



**Rekomendacja nr 136/2013**

**z dnia 14 października 2013 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**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;**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie 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;

**Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid)**

Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do monoterapii deksametazonem zarówno u pacjentów stosujących wcześniej  $\geq 1$  oraz  $\geq 2$  terapie, w odniesieniu do takich punktów końcowych jak m.in. wydłużenie czasu do progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej i częściowej) oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia: stabilizacji choroby, progresji choroby.



Dodatkowo w populacji stosującej wcześniej  $\geq 1$  terapię w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w porównaniu do komparatora wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść badanej interwencji pod względem wydłużenia przeżycia całkowitego oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu.

Mając na uwadze powyższe oraz światowe wytyczne kliniczne, które przemawiają na korzyść lenalidomidu w terapii skojarzonej z deksometazonem, finansowanie wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych należy uznać za zasadne.

Jednocześnie Prezes uważa za konieczne docelowe stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego, obejmującego kilka schematów leczenia.

Zdaniem Prezesa, zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jest niewystarczający i powinien zostać zmodyfikowany.

### Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował dla produktów leczniczych Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 21 szt następujące ceny zbytu netto:

Revlimid 5 mg, kod EAN: 5909990086696 –

Revlimid 10 mg, kod EAN: 5909990086702 –

Revlimid 15 mg, kod EAN: 5909990086764 –

Revlimid 25 mg, kod EAN: 5909990086771 –

Proponowana kategoria dostępności: , z poziomem odpłatności dla pacjenta:

### Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (syn. szpiczak plazmocytowy, ICD-10 C90.0) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą charakteryzującą się proliferacją i gromadzeniem monoclonalnych plazmocytów wytwarzających monoclonalna immunoglobulinę bądź jej fragmenty.

Etiologia choroby jest nieznaną. 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.

Szpiczak mnogi stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych i około 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi około 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.

W leczeniu szpiczaka opornego lub leczeniu nawrotu choroby stosuje się m.in. kombinacje leków immunomodulujących, takich jak talidomid i lenalidomid, oraz bortezomibu – inhibitora proteasomu. Wybór terapii zależy od leczenia indukującego.

### Opis wnioskowanego świadczenia

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

Oceniane świadczenie dotyczy finansowania produktu leczniczego Revlimid

do dorosłych ( $\geq 18$  lat) pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim,

### **Alternatywna technologia medyczna**

Jako komparator dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w analizie klinicznej i ekonomicznej wnioskodawcy wybrano deksametazon w monoterapii.

Jednakże zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych i międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi należałoby porównać lenalidomid z bortezomibem oraz rozważyć porównanie ze standardową chemioterapią.

### **Skuteczność kliniczna**

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oparto na przeglądzie systematycznym z metaanalizą. Włączono do niej dwa randomizowane badania kliniczne III fazy (MM-09 i 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.

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 odślepieniu, a w metaanalizie autorów AKL wnioskodawcy wykazano znaczną ich heterogeniczność.

### **Skuteczność praktyczna**

Do analizy klinicznej wnioskodawca nie włączył badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **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 aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (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.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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 publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent) w dożywotnym (30 lat) horyzoncie czasowym. Ocenianą interwencją był lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem w wysokich dawkach. Dyskontowanie w analizie podstawowej przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty jednostkowe lenalidomidu i deksametazonu, koszty podania leków, koszty leków stosowanych w ramach leczenia działań niepożądanych (DN) oraz koszty jednostkowe hospitalizacji i wizyt związanych z leczeniem DN, koszty jednostkowe hospitalizacji, wizyt oraz badań związanych ze standardowym monitorowaniem chorych. Zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA) oraz analiza kosztów-efektywności (ang. cost-effectiveness analysis, CEA).

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie przedstawili cen progowych dla innych wnioskowanych opakowań (opakowania zawierające 21 tabletek po 15 mg; 10 mg; 5 mg każda).

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.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w perspektywie 2 kolejnych lat przy zmianie dotychczasowego sposobu finansowania ze środków publicznych, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

Wiarygodność analizy BIA należy uznać za ograniczoną, ponieważ wnioskodawca opisał metodologię w sposób niewystraszający, co skutkowało utrudnieniem jej weryfikacji, a czasem wręcz ją uniemożliwiło. Dodatkowo ograniczeniem analizy jest sposób określenia liczebności populacji docelowej, [REDAKTION] stąd oszacowania mogą nie odpowiadać populacji chorych zdefiniowanych we wnioskowanym wskazaniu.

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

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

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją lenalidomidu [REDAKTION]

Jako źródło pokrycia kosztów wynikających z wprowadzenia lenalidomidu na listę leków refundowanych zaproponowano [REDAKTION]

[REDAKTION]

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 20 rekomendacji zalecających stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w opornym lub nawrotowym szpiczaku mnogim:

- wytyczne międzynarodowe: International Myeloma Working Group - IMWG 2009, Wytyczne Grupy Ekspertów 2012, European Society for Medical Oncology - ESMO 2013;
- polskie: Polskiej Grupy Szpiczakowej - PGSz 2013, Polskiej Unii Onkologii - PUO 2011, Instytutu Hematologii i Transfuzjologii - IHiT;
- brytyjskie: British Committee for Standards in Haematology and UK Myeloma Forum - BCSH UKMF 2013, East Midlands Cancer Network - EMCN 2013, Merseyside and Cheshire Cancer Network - MCCN 2013, Anglia Cancer Network - ACN 2013, Pan Birmingham Cancer Network - PBCN 2011;
- włoskie: Barosi 2012;
- niemieckie: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie - DGHMO 2010;
- amerykańskie: National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2014;
- australijskie: Medical Scientific Advisory Group - MSAG 2012, Aust Prescr - AP 2009;
- kanadyjskie: Alberta Health Services - AHS 2013, Cancer Care Ontario - CCO 2012, *Cancer Care Ontario Hematology Disease Site Group 2011*
- brazylijskie: Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia - ABH 2012.

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 (HAS 2007, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2008, PTAC 2009, NICE 2010, SMC 2010)

W 2 rekomendacjach wnioskowana technologia była zalecana w II lub kolejnych liniach leczenia (francuska Haute Autorite de Sante – HAS 2007, nowozelandzka Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee - PTAC 2009), a w innych dwóch – w III lub kolejnych liniach leczenia (szkocka Scottish Medicines Consortium – SMC 2010, brytyjska National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE 2010).



#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 06.08.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19006-7/DJ/13), w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu 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; [redacted]

[redacted] na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 209/2013 z



dnia 14 października 2013 r. w sprawie oceny leku Revlimid, EAN 5909990086696, w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD 10 – C90.0)”

**Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 209/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie oceny leku Revlimid, EAN 5909990086696, w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD 10 – C90.0)”  
Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4351-16/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid)
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.