretować z ostrożnością, ponieważ w badaniu MM-009/MM-010 zbierano je po jego odśledzeniu, a w metaanalizie autorów AKL wnioskodawcy wykazano znaczną ich heterogeniczność.

Analiza bezpieczeństwa wykazała w **populacji stosującej wcześniej  $\geq 1$  terapię** w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do placebo z deksametazonem **istotną statystycznie różnicę na niekorzyść badanej interwencji** pod względem **wzrostu ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych 3 stopnia toksyczności, tj.: trombocytopenii** (MM-009, MM-010, metaanaliza AKL wnioskodawcy), **infekcji** (MM-009, metaanaliza autorów AKL), **gorączki neutropenicznej** (metaanaliza AKL wnioskodawcy), **anemii, hipokaliemii, zakrzepu lub zatoru, zakrzepicy żył głębokich** (MM-009), **neutropenii** (MM-010), **zdarzeń niepożądanych 4 stopnia toksyczności, tj.: zatorowości płucnej** (metaanaliza AKL wnioskodawcy), **zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia toksyczności, tj.: neutropenii** (MM-009, metaanaliza AKL, MM-009/MM-010), **zakrzepu lub zatoru** (metaanaliza autorów AKL, MM-009/MM-010), **hipokaliemii, trombocytopenii, anemii, a także zakrzepicy żył głębokich wszystkich stopni, co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego** (MM-009/MM-010), **infekcji wszystkich stopni, zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, obniżenia dawki deksametazonu, co najmniej jednego obniżenia dawki leku** (MM-009), **obniżenia dawki leku z powodu zdarzeń niepożądanych** (MM-010).

Pomiędzy badanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu ogółem, zdarzeń niepożądanych 3. stopnia toksyczności, tj.: zatorowości płucnej, biegunki, zaparc, nudności, bezsenności, zawrotów głowy, drżenia, zapalenia nosogardzieli, zmęczenia, obrzęku obwodowego, gorączki, astenii, infekcji górnych dróg oddechowych, skurczy mięśniowych, bólu pleców, osłabienia mięśni, bólu stawów i bólu głowy (MM-009, MM-010, metaanaliza autorów AKL), anemii, zakrzepicy żył głębokich (MM-010 i metaanaliza autorów AKL), utraty wagi (MM-009, MM-010), neuropatii obwodowej (MM-009, MM-009/MM-010),

niestrawności, niepokoju (MM-009), wysypki, bólu kości, zatoru lub zakrzepu, parastezji, kaszlu, infekcji, (MM-010), zdarzeń niepożądanych 4. stopnia toksyczności, tj.: infekcji, anemii, trombocytopenii (MM-009, MM-010, metaanaliza autorów AKL), zatorowości płucnej, zakrzepu lub zatoru (MM-009, MM-010), neutropenii, zakrzepicy żył głębokich, zmęczenia, obrzęku obwodowego, hipokaliemii (MM-010), zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia toksyczności, tj.: duszności (MM-009, MM-010, metaanaliza autorów AKL), gorączki neutropenicznej (MM-009, MM-010), zapalenia płuc, hiperglikemii (MM-010), zmęczenia, astenii, zapalenia płuc, hiperglikemii, osłabienia mięśni (MM-009/MM-010) oraz neuropatii obwodowej 2 stopnia (meta analiza autorów AKL), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (MM-010), potrzeby stosowania antybiotykoterapii, terapii przeciwwirusowej czy terapii przeciwwgrzybiczej (MM-009).



## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 21. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Hornberger 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Johnson & Johnson.	Szwecja Warunki: brak danych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenalidomid + deksametazon</li> <li>• Lenalidomid</li> <li>• Deksametazon</li> <li>• bortezomib</li> </ul>	oszacowanie kosztów-efektywności stosowania bortezomibu w porównaniu do deksametazonu oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w Szwecji. Źródła danych efektywności klinicznej i bezpieczeństwa: badania APEX, MM-009 i MM-010. Źródła wartości użyteczności stanów zdrowia: badanie Agthoven 2004.	Wyniki: Średnie OS dla bortezomibu (BTZ) wyniosło 57.4 miesięcy w porównaniu do 44.6 oraz 54.1 miesięcy odpowiednio dla DEX oraz LEN/ DEX. Średnie bezpośrednie koszty medyczne w perspektywie lat życia na jednego pacjenta wyniosły ok. 2010 SEK 1 904 462, 1 278 854, oraz 2 450 588 odpowiednio dla BTZ, DEX, oraz LEN/DEX. Średnie koszty inkrementalne dla QALY dla BTZ w porównaniu do DEX wyniosły 2010 SEK 902,874 €95 073) (95% CI: 514 791, 962 416) a bortezomib był dominujący w porównaniu do LEN/DEX. Wnioski: Bortezomib i LEN/DEX potencjalnie prowadzą do wydłużenia przeżycia w porównaniu do DEX. Ze Szwedzkiej perspektywy, BTZ jest kosztowo efektywny w porównaniu do DEX oraz LEN/DEX.
Brown 2012 / Shey 2011 Brown 2013 <u>Źródła finansowania:</u> Grant Celgene UK & Ireland	Anglia, Walia Warunki: brak danych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lenalidomid + deksametazon</li> <li>• deksametazon</li> </ul>	Perspektywa płatnika publicznego. Źródło danych o skuteczności: badania MM-009 i MM-010	Wykazano zysk w wysokości 3,2 lata życia oraz 2,2 lata życia w pełnym zdrowiu u chorych przyjmujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do deksametazonu, ICUR wyniósł 30 153 GBP/QALY, a ICER 20 639 GBP/LYG
NICE 2010 <u>Źródła finansowania:</u> Nie dotyczy	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• talidomid</li> <li>• bortezomib</li> <li>• lenalidomid</li> <li>• deksametazon</li> </ul>	Analiza kosztów-użyteczności Źródło danych o skuteczności: badania MM-009, MM-010, APEX.	w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej dwa schematy leczenia współczynnik ICUR wyniósł 24 584 GBP/QALY, natomiast w populacji chorych, u których uprzednio stosowano co najmniej dwa schematy leczenia, w tym talidomid, wskaźnik ICUR wyniósł 22 589 GBP/QALY.
SMC 2008/2010 <u>Źródła finansowania:</u>	Szkocja			w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej dwa schematy leczenia współczynnik kosztów-

## leczenie opornego lub przerzutowego szpiczaka mnogiego

Nie dotyczy				użyteczności w dożywnym horyzoncie czasowym wyniósł 34 286 GBP/QALY.
AWMSG 2008 <u>Źródła finansowania:</u> Nie dotyczy	Walia			W populacji chorych ze szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej dwa schematy leczenia współczynnik ICUR przy założeniu 2-letniego horyzontu czasowego wyniósł odpowiednio 28 184 GBP/QALY, natomiast przy założeniu dożywnego horyzontu czasowego – 30 871 GBP/QALY (lub 29 310 GBP/QALY przy wyłączeniu kosztów monitorowania).
Lucioni 2013* <u>Źródła finansowania:</u> Brak dostępu do informacji	Włochy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenalidomid + deksametazon, a następnie bortezomib (sekwencja B)</li> <li>• Bortezom b, a następnie lenalidomid + deksametazon (sekwencja A)</li> </ul>	Analiza kosztów	Średnie koszty miesiąca wolnego od progresji dla sekwencji były porównywalne i wynosiły odpowiednio: 4,109 vs 4,061. Analiza wrażliwości w ki ku scenariuszach (z założeniem zbierania łączenia pacjentów stosujących bortezom b oraz z założeniem związku bortezom bu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną wykazała podobne wnioski odnośnie kosztów. Pomimo, iż sekwencje A i B wydają się być odpowiadające w kwestii kosztu miesiąca wolnego od progresji powinno się także wziąć pod uwagę fakt, iż w związku z dłuższym TTP dla sekwencji B koszty leczenia IV linii łącznie z kosztami medycznymi (diagnostyka, hospitalizacja) występujące po progresji są odroczone w czasie. Co więcej, dłuższy TTP wiąże się z wyższą jakością życia dla pacjentów. Pomimo uproszczenia przyjętego w tym badaniu, zastosowanie len/dex jako II linii terapii wydają się być strategią wartą rekomendowania w leczeniu opornego/nawrotowego MM.
Durie 2013 <u>Źródła finansowania:</u> Celgene Corporation	Stany Zjednoczone, leczenie ambulatoryjne	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Bortezomib</li> <li>•Lenalidomid+deksametazon</li> </ul>	Porównanie kosztów terapii. Perspektywa płatnika publicznego.	Podczas, gdy koszty leczenia substancjami czynnymi bortezomibem oraz lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem były zbliżone, to całkowite koszty terapii dla bortezomibu były wyższe wskutek ciągłych kosztów bezpośrednich medycznych oraz kosztów leczenia działań niepożądanych. Całkowite koszty w przeliczeniu na efekt (miesiąc bez progresji choroby) były niższe dla skojarzenia lenalidomid + deksametazon
Fragoulakis 2013 <u>Źródła finansowania:</u> Genesis Pharma Hellas	Grecja, leczenie ambulatoryjne i szpitalne	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Bortezomib</li> <li>•Lenalidomid+deksametazon</li> </ul>	Analiza użyteczności kosztów. Perspektywa płatnika publicznego.	Kombinacja lenalidomidu i deksametazonu może być kosztowo-efektywną opcją w porównaniu do monoterapii bortezomibem, w przypadku zastosowania u uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim w ramach Publicznej Służby Zdrowia Grecji, szczególnie w przypadku prognozy gotowości do zapłaty powyżej 40 000 EUR na zyskane QALY.
Gaultney 2013 <u>Źródła finansowania:</u> Grant z Dutch Health care Insurance Board (CVZ) oraz Center for Translational Molecular Medicine (CTMM), projekt BioCHIP	Holandia, , leczenie ambulatoryjne i szpitalne	<p>Schematy na bazie bortezomibu</p> <p>Schematy na bazie talidomidu (wyłączając skojarzenia z bortezomibem i lenalidomidem)</p> <p>Schematy na bazie lenalidomidu (wyłączając skojarzenie z bortezomibem)</p>	Retrospektywna analiza dokumentacji medycznej pod kątem kosztów terapii	Rzeczywiste koszty terapii nawrotowej/opornej postaci szpiczaka mnogiego różnią się znacznie. Czynniki kosztotwórcze obejmują koszty hospitalizacji i koszty nabycia leków. Koszty różnią się również ze względu na czynniki prognostyczne oraz wykorzystanie zasobów związanych z terapią. Średni miesięczny całkowity koszt terapii wyniósł 3 981 EUR. Zakres kosztów wahał się od 442 do 31 318 EUR w zależności od zastosowanego schematu.

## 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy było ekonomiczne uzasadnienie stosowania lenalidomidu (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, w porównaniu ze stosowaniem deksametazonu w monoterapii.”

Populacja włączona do analizy ekonomicznej wnioskodawcy obejmuje tylko część wnioskowanej populacji. Wnioskodawca nie uwzględnił dorosłych chorych,

Autorzy AE wnioskodawcy argumentowali to postępowanie w następujący sposób: „

Agencja przyjmuje powyższą argumentację wnioskodawcy, z wyjątkiem niemożliwości zastosowania bortezomibu we wnioskowanym wskazaniu (patrz uwaga pkt. 3.1.2.) uważa jednak, że aby objąć refundacją lek w podanej dokładnie populacji pacjentów powinno się przedstawić wyniki dla tym chorych. Wątpliwości wzbudza także fakt, iż wnioskodawca przyjmuje, że

wnioskodawca nie przedstawił danych ani źródeł na podstawie, których przyjął powyższe założenie.

### Technika analityczna

Ocena ekonomiczna składała się z dwóch typów analiz:

- kosztów-użyteczności (ang. cost–utility analysis, CUA),
- kosztów-efektywności (ang. cost–effectiveness analysis, CEA).

W CUA wyniki były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). W CEA wyniki mierzone w zyskanych latach życia (LYG). Wyniki CUA i CEA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów efektywności, odpowiednio ICUR i ICER.

### Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją był lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem w wysokich dawkach.

## Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i chorego.

## Horyzont czasowy

Analiza została przeprowadzona w dożywotnim horyzoncie czasowym (30 lat).

## Dyskontowanie

Dla analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych.

Wartości stopy dyskontowej testowano w analizie wrażliwości:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

## Koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- kosztów chemioterapii, tj. kosztów jednostkowych lenalidomidu i deksametazonu,
- kosztów podania leków,
- leków stosowanych w ramach leczenia działań niepożądanych (DN) oraz kosztów jednostkowych hospitalizacji i wizyt związanych z leczeniem DN,
- kosztów jednostkowych hospitalizacji, wizyt oraz badań związanych ze standardowym monitorowaniem chorych

„W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, ze względu na średni wiek chorych (większość powyżej 60 lat) i brak danych”.

## Model

Model ekonomiczny wykorzystany w analizie ekonomicznej wnioskodawcy opisano w oparciu o [redacted] Nowe zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich aktualnych danych kosztowych, weryfikacji założeń i struktury modelu w obecnych polskich warunkach klinicznych i interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności.

Zużycie zasobów związanych z leczeniem działań niepożądanych oraz standardowym monitorowaniem chorego (w tym lokalizacje opieki) oszacowano na podstawie ankiety przeprowadzonej przez [redacted] Pięciu zewnętrznych klinicystów (z czterech polskich ośrodków) dokonało sprawdzenia i korekty zebranych [redacted] danych oraz uzupełniło brakujące informacje.

Skonstruowany model jest modelem zdarzeń dyskretnych (ang. discrete event simulation, DES), który zamiast danych zbiorczych dotyczących całej populacji wykorzystuje informacje z poziomu pacjenta. Model prognozuje przebieg choroby po włączeniu do leczenia pacjentów, [redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Symulacja przeprowadzana została w programie Microsoft Office Excel 2003.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]



Model uogólnia przebieg choroby uwzględniając tylko najważniejsze etapy

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

W analizie uwzględniono dodatkowo koszty związane z monitorowaniem pacjentów oraz zużycie zasobów związane z leczeniem działań niepożądanych.

Poniżej zestawiono wszystkie założenia modelu wraz z odpowiednim uzasadnieniem:

- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty zakupu i podania leków, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty monitorowania stanu pacjenta.
- Przy szacowaniu efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość, założono
- Wartości użyteczności stosowane w analizie są oparte na badaniu przeprowadzonym przez
- Nie uwzględniono obniżenia użyteczności w przypadku działań niepożądanych ze względu na brak dostępnych opublikowanych danych.
- 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. 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.
- 
- W badaniach MM-009 i MM-010 w momencie zaobserwowania progresji lub odślepiania 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 deksametazonu wynikają raczej z silnego efektu działania lenalidomidu niż wpływu terapii deksametazonem.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- 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 23. Kluczowe parametry użyte w modelu.

Parametr	Wartość		Metodyka/Uwagi	Źródło
	Wielkość opakowania	Cena netto PLN/opak.		
Koszt leku Revlimid	Revlimid 25 mg			Dane producenta.
	Revlimid 15 mg			
	Revlimid 10 mg			
	Revlimid 5 mg			
Koszt dexametazonu				Komunikat DGL/2012
Użyteczność			-	AE
Koszty chemioterapii i podania leków, [PLN/dzień]			-	AE
Wycena punktu hospitalizacji	52 PLN		Przejęto największą wartość punktu dla świadczenia program lekowy „leczenie szpiczaka plazmatyczno-komórkowego (plazmocytoowego)”	<a href="http://www.nfz.gov.pl">http://www.nfz.gov.pl</a>
Koszt leczenia działań niepożądanych, [PLN/DN]			-	AE
Koszty monitorowania szpiczaka mnogiego [PLN/dzień]			-	AE

Tabela 24.

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	(patrz uwaga w pkt. 4.2)
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w AOTM, poprzez:

1. sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
2. sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
3. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
4. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Pomimo, iż analiza ekonomiczna wnioskodawcy jest oparta na modelu wykonanym przez [redacted] który był już przedmiotem oceny Agencji w 2013 r. jak również zagranicznych Agencji HTA, opis analizy ekonomicznej zawiera dużo niejasności i jest niewystarczający do przeprowadzenia pełnej weryfikacji. Nie stwierdzono błędów mających znaczący wpływ na wynik analizy, jednakże należy mieć na uwadze następujące niejasności:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]



leczenie opornego lub przerzutowego szpiczaka mnogiego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

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

[redacted]

[redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]

Autorzy AE wnioskodawcy nie przedstawili cen progowych dla innych wnioskowanych opakowań [redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR/ICER* [zł/(QA)LYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
<b>Perspektywa NFZ</b>				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]


[Redacted text block]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej stosowania lenalidomidu (Revlimid) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [redacted] w porównaniu ze stosowaniem deksametazonu w monoterapii. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej w dożywnym (30 lat) horyzoncie czasowym.

[Redacted text block]

Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest nieprzedstawienie wyników dla wszystkich subpopulacji zawartych w wnioskowanym wskazaniu.

Opis AE wnioskodawcy był niewystarczający, co utrudniało a czasami wręcz uniemożliwiało przeprowadzenie pełnej weryfikacji.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem pierwotnej BIA wnioskodawcy była „ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania lenalidomidu (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim w perspektywie 2 kolejnych lat przy zmianie dotychczasowego sposobu finansowania ze środków publicznych, tj.

Należy mieć na uwadze, iż w dostarczonych uzupełnieniach rozszerzono populację docelową (patrz poniżej), natomiast nie dostosowano celu BIA wnioskodawcy do przedstawionych zmian.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

”

Tabela 31. Populacja docelowa przyjęta w analizie podstawowej i scenariuszach skrajnych.

	Scenariusz podstawowy			Scenariusz skrajny			
	Populacja docelowa	Wielkość sprzedaży	Wartość sprzedaży	Populacja docelowa	Wielkość sprzedaży	Wartość sprzedaży	

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

Niepewne parametry dotyczące liczby chorych kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego.

**Perspektywa**

W analizie wnioskodawcy przyjęto perspektywę płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia.

**Horyzont czasowy**

W analizie wnioskodawcy przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

**Kluczowe założenia**

W analizie uwzględniono:

- scenariusz istniejący – [redacted]
- scenariusz nowy [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

**Koszty**

[redacted]

Dawkowanie lenalidomidu oraz deksametazonu przyjęto na podstawie ChPL Lenalidomidu.

W scenariuszu istniejącym lenalidomid przyjmowany jest doustnie [redacted]

w scenariuszu nowym [redacted]

W analizie wnioskodawcy uwzględniono [redacted]

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Patrz uwagi podane pod tabelą.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	NIE	Autorzy analizy przedstawili nieaktualne ceny dla wnioskowanej technologii, które powinny być uwzględnione w scenariuszu istniejącym. Zgodnie z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych ceny powinny być aktualne na dzień złożenia wniosku czyli powinny pochodzić z obwieszczenia MZ z dnia 24 kwietnia 2013 r. Zgodnie z załącznikiem do tego obwieszczenia lenalidomid ma ustaloną urzędową cenę zbytu i ta cena powinna być wykorzystana w BIA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Patrz uwagi podane pod tabelą.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Nie porównywano ocenianej interwencji do deksametazonu, który stanowił komparator w AKL i AE wnioskodawcy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	-	Brak aktualnych danych.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	W obliczeniach uwzględniono nieaktualne ceny wnioskowanej technologii w scenariuszu istniejącym. Nie uzasadniono przyjęcia takiego założenia.



Należy mieć na uwadze, iż w związku z niespełnianiem przez BIA wnioskodawcy wymagań określonych w rozporządzeniu ws wymagań minimalnych podmiot odpowiedzialny przedstawił uzupełnienia zawierające wyniki oparte na innej metodyce niż ta, którą opisano w pierwotnej analizie. Wiązało się to z rozbieżnościami przedstawionych danych i niejasnościami, co utrudniało a czasami wręcz uniemożliwiało przeprowadzenie pełnej weryfikacji.

W związku z powyższymi uwagami do BIA wnioskodawcy przedstawione wyniki posiadają ograniczoną wiarygodność.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	[redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	[redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania populacji przedstawione w nadesłanych do Agencji opiniach ekspertów.

Tabela 34. Oszacowanie populacji na podstawie opinii eksperckich.

Populacja	Roczna liczba pacjentów
[redacted]	
Liczba osób leczonych z powodu opornego/nawrotowego szpiczaka mnogiego	600
Liczba osób leczonych lenalidomidem aktualnie	250
[redacted]	
Liczba nowych przypadków szpiczaka	1600
Liczba pacjentów po I linii leczenia	1400
Liczba pacjentów po II linii leczenia	1000
Liczba pacjentów dorosłych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [redacted]	300-400
Liczba pacjentów dorosłych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim [redacted]	100-150
Liczba pacjentów dorosłych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim [redacted]	50
Liczba pacjentów dorosłych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim [redacted]	20-50
[redacted]	
Chorzy potrzebujący leczenia we wskazaniu	450
Grupa chorych, która spełnia warunki wskazania (z uwzględnieniem pacjentów z przeciwwskazaniami)	300

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

leczenie opornego lub przerzutowego szpiczaka mnogiego

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

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT MINIMALNY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	WARIANT MAKSYMALNY	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na ograniczony czas przeznaczony na przygotowanie AWA nie przeprowadzono obliczeń własnych Agencji.

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w perspektywie 2 kolejnych lat przy zmianie dotychczasowego sposobu finansowania ze środków publicznych,

[Redacted text block]

Dodatkowo opis BIA wnioskodawcy był niewystarczający co utrudniało a czasami wręcz uniemożliwiało przeprowadzenie pełnej weryfikacji. Wiarygodność analizy BIA należy uznać za ograniczoną.

#### 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Agencja Oceny Technologii Medycznych nie zgłasza uwag do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

#### 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted text block]

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązania, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości odpowiadającej dodatkowym kosztom finansowania lenalidomidu [redacted] w kolejnych latach.

[redacted]

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

[redacted]

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 40. Rekomendacje kliniczne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
PGSz 2013 (Polska)	Rozpoznanie i leczenie szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych	Nie określono	Pacjenci z nawrotem o przebiegu indolentnym mogą być początkowo leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem. Schematy zawierające lenalidomid są wskazane przede wszystkim u chorych z objawami neuropatii o nasileniu co najmniej 2. stopnia w czasie wcześniejszych leczeń.
PUO 2011 (Polska)	Szpiczak plazmocytoowy i inne dyskrazje plazmocytoowe	Nie określono	Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest zalecany do stosowania u pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego, w przypadku wystąpienia polineuropatii. Może być także stosowany w powyższym wskazaniu, gdy w I linii nie

leczenie opornego lub przerzutowego szpiczaka mnogiego

			podawano nowych leków.
IHiT bd (Polska)	Szpiczak plazmocytowy	Nie określono	Lenalidomid może być alternatywą stosowaną w nawrocie szpiczaka mnogiego.
IMWG 2009 (międzynarodowa)	Leczenie pacjentów ze szpiczakiem mnogim niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii wysokodawkowej z przeszczepieniem komórek macierzystych	Na podstawie przeglądu systematycznego i konsensusu ekspertów	Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest zalecany w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Schematy oparte na lenalidomidzie zalecane są po nawrocie choroby, gdy w I linii stosowano schematy oparte na talidomidzie, szczególnie u pacjentów z neuropatią. Lenalidomid może być także opcją leczenia pacjentów z niewydolnością nerek, po dopasowaniu dawki i prowadzeniu obserwacji funkcji hematologicznych.
GE 2012* (Europa)	Strategie leczenia szpiczaka mnogiego	Opinia grupy ekspertów	Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest zalecany do stosowania w nawrocie szpiczaka mnogiego do wystąpienia progresji choroby. Zaleca się jego podawanie, gdy w I linii stosowano schematy oparte na bortezomibie. Schematy oparte na lenalidomidzie powinny być wybierane, jeżeli są dostępne, u pacjentów z neuropatią obwodową.
ESMO 2013 (Europa)	Szpiczak mnogi – diagnostyka, leczenie i obserwacja	Konsensus grupy ekspertów	Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest dostępną opcją leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.
BCSH, UKMF 2013 (Wielka Brytania)	Diagnostowanie i leczenie szpiczaka mnogiego	Na podstawie przeglądu systematycznego i konsensusu ekspertów	Pacjenci z opornością na I linię leczenia i neuropatią obwodową $\geq$ 2.stopnia ciężkości powinni otrzymać schemat oparty na lenalidomidzie. Schematy oparte na lenalidomidzie mogą być także stosowane w pierwszej i kolejnych nawrotach.
EMCN 2013 (Wielka Brytania)	Diagnostowanie i leczenie szpiczaka mnogiego	Nie określono	Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest zalecaną opcją leczenia szpiczaka mnogiego w przypadku wystąpienia drugiego nawrotu, gdy pacjenci stosowali wcześniej talidomid.
MCCN 2013 (Wielka Brytania)	Objawowy szpiczak mnogi	Nie określono	Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest zalecany do stosowania po pierwszym nawrocie choroby lub kolejnych, gdy nie był wcześniej stosowany, szczególnie w przypadku wystąpienia neuropatii 3-4 stopnia.
ACN 2013 (Wielka Brytania)	Diagnostowanie i leczenie szpiczaka	Nie określono	Schematy oparte na lenalidomidzie są zalecane do stosowania w III lub kolejnych liniach leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.
PBCN 2011 (Wielka Brytania)	Leczenie pacjentów ze szpiczakiem	Nie określono	Lenalidomid jest zarejestrowany do stosowania po pierwszym nawrocie i zatwierdzony przez NICE u pacjentów z nawrotem, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej 2 terapie. Dlatego powinien być on oferowany chorym w II lub kolejnych nawrotach, którzy spełniają kryteria określone w rekomendacji NICE.
SIE, SIES, GITMO 2012 (Włochy)	Nowe leki w leczeniu szpiczaka mnogiego	Na podstawie przeglądu systematycznego i konsensusu ekspertów	Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem powinien być zalecany u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Chorzy powinni dostawać ten schemat we wczesnych nawrotach lub oporności na bortezomib.
DGHM 2010 (Niemcy)	Szpiczak mnogi	Nie określono	W progresji/oporności/nawrocie choroby można zastosować: lenalidomid z deksametazonem (po co najmniej 1 wcześniejszej terapii).
NCCN 2014 (USA)	Szpiczak mnogi	Oparto o dowody naukowe wysokiego poziomu wiarygodności, odnośnie których osiągnięto jednomyślne stanowisko Rady NCCN (Kategoria 1)	Lenalidomid z deksametazonem są jedną z preferowanych opcji zalecanych do stosowania w przypadku nawrotu lub progresji choroby.
MSAG 2012 (Australia)	Szpiczak mnogi	Konsensus grupy ekspertów	Jedną z opcji leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego są nowe leki, m.in.: lenalidomid w monoterapii lub w różnych skojarzeniach. Lenalidomid nie powinien być podawany chorym z wcześniejszą historią zakrzepicy żyłnej lub którzy są w grupie wysokiego ryzyka. Nie powinien być także lekiem pierwszego wyboru u osób z umiarkowaną ciężką niewydolnością nerek.
AP, 2009 (Australia)	Nowe leki w szpiczaku mnogim	Nie określono.	U osób niekwalifikujących się do autoSCT i po 65 r.ż. w przypadku nie uzyskania właściwej odpowiedzi lub wystąpienia progresji jako terapię drugiej linii zaleca, m.in. lenalidomid z melfalanem i prednizonem.

leczenie opornego lub przerzutowego szpiczaka mnogiego

AHS 2013 (Kanada)	Szpiczak mnogi	Na podstawie przeglądu systematycznego	Lenalidomid w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami (deksametazonem, prednizonem, melfalanem, cyklofosamidem) wykazuje aktywność w leczeniu opornego/nawrotowego szpiczaka mnogiego.
CCO 2012 (Kanada)	Lenalidomid w szpiczaku mnogim	Nie określono	Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest zalecany w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim z co najmniej 1 wcześniejszą terapią. Inne skojarzenia z lenalidomidem nie są zalecane. Podobnie jak zastosowanie lenalidomidu w monoterapii w I linii leczenia nie może być zalecane do standardowego użycia u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym.
CCOHDSG 2011 (Kanada)	Lenalidomid w szpiczaku mnogim	Na podstawie dowodów naukowych I ekspertyz grup roboczych Cancer Care Ontario Hematology Disease Site Group	Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest zalecany do stosowania u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 1 linię leczenia. Zasadne jest podawanie lenalidomidu z deksametazonem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali talidomid lub przeszczepienie komórek macierzystych, u starszych i młodszych, z łagodną-umiarkowaną niewydolnością nerek (w przypadku ciężkiej niewydolności należy stosować z ostrożnością z dodatkową oceną), z podtypem immunoglobuliny A, ryzykiem polineuropatii obwodowej i różnorodnym stanem zdrowia wg ECOG. Nie zaleca się stosowania lenalidomidu w monoterapii ani w innych skojarzeniach.
ABH 2012 (Brazylia)	Diagnozowanie i leczenie szpiczaka mnogiego	Na podstawie przeglądu systematycznego	Lenalidomid w różnych skojarzeniach jest jedną z zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim.

\*finansowana przez Janssen Pharmaceuticals, autoSCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych.

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zalecano schematy oparte na lenalidomidzie do stosowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, szczególnie z neuropatią. Najczęściej rekomendowano jego skojarzenie z deksametazonem, tylko w australijskiej wytycznej AP 2009 zalecano jego podawanie w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. W międzynarodowej wytycznej IMWG 2009 poinformowano, że lenalidomid może być stosowany także u pacjentów z niewydolnością nerek po dopasowaniu jego dawki oraz monitorowaniu chorego, w kanadyjskiej CCOHDSG 2011, że może być podawany z ostrożnością u pacjentów nawet z ciężką niewydolnością nerek, ale należy ich monitorować, a w australijskiej MSAG 2012, że nie powinien być lekiem pierwszego wyboru u chorych z niewydolnością nerek w stopniu umiarkowanym lub ciężkim.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorite de Sante (HAS), 2012, 2007	Revlimid, kapsułki, 5 mg, 10 mg, 15 mg i 25 mg	Lenalidomid jest rekomendowany do wpisania na wykaz leków refundowanych stosowanych w szpitalach i innych instytucjach publicznych we wskazaniu: lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim po co najmniej jednej wcześniejszej terapii. <u>Uzasadnienie:</u> aktualna korzyść oferowana przez lenalidomid pozostaje znacząca. Biorąc pod uwagę wzrost ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu obserwowanego w grupie LEN+DEX vs PLC/DEX, ale również korzyści pod względem wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego Komisja uznała, że Revlimid utrzymuje umiarkowaną poprawę aktualnej korzyści (poziom III) przypisaną mu w 2007 r.
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.	Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany do stosowania zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem jako opcję do leczenia pacjentów, którzy byli poddani co najmniej 2 wcześniejszym terapiom, pod warunkiem, że: koszt leku (wylączając jakiegokolwiek koszty z nim związane) podawanego pacjentom w terapii dłużej niż 26 cykli (ok. 2 lat) będzie pokrywany przez producenta Osoby aktualnie otrzymujące LEN w leczeniu szpiczaka mnogiego, które nie otrzymały wcześniej 2 lub więcej terapii powinny mieć możliwość kontynuowania leczenia, dopóki nie uzna się, że leczenie należy zakończyć. <u>Uzasadnienie:</u> Komitet zaakceptował korzyści ze stosowania lenalidomidu oraz współczynnik ICUR=43 800 £/QALY (z RSS) w zawężonych kryteria leczenia.
Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja, 2010	Ponowne rozpatrzenie wniosku: lenalidomid (Revlimid®) kapsułki 5 mg, 10 mg, 15 mg oraz 25 mg	Lenalidomid jest rekomendowany do stosowania w obrębie szkockiego NHS w skojarzeniu z deksametazonem do leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim z ograniczeniem, do tych którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze terapie. <u>Uzasadnienie:</u> LEN+DEX znacznie wydłuża czas do progresji choroby w porównaniu do monoterapii DEX w leczeniu szpiczaka mnogiego u pacjentów, u których stosowano co najmniej 1 wcześniejszą terapię. Biorąc pod uwagę status



		leku sierocego i oferowaną znaczną korzyść w zakresie przeżycia SMC zaakceptował kosztową-efektywność technologii (ICUR=34,286 £/QALY).
Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), Nowa Zelandia, 2009	lenalidomid (Revlimid 5 mg, 10 mg, 15 mg i 25 mg, kapsułki)	<p>Komitet zalecił, że przedmiotowy wniosek będzie przelozony do czasu jego przegladu przez Podkomitet Leczenia Nowotworow. Niniejszy podkomitet rekomendowal finansowanie ze srodkow publicznych lenalidomidu w II linii leczenia u pacjentow z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim (rekomendacji nadano niski priorytet). Czlonkowie podkomitetu uznali, ze kryteria wlaczenia, w tym zasady przerwania leczenia podobne do tych z australjskiego <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i> beda odpowiednie.</p> <p>Uzasadnienie: Wyniki kliniczne wykazaly w grupie LEN+DEX vs PLC/DEX poprawe przezycia wolnego od progresji choroby, pomimo zwiekszenia ryzyka zakrzepicy zylnej, anemii, trombocytopenii. Zauwazono, ze LEN+DEX byl mniej skuteczny u pacjentow po wzniejszym leczeniu talidomidem niz u chorych nieleczonych nim wzniejszej, w zwiazku z czym uznano, ze byly on bardziej korzystny u osob po niepowodzeniu 1 wzniejszej terapii (tj. w II linii leczenia przed talidomidem) niz po 2 wzniejszych terapiach (tj. III linii po talidomidzie). Zwrcono takze uwage, ze kosztowa efektywnosc lenalidomidu moze byc zawyzona, poniewaz ICUR byl nizszy niz te uzyskane w analizach w Wielkiej Brytanii czy Australii.</p>
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2008	Ponowne rozpatrzenie wniosku: lenalidomid (Revlimid®) kapsulki 5 mg, 10 mg, 15 mg oraz 25 mg	<p>Po ponownym rozpatrzeniu wniosku (pierwszy zlozony w marcu 2008 r.)_LEN jest rekomendowany do wlaczenia na liste lekow refundowanych z ograniczeniem do sekcji 100 (wysoko specjalistyczne programy lekowe) do leczenia pacjentow z nawrotowa/oporna postacia szpiczaka mnogiego po niepowodzeniu terapii talidomidem lub z ciezka nietolerancja/toksycznoscia na talidomid.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> podstawa wydania pozytywnej rekomendacji byla analiza minimalizacji kosztow LEN+DEX z bortezomibem w rownowaznych dawkach. Komisja zaakceptowala twierdzenie o nie-nizszości LEN+DEX w zakresie efektywnosci klinicznej w porownaniu do bortezomibu na podstawie posredniego porownania (zauwazono, ze przezycie calkowite moglo faworyzowac grupe przyjmujaca LEN+DEX, jednak wzieto pod uwage wztpliwosci zwiazane z charakterem porownania posredniego - roznicze w metodologii badan).</p>

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

Odnaleziono 5 rekomendacji zalecających finansowanie ze srodkow publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w opornym lub nawrotowym szpiczaku mnogim, w tym 2 z nich w II lub kolejnych liniach leczenia (francuska, nowozelandzka), a inne 2 – w III lub kolejnych liniach leczenia (szkocka, brytyjska).

### 9.3. Podsumowanie przegladu rekomendacji

Tabela 42. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczace produktu leczniczego Revlimid w opornym/nawrotowym szpiczaku mnogim - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PGSz 2013	+			LEN+DEX w nawrocie MM o przebiegu indolentnym. Schematy oparte na LEN przede wszystkim w neuropatii $\geq 2$ . stopnia.
		PUO 2011	+			LEN+DEX w nawrocie MM, szczególnie gdy wystapi polineuropatia.
		IHiT bd	+			LEN w nawrocie MM
	Świat	IMWG 2009	+	+		LEN+DEX w opornym lub nawrotowym (po talidomidzie) MM, szczególnie z neuropatią. LEN w niewydolności nerek, po dopasowaniu dawki i dokładnym monitorowaniu.
		Europa	GE 2012	+		
	ESMO 2013		+			LEN+DEX w opornym lub nawrotowym MM.
	Wielka Brytania	BCSH, UKMF 2013	+			Schematy oparte na LEN w opornym lub nawrotowym MM, z neuropatią obwodową $\geq 2$ .stopna
		EMCN 2013	+			LEN+DEX po 2. nawrocie (po talidomidzie) MM.
		MCCN 2013	+			LEN+DEX w nawrotowym MM, szczególnie z neuropatią 3-4. stopnia.
		ACN 2013	+			Schematy oparte na LEN w $\geq$ III linii opornego lub nawrotowego MM.
		PBCN 2011	+			Schematy oparte na LEN w $\geq$ III linii opornego lub nawrotowego MM.
	Włochy	SIE, SIES, GITMO 2012	+			LEN+DEX w opornym (po bortezom bie) lub nawrotowym MM.

leczenie opornego lub przerzutowego szpiczaka mnogiego

Rekomendacje refundacyjne	Niemcy	DGHM 2010	+			LEN+DEX w progresji/oporności/nawrocie MM (po ≥1 wcześniejszej terapii).
	USA	NCCN 2014	+			LEN+DEX w nawrocie lub progresji MM.
	Australia	MSAG 2012	+		-	LEN w monoterapii lub w różnych skojarzeniach w nawrotowym lub opornym MM (+). LEN z historią lub ryzykiem zakrzepicy żyłnej, lek 1. wyboru w umiarkowanej-ciężkiej niewydolności nerek (-).
		AP, 2009	+			RMP w II linii MM u niekwalif kujących się do autoSCT i po 65 r.ż.
	Kanada	AHS 2013	+			LEN w monoterapii lub w skojarzeniu w opornym/nawrotowym MM.
		CCO 2012	+		-	LEN+DEX w MM po ≥1 wcześniejszej terapii (+), LEN w monoterapii lub innych skojarzeniach (-).
		CCOHDSG 2011	+	+	-	LEN+DEX w MM po ≥1 wcześniejszej terapii (np. talidomidem lub przeszczepieniu), z ryzykiem polineuropatii obwodowej, w ciężkiej niewydolności nerek z ostrożnością z dodatkowym monitorowaniem (+), LEN w monoterapii lub innych skojarzeniach (-).
	Brazylia	ABH 2012	+			Schematy oparte na LEN w opornym lub nawrotowym MM.
	Francja	HAS 2012, 2007	+			LEN+DEX w MM po ≥ 1 wcześniejszej terapii (stosunek korzyści do ryzyka – pozytywny).
	Wielka Brytania	NICE 2010		+		LEN+DEX w MM po ≥ 2 wcześniejszych terapiach, pod warunkiem, że: koszt leku w > 26 cyklu będzie pokrywany przez producenta (ICUR akceptowalny w ww. wskazaniu).
Szkocja	SMC 2010		+		LEN+DEX w MM z ograniczeniem do chorych po ≥ 2 wcześniejszych terapiach (akceptowalny ICUR, lek sierocy).	
Nowa Zelandia	PTAC 2009	+			LEN+DEX w II linii opornego lub nawrotowego MM (stosunek korzyści do ryzyka – akceptowalny).	
Australia	PBAC 2008	+			LEN w nawrotowym/opornym MM po niepowodzeniu lub ciężkiej nietolerancji/toksyczności terapii talidomidem (nie-niższość LEN+DEX vs BOR).	

MM – szpiczak mnogi, RMP – lenalidomid z melfalanem i prednizonem.

### 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA. Dotyczy wszystkich wnioskowanych dawek Revlimidu: 5mg, 10mg, 15mg i 25mg.

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)

leczenie opornego lub przerzutowego szpiczaka mnogiego

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

[redacted]

[redacted]

<sup>2</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 44. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Revlimid we wnioskowanym wskazaniu.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDAKTOWANE]	„Z zestawienia badań wynika, że zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednisonem, lub innymi cytostatykami może być skuteczną opcją terapeutyczną dla chorych na szpiczaka opornego/ nawrotowego”.	„Brak danych”.	„Zaproponowana formuła finansowania leczenia ze środków publicznych precyzuje wskazania do leczenia lenalidomidem, umożliwia stosowanie nowoczesnego leczenia u chorych na szpiczaka mnogiego i/lub nawrotowego.”.
[REDAKTOWANE]	„Terapia LEN+DEX jest najczęściej wybieraną terapią w pierwszej linii leczenia w USA. W Europie jest stosowana u chorych opornych/ nawrotowych (ze względu na rejestrację)! LEN+DEX w grupie chorych opornych/nawrotowych był skuteczny przedłużając zarówno PFS i OS. Jest to terapia doustna o korzystnym profilu bezpieczeństwa stosowana najczęściej ambulatoryjnie.”.	Nie dotyczy	„Popieram ze względu na argumenty podane” w swojej opinii.

W dwóch otrzymanych opiniach eksperckich pozytywnie wyrażono się o finansowaniu lenalidomidu w opornym/nawrotowym szpiczaku mnogim, ale tylko w 1 odniesiono się do niego w kontekście [REDAKTOWANE]. Eksperti kliniczni podkreślili skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa terapii oraz prosty sposób podawania ambulatoryjnego.

### Opinia stowarzyszenia reprezentującego pacjentów

Tabela 45. Opinia stowarzyszenia reprezentującego pacjentów w sprawie finansowania produktu leczniczego Revlimid we wnioskowanym wskazaniu.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „bardzo wysoka skuteczność terapii we wskazaniu,</li> <li>• terapia bardzo bezpieczna dla grupy pacjentów we wskazaniu,</li> <li>• leczenie proste, ambulatoryjne bez kosztów hospitalizacji, wygodne nie stresujące dla pacjenta,</li> <li>• prawie zawsze jest to jedyna skuteczna terapia powstrzymująca nawrót i rozwój choroby,</li> <li>• pozwala doczekać nowszych bardziej skutecznych terapii, a także bardzo często powoduje wrażliwość na inne, starsze terapie, które we wcześniejszym leczeniu bywają nieskuteczne,</li> <li>• nieosiągalna (koszty) dla pacjentów w zakupie ze środków własnych”.</li> </ul>	„Nie znajduję argumentów dla takiego stanowiska i ewentualnej decyzji”.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „absolutnie konieczne i zdecydowanie niezbędne ze względu na wysoką cenę,</li> <li>• ze względu na cenę absolutnie nie możliwe jest finansowanie przez pacjenta ze środków własnych nawet przy częściowej płatności,</li> <li>• w większości krajów EU i cywilizowanego świata terapia we wskazaniu, a nawet szerzej finansowana jest ze środków publicznych, polscy pacjenci powinni być też tak traktowani,</li> <li>• w porównaniu z innymi schorzeniami i lekami oraz ich finansowaniem ze środków publicznych, np. przewlekła białaczka szp kowa (koszt leczenia ok. 1000 chorych gliveciem, to kwota ok. 180 mln zł), przewidywany koszt leczenia chorych we wskazaniu nawet całej grupy będzie kilkukrotnie niższy,</li> <li>• Konstytucja RP oraz polska Ustawa o ochronie zdrowia zapewnia i gwarantuje finansowanie takich terapii dla chorych ze wskazaniem ze środków publicznych”.</li> </ul>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086764
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771

Wnioskowane wskazanie obejmuje:  
Leczenie dorosłych ( $\geq 18$  lat) chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim,

Aktualnie lenalidomid jest finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego: chemioterapia niestandardowa w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD 10.

### Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (syn. szpiczak plazmocytowy, ICD-10 C90.0) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą charakteryzującą się proliferacją i gromadzeniem monoclonalnych plazmocytów wytwarzających monoclonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty. Stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi ca. 4,5/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, 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.

### Alternatywne technologie medyczne

W analizie klinicznej i ekonomicznej wnioskodawcy jako komparator dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem wybrano deksametazon w monoterapii. W opinii Agencji jest to komparator poprawnie wybrany. Należy mieć jednak na uwadze, iż biorąc pod uwagę otrzymane opinie eksperckie i aktualne wytyczne kliniczne należałoby porównać lenalidomid z bortezomibem oraz rozważyć porównanie ze „starymi chemioterapeutykami”.

### Skuteczność kliniczna

AKL wnioskodawcy oparto na przeglądzie systematycznym z metaanalizą. Włączono do niej dwa randomizowane badania kliniczne III fazy (MM-009, MM-010), które porównywały lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do placebo z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 schemat leczenia (MM-09 i MM-010).

Mając na względzie przejrzystość danych, w niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki [redacted] pacjentów, [redacted] u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia [redacted]

Analiza skuteczności wykazała w **populacji stosującej wcześniej  $\geq 1$  terapię** w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do placebo z deksametazonem **istotną statystycznie różnicę na korzyść badanej interwencji** pod względem **wydłużenia: czasu do progresji choroby, przeżycia całkowitego** (MM-009, MM-010, metaanaliza AKL wnioskodawcy, MM-009/MM-010), **czasu trwania odpowiedzi na leczenie** (MM-009, MM-010, MM-009/MM-010), **przeżycia bez progresji choroby** (MM-009/MM-010) oraz **zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia: odpowiedzi na leczenie ogółem, całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi** (metaanaliza AKL wnioskodawcy, MM-009/MM-010), **prawie całkowitej odpowiedzi, bardzo dobrej częściowej odpowiedzi** oraz **zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia: stabilizacji choroby, progresji choroby, zgonu** (metaanaliza AKL wnioskodawcy) oraz **zgonu spowodowanego progresją choroby** (MM-010, MM-

009/MM-010). Pomiędzy grupami terapeutycznymi nie wykazano różnic znamienych statystycznie odnośnie: zgonu (MM-009, M-010, MM-009/MM-010) oraz zgonu spowodowanego progresją choroby (MM-009). Nie podano danych o istotności statystycznej odnośnie: czasu do odpowiedzi na leczenie całkowitej lub częściowej (MM-009/MM-010) oraz czasu do pierwszej odpowiedzi na leczenie (MM-010, MM-009/MM-010). Skumulowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego należy interpretować z ostrożnością, ponieważ w badaniu MM-009/MM-010 zbierano je po jego odśledzeniu, a w metaanalizie autorów AKL wnioskodawcy wykazano znaczną ich heterogeniczność.

### Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

### Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa wykazała w **populacji stosującej wcześniej  $\geq 1$  terapię** w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do placebo z deksametazonem **istotną statystycznie różnicę na niekorzyść badanej interwencji** pod względem **wzrostu ryzyka wystąpienia**: zdarzeń niepożądanych **3 stopnia toksyczności**, tj.: **trombocytopenii** (MM-009, MM-010, metaanaliza AKL wnioskodawcy), **infekcji** (MM-009, metaanaliza autorów AKL), **gorączki neutropenicznej** (metaanaliza AKL wnioskodawcy), **anemii, hipokaliemii, zakrzepu lub zatoru, zakrzepicy żył głębokich** (MM-009), **neutropenii** (MM-010), zdarzeń niepożądanych **4 stopnia toksyczności**, tj.: **zatorowości płucnej** (metaanaliza AKL wnioskodawcy), zdarzeń niepożądanych **3 i 4 stopnia toksyczności**, tj.: **neutropenii** (MM-009, metaanaliza AKL, MM-009/MM-010), **zakrzepu lub zatoru** (metaanaliza autorów AKL, MM-009/MM-010), **hipokaliemii, trombocytopenii, anemii**, a także **zakrzepicy żył głębokich wszystkich stopni, co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego** (MM-009/MM-010), **infekcji wszystkich stopni, zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, obniżenia dawki deksametazonu, co najmniej jednego obniżenia dawki leku** (MM-009), **obniżenia dawki leku z powodu zdarzeń niepożądanych** (MM-010).

Pomiędzy badanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu ogółem, zdarzeń niepożądanych 3. stopnia toksyczności, tj.: zatorowości płucnej, biegunki, zaparc, nudności, bezsenności, zawrotów głowy, drżenia, zapalenia nosogardzieli, zmęczenia, obrzęku obwodowego, gorączki, astenii, infekcji górnych dróg oddechowych, skurczy mięśniowych, bólu pleców, osłabienia mięśni, bólu stawów i bólu głowy (MM-009, MM-010, metaanaliza autorów AKL), anemii, zakrzepicy żył głębokich (MM-010 i metaanaliza autorów AKL), utraty wagi (MM-009, MM-010), neuropatii obwodowej (MM-009, MM-009/MM-010), niestrawności, niepokoju (MM-009), wysypki, bólu kości, zatoru lub zakrzepu, parastezji, kaszlu, infekcji, (MM-010), zdarzeń niepożądanych 4. stopnia toksyczności, tj.: infekcji, anemii, trombocytopenii (MM-009, MM-010, metaanaliza autorów AKL), zatorowości płucnej, zakrzepu lub zatoru (MM-009, MM-010), neutropenii, zakrzepicy żył głębokich, zmęczenia, obrzęku obwodowego, hipokaliemii (MM-010), zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia toksyczności, tj.: duszności (MM-009, MM-010, metaanaliza autorów AKL), gorączki neutropenicznej (MM-009, MM-010), zapalenia płuc, hiperglikemii (MM-010), zmęczenia, astenii, zapalenia płuc, hiperglikemii, osłabienia mięśni (MM-009/MM-010) oraz neuropatii obwodowej 2 stopnia (metaanaliza autorów AKL), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (MM-010), potrzeby stosowania antybiotykoterapii, terapii przeciwwirusowej czy terapii przeciwgrzybiczej (MM-009).

Zgodnie z ChPL Revlimid do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych występujących po podawaniu lenalidomidu należały: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcia (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%). Po wprowadzeniu niniejszego produktu do obrotu zgłaszano przypadki: ciężkich zaburzeń skórnych (obrzęku naczynioruchowego, toksycznej rozplywnej martwicy naskórka, zespołu Stevens-Johnsona), ciężkiego zespołu rozpadu guza, niewydolności wątroby, w tym ciężkiej, ciężkiego zapalenia trzustki, ciężkiego śródmiąższowego zapalenia pęcherzyków płucnych.

Ponadto według komunikatów dotyczących bezpieczeństwa po zastosowaniu produktu leczniczego Revlimid mogą wystąpić: ciężka neuropatia obwodowa, rabdomioliza, reakcje alergiczne/ nadwrażliwość, rumień wielopostaciowy, wzrost ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu.

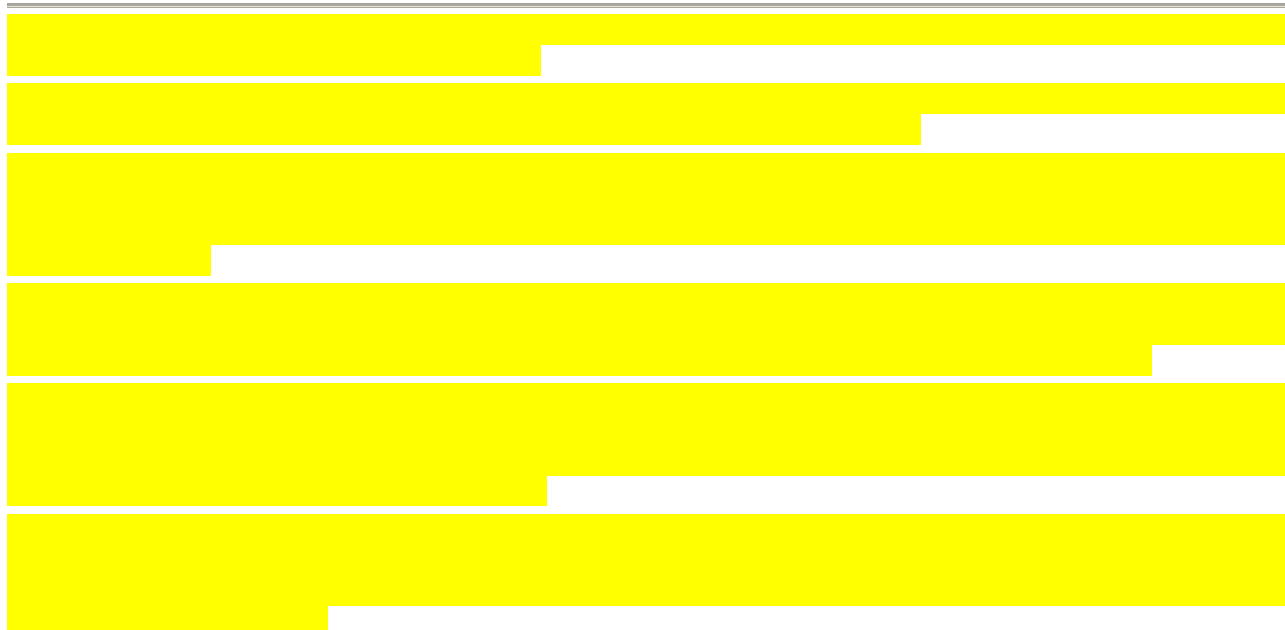
### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej stosowania lenalidomidu (Revlimid) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, w porównaniu ze stosowaniem deksametazonu w monoterapii. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej w dożywotnym (30 lat) horyzoncie czasowym.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w perspektywie 2 kolejnych lat przy zmianie dotychczasowego sposobu finansowania ze środków publicznych,





Dodatkowo opis BIA wnioskodawcy był niewystarczający co utrudniało a czasami wręcz uniemożliwiało przeprowadzenie pełnej weryfikacji. Wiarygodność analizy BIA należy uznać za ograniczoną.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**



#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zalecano schematy oparte na lenalidomidzie do stosowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, szczególnie z neuropatią. Najczęściej rekomendowano jego skojarzenie z deksametazonem, tylko w australijskiej wytycznej AP 2009 zalecano jego podawanie w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. W międzynarodowej wytycznej IMWG 2009 poinformowano, że lenalidomid może być stosowany także u pacjentów z niewydolnością nerek po dopasowaniu jego dawki oraz monitorowaniu chorego, w kanadyjskiej CCOHDSG 2011, że może być podawany z ostrożnością u pacjentów nawet z ciężką niewydolnością nerek, ale należy ich monitorować, a w australijskiej MSAG 2012, że nie powinien być lekiem pierwszego wyboru u chorych z niewydolnością nerek w stopniu umiarkowanym lub ciężkim.

Odnaleziono 5 rekomendacji zalecających finansowanie ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w opornym lub nawrotowym szpiczaku mnogim, w tym 2 z nich w II lub kolejnych liniach leczenia (francuska, nowozelandzka), a inne 2 – w III lub kolejnych liniach leczenia (szkocka, brytyjska).

#### **Uwagi dodatkowe**

Brak uwag.

## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

- ABH 2012** HUNGRIA, Vania Tietsche de Moraes et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma treatment: Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2012. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [online]. 2013, vol.35, n.3, pp. 201-217. ISSN 1516-8484 <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v35n3/1516-8484-rbhh-35-3-0201.pdf>
- ACN 2013** Guidelines for the diagnosis and management of Myeloma within Anglia Cancer Network, March 2013
- AHS 2013** MULTIPLE MYELOMA, Alberta Health Services, CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-003, Version 3, February 2013 <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe003-multi-myeloma.pdf>
- AP, 2009** Osborn M., et al., New drugs for multiple myeloma. Aust Prescr 2009;32:95–8 <http://www.australianprescriber.com/magazine/32/4/95/8/>
- AWMSG 2008** All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Lenalidomide (Revlimid®) for multiple myeloma Penarth: All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). AWMSG Secretariat Assessment Report Advice No. 0908. 2008.
- BCSH, UKMF 2013** Bird JM., et al., GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF MULTIPLE MYELOMA, British Committee for Standards in Haematology and UK Myeloma Forum, 2013
- Brown 2013** Brown RE, Stern S i in. Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. Eur J Health Econ (2013) 14:507–514
- Carrier 2011** Carrier M, Le Gal 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;9(4):653-63
- CaTSoP 2009** Cancer Treatments Subcommittee of PTAC (CaTSoP) meeting held 20 November 2009 (minutes for web publishing) <http://www.pharmac.govt.nz/2009/11/01/2009-11-20%20CaTSoP%20meeting%20minutes%20web%20version.pdf>
- CCO 2010** Hicks LK., et al., Thalidomide in Multiple Myeloma. Evidence-Based Series #6-21. A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO), January 20, 2010 <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=63146>
- CCO 2012** Chen C., et al., Lenalidomide in Multiple Myeloma. Evidence-Based Series 6-5. A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO), May 30, 2012 <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=137817>
- CCO 2013** Kouroukis CT., et al., Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma. Evidence-Based Series 6-18 Version 2. A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO), March 18, 2013 <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14138>
- CCOHDSG 2011** Chen C., et al., Lenalidomide in multiple myeloma – a practice guideline *Curr Oncol*, Vol. 20, pp. e136-149; doi: <http://dx.doi.org/10.3747/co.20.1252>
- Chanan-Khan 2012** Chanan-Khan AA, Lonial S, Weber D, Borrello I, Foà R, Hellmann A, Dimopoulos M, Swern AS, Knight R. Lenalidomide in combination with dexamethasone improves survival and time-to-progression in patients ≥65 years old with relapsed or refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2012 Aug;96(2):254-62.
- DGHM 2010** Kortum M., et al., Multiples Myelom, die derzeit gültige Fassung der Leitlinie, onkopedia, Juli 2010 <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
- Dimopoulos 2007** Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (010) Study Investigators. 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, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, Petrucci MT, Yu Z, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD, Weber DM. 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
- Dimopoulos 2010** Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, Goldschmidt H, Zonder JA, de Castro CM, 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
- Durie 2013** Durie B, Binder G i in. Total cost comparison in relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Medical Economics* Vol. 16, No. 5, 2013, 614–622
- EMA 2011** European Medicines Agency concludes that benefit-risk balance of Revlimid remains positive. Press release, EMA/CHMP/767843/2011, 23 September 2011 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/09/WC500112827.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/09/WC500112827.pdf) (data dostępu 01.10.2013 r.)
- EMA 2013** Opinions on safety variations/PSURs. Adopted at the CHMP meeting of 16-19 September 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/09/WC500150639.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150639.pdf) (data dostępu 01.10.2013 r.)
- EMCN 2013** Williams C., et al., East Midlands Cancer Network Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma, EMCN-DC-0009-09, April 2013 <http://www.eastmidlandscancernetwork.nhs.uk/Library/EMCNDC000909Myelomaguidelinesv6.pdf>
- ESMO 2013** Moreau P. et al., Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2013) doi: 10.1093/annonc/mdt297 <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/16/annonc.mdt297.full.pdf+html>

**FDA 2008** Erratum: Lenalidomide and Serious Skin Reactions - Drug Safety Newsletter 2008; 1 (4); 43-6. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm168112.htm> (data dostępu 01.10.2013 r.)

**FDA 2012a** Revlimid (lenalidomide): Ongoing Safety Review - Increased Risk of Developing New Malignancies <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm250606.htm> (data dostępu 01.10.2013 r.)

**FDA 2012b** FDA Drug Safety Communication: Safety review update of cancer drug Revlimid (lenalidomide) and risk of developing new types of malignancies <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm302939.htm> (data dostępu 01.10.2013 r.)

**Fragoulakis 2013** Fragoulakis V, Kastritis E i in. Economic evaluation of therapies for patients suffering from relapsed-refractory multiple myeloma in Greece. *Cancer Management and Research* 2013;5 37–48

**Gaultney 2013** Gaultney JG, Franken MG. Real-world health care costs of relapsed/refractory multiple myeloma during the era of novel cancer agents. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2013, 38, 41–47

**GE 2012** Ludwig H., et al., European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies: Update Following Recent Congresses. *The Oncologist*, 2012, 17:1005 <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/17/7/1005.full.pdf+html>

**HAS 2012, 2007** Haute Autorite de Sante, Transparency Committee, opinion, REVLIMID 5 mg, hard capsule (CIP code: 381 022-5), REVLIMID 10 mg, hard capsule (CIP code: 381 023-1), REVLIMID 15 mg, hard capsule (CIP code: 381 024-8), REVLIMID 25 mg, hard capsule (CIP code: 381 025-4) B/21 hard capsules, 6 June 2012 [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/revlimid\\_ct\\_11991.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/revlimid_ct_11991.pdf)

**Hazarika 2008** Hazarika M, Rock E, Williams G, Dagher R, Sridhara R, Booth B, Farrell A, Justice R, Pazdur R. Lenalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma after one prior therapy. *Oncologist*. 2008 Oct;13(10):1120-7

**Hornberger 2010** Hornberger J, Rickert J. The cost-effectiveness of bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma: Swedish perspective. *European Journal of Haematology* 2010, 85 (484–491)

**Hoyle 2008** Hoyle M, Rogers G, Garside R, Moxham T, Stein K. The clinical and cost-effectiveness of lenalidomide for multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy: an evidence review of the submission from Celgene. *Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG)* 2008

**IHiT bd** Szpiczak plazmocytowy, Rekomendacje Instytutu Hematologii i Transfuzjologii <http://www.ihit.waw.pl/rekomendacje-ihit.html>

**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)

**Ishak 2011** Ishak KJ, Caro JJ, Drayson MT, Dimopoulos M, Weber D, Augustson B, Child JA, Knight R, Iqbal G, Dunn J, Shearer A, Morgan G. Adjusting for patient crossover in clinical trials using external data: a case study of lenalidomide for advanced multiple myeloma. *Value Health*. 2011 Jul-Aug;14(5):672-8

**Lucioni 2013** Lucioni C., Cavo M., Mazzi S., Palumbo A. Economic evaluation of two therapeutic sequences in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles*. 15 (1) (pp 1-8), 2013. Date of Publication: July 2013.

**MCCN 2013** Hines A., Chu P., Haematology CNG approved treatment guideline and algorithm – Symptomatic Multiple Myeloma (for those outside Myeloma 11), Merseyside and Cheshire Cancer Network, February 2012 <http://www.mccn.nhs.uk/fileuploads/File/Symptomatic%20multiple%20myeloma%20guideline%20and%20algorithm%20Feb%202012.pdf>

**Meijer 2009** Meijer E, Sonneveld P. Hematology: Lenalidomide plus dexamethasone is effective in multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 May;6(5):247-8

**MSAG 2012** Augustson B., at al., MULTIPLE MYELOMA, Clinical Practice Guideline. Medical Scientific Advisory Group (MSAG) to the Myeloma Foundation of Australia (MFA) <http://www.myeloma.org.au/LinkClick.aspx?fileticket=5TdcjoGc278=>

**Nardone 2013** Nardone B, et al., Risk of rash associated with lenalidomide in cancer patients: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013 Aug;13(4):424-9. doi: 10.1016/j.clml.2013.03.006. Epub 2013 Jun 13

**NCCN 2014** National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology Multiple Myeloma. Ver. 1.2014 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf)

**NICE 2010** National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance TA171: Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy. *Październik* 2010.

**NICE 2010** Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy, National Institute for Clinical Excellence technology appraisal guidance 171, Review date: October 2010 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ta171guidance.pdf>

**PBAC 2008** PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, Lenalidomide, capsules 5 mg, 10 mg, 15 mg and 25 mg, Revlimid, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Meeting, November 2008 [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FDDDB7DEBBBC49A2CA257BF0001CFF7B/\\$File/pbac-psd-lenalidomide-nov08.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FDDDB7DEBBBC49A2CA257BF0001CFF7B/$File/pbac-psd-lenalidomide-nov08.pdf)

**PBCN 2011** Guideline for the Management of Patients with Myeloma. Pan Birmingham Cancer Network. March 2013 [http://www.birminghamcancer.nhs.uk/uploads/document\\_file/document/4d80a052358e980b280027d5/guideline\\_for\\_the\\_management\\_of\\_patients\\_with\\_myeloma\\_v2.0.pdf](http://www.birminghamcancer.nhs.uk/uploads/document_file/document/4d80a052358e980b280027d5/guideline_for_the_management_of_patients_with_myeloma_v2.0.pdf)

**PGSz 2013** Dmoszyńska A., et al., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2013, *Acta Haematologica Polonica, Volume 44, Issue 1*, January-March 2013, Pages 3–47 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581413000078>

**Prescrire 2012** Lenalidomide: secondo cancer. Beware off-label use. *Adverse Effects*. Prescrire International, May 2012/Volume

21 No 127, p.130, translated from Rev Prescrire January 2012; 32 (339): 25

**PTAC 2009** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee meeting held 13 & 14 August 2009 (minutes for web publishing) Lenalidomide for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <http://www.pharmac.govt.nz/2009/10/15/2009-08-14%20PTAC%20minutes%20for%20web%20publishing.pdf>

**PUO 2011** Dmoszyńska A., Szpiczak plazmocytowy i inne dyskrasje plazmocytowi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok\\_1\\_2011\\_09\\_Szpiczak\\_plazmocytowy.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok_1_2011_09_Szpiczak_plazmocytowy.pdf)

**San-Miguel 2011** San-Miguel JF, Dimopoulos MA, Stadtmauer EA, Rajkumar SV, Siegel D, Bravo ML, Olesnyckyj M, Knight RD, Zeldis JB, Harousseau JL, Weber DM. 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. 2011 Feb;11(1):38-43

**Schey 2011** Schey S, Stern S, Dhanasiri S, Brown R. Cost-effectiveness of lenalidomide in multiple myeloma patients with 1 prior therapy in England and Wales. Blood (2011) 118:21.

**Scott 2011** Scott LJ, Lyseng-Williamson KA. Lenalidomide: a review of its use in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. Drugs. 2011 Mar 26;71(5):625-49

**SIE, SIES, GITMO 2012** Barosi G., et al., SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma, Ann Hematol (2012) 91:875–888 [http://www.siematologia.it/lineeguidafile/f21\\_PDFlineguida.pdf](http://www.siematologia.it/lineeguidafile/f21_PDFlineguida.pdf)

**SMC 2010** Scottish Medicines Consortium. Resubmission: lenalidomide 5mg, 10 mg, 15mg and 25 mg capsules (Revlimid®): no. (441/08). 2010.

**SMC 2010** Scottish Medicines Consortium, Resubmission lenalidomide, 5mg, 10mg, 15mg and 25mg capsules (Revlimid), No. (441/08) 09 April 2010 [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/lenalidomide\\_Revlimid\\_FINAL\\_April\\_2010\\_Resubmission\\_Amended\\_160610.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/lenalidomide_Revlimid_FINAL_April_2010_Resubmission_Amended_160610.pdf)

**Sonneveld 2013** Sonneveld P., et al., Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. Leukemia advance online publication, 16 July 2013; doi:10.1038/leu.2013.185

**Stadtmauer 2009** Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, Belch A, Prince MH, San Miguel JF, Facon T, Olesnyckyj M, Yu Z, Zeldis JB, Knight RD, Dimopoulos MA. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. Eur J Haematol. 2009 Jun;82(6):426-32

**Szczeklik 2013** Interna Szczeklik 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.

**URPL 2012a** Komunikat dla Fachowych Pracowników Ochrony Zdrowia dotyczący ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku ze stosowaniem produktu Revlimid® (lenalidomid) przy innych czynnikach ryzyka. 20/11/2012 DDL/2012/01 [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) (data dostępu 01.10.2013 r.)

**URPL 2012b** Komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (Second Primary Malignancy) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid). 13/01/2012, Dokument referencyjny: DDL/2011/03 [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) (data dostępu 01.10.2013 r.)

**URPL 2013** Revlimid®. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. DDL/2013/02 <http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/14/revlimid.pdf> (data dostępu 01.10.2013 r.)

**Vallet 2013** Vallet S., Podar K., New insights, recent advances, and current challenges in the biological treatment of multiple myeloma June 2013, Vol. 13, No. S1, Pages S35-S53 (doi:10.1517/14712598.2013.807337)

**Wang 2008** Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, Cbeira MT, Attal M, Spencer A, Rajkumar SV, Yu Z, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD, Weber DM. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. Blood. 2008 Dec 1;112(12):4445-51

**Weber 2007** Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med. 2007 Nov 22;357(21):2133-42.

**Yang 2013** Yang B, Yu R-I, Chi X-h, Lu X-c (2013) Lenalidomide Treatment for Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS ONE 8(5): e64354. doi:10.1371/journal.pone.0064354

**Zangari 2010** 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. J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28(1):132-5

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED], maj 2013.
- Zal. 2. [REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza kliniczna. [REDACTED], maj 2013.
- Zal. 3. [REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza ekonomiczna. [REDACTED], maj 2013.
- Zal. 4. [REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED] maj 2013
- Zal. 5. [REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Uzupełnienie. [REDACTED] wrzesień 2013.
- Zal. 6. [REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED] wrzesień 2013.