



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Revlimid (lenalidomid)

w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.29.2019

Data ukończenia: 05.07.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Celgene Europe B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Celgene Europe B.V. 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. z 2018 poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., Nr 153, poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Celgene Europe B.V.

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. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. 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. z 2018 poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., Nr 153, poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o..

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSH	British Society for Haematology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
ECOG	(ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPAR	European public assessment report
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LEN	lenalidomid
LY	lata życia (life years)
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma)

MD	różnica średnich (mean difference)
MIPI	Międzynarodowy wskaźnik Prognostyczny dla chłoniaka z komórek Płaszczka (ang. Mantle cell lymphoma International Prognostic Index)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodgkin lymphomas)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
R-CHOP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę i prednizon
R-COP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę i prednizon
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
R-HAD	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cytarabinę, deksametazon
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SD	Stabilna choroba (ang. stable disease)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTFR	Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi (ang. time to first response)
TTP	Czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression)
UCZ	urzędowa cena zbytu
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 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	46
4.3.	Komentarz Agencji	52
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	55
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	55
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	66
5.4.	Komentarz Agencji	66
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	67
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	67
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	68
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	73
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	74
6.4.	Komentarz Agencji	74
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	75
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	76
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	78
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	79
11.	Kluczowe informacje i wnioski	80
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	84
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	85
14.	Źródła.....	86
15.	Załączniki.....	87

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	17.05.2019
	PLR.4600.4634.2018.12.AP
	PLR.4600.4635.2018.11.AP
	PLR.4600.4636.2018.11.AP

	PLR.4600.4637.2018.11.AP
--	--------------------------

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086696,
 - Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 10 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086702,
 - Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 15 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086764,
 - Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 25 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086771
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą (ICD-10 C85.7)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

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

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N,
3526 KV Utrecht
Holandia

Wnioskodawca

Celgene Europe B.V.
Holandia, 3526KV, Utrecht,
Winthontlaan, 6 N

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.05.2019, znak PLR.4600.4634.2018.12.AP, PLR.4600.4635.2018.11.AP, PLR.4600.4636.2018.11.AP, PLR.4600.4637.2018.11.AP (data wpływu do AOTMiT 17.05.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, ██████████, Warszawa 2018.
- Analiza efektywności klinicznej, Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, ██████████, Warszawa 2018.
- Analiza ekonomiczna, Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, ██████████, Warszawa 2018.
- Analiza wpływu na budżet, Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, ██████████, Warszawa 2018.
- Analiza racjonalizacyjna, Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, ██████████, Warszawa 2018.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086696 • Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 10 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086702 • Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 15 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086764 • Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 25 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086771 	
Kod ATC	L04AX04 - Inne leki o działaniu immunosupresyjnym	
Substancja czynna	lenalidomid	
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu”	
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli. Etapy zmniejszania dawki:	
	Dawka początkowa	25 mg raz na dobę w dniach 1 do 21, co 28 dni
	Poziom dawki -1	20 mg raz na dobę w dniach 1 do 21, co 28 dni
	Poziom dawki -2	15 mg raz na dobę w dniach 1 do 21, co 28 dni
	Poziom dawki -3	10 mg raz na dobę w dniach 1 do 21, co 28 dni
	Poziom dawki -4	5 mg raz na dobę w dniach 1 do 21, co 28 dni
	Poziom dawki -5	2,5 mg raz na dobę w dniach 1 do 21, co 28 dni (w krajach, w których dostępny jest produkt w kapsułkach o mocy 2,5 mg), 5 mg co drugi dzień w dniach 1 do 21, co 28 dni.
	Trombocytopenia	
	Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
	Spadnie do $< 50 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz w tygodniu.
	Powróci do $\geq 60 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1).
	Ponownie zmniejszy się poniżej $50 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz w tygodniu.
	Powróci do $\geq 60 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -2, -3, -4 lub -5). Nie stosować dawek poniżej poziomu dawki -5.
	Neutropenia	
	Jeśli liczba neutrofilii	Zalecane postępowanie
Spadnie do $< 1 \times 10^9/l$ przynajmniej na 7 dni, lub Spadnie do $< 1 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała $\geq 38,5^\circ C$), lub Spadnie do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz na tydzień,	
Powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1)	
Zawsze, gdy ponownie spadnie poniżej $1 \times 10^9/l$ na co najmniej 7 dni, lub spadnie do $< 1 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką	Przerwanie leczenia lenalidomidem	

	(temperatura ciała $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$), lub spadnie do $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$	
	Powróci do $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -2, -3, -4, -5). Nie stosować dawek poniżej poziomu dawki -5.
	<p>Reakcja typu „tumour flare”</p> <p>U pacjentów, u których wystąpiła reakcja typu “tumour flare” 1. lub 2. stopnia, lenalidomid można nadal stosować bez przerw i zmiany dawkowania, w zależności od uznania lekarza prowadzącego. U pacjentów z reakcją typu „tumour flare” 3. lub 4. stopnia, leczenie lenalidomidem należy przerwać aż do złagodzenia objawów „tumour flare” do ≤ 1. stopnia, a pacjentów można leczyć objawowo zgodnie z wytycznymi dla leczenia reakcji typu „tumour flare” 1. i 2. stopnia (patrz punkt 4.4).</p> <p>Wszystkie wskazania</p> <p>Przy wystąpieniu działań toksycznych 3. lub 4. stopnia, których wystąpienie zostało uznane za związane ze stosowaniem lenalidomidu, należy przerwać leczenie i ponownie je rozpocząć w mniejszej dawce po ustąpieniu objawów toksyczności do poziomu ≤ 2., według uznania lekarza.</p> <p>Przy wystąpieniu wysypki skórnej 2. lub 3. stopnia należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie stosowania lenalidomidu. Stosowanie lenalidomidu należy przerwać w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, wysypki 4. stopnia, wysypki związanej ze złuszczeniem się skóry, wysypki związanej z powstawaniem pęcherzy, lub w przypadku podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS - Stevens-Johnson Syndrome), toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. TEN - Toxic Epidermal Necrolysis) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Jeżeli leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia tych objawów, nie należy go wznowiać po ich ustąpieniu.</p>	
Droga podania	<p>Podanie doustne.</p> <p>Lenalidomid w kapsułkach należy zażywać doustnie, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w którym zaplanowane zostało podanie produktu. Kapsulek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez.</p> <p>W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia.</p>	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwanngiogenetyczne, proerythropoetyczne 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 śródbłonka i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-α i IL-6) przez monocyty.</p> <p>W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, wykazano selektywną zdolność lenalidomidu do hamowania wzrostu nieprawidłowych klonów komórkowych przez wywołanie apoptozy w komórkach z delecją 5q.</p> <p>Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową w kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. <i>deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1</i>), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W obecności lenalidomidu cereblon wiąże białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym.</p>	

Oprócz wnioskowanych prezentacji produktu leczniczego, dopuszczone do obrotu są również inne opakowania, zawierające kapsułki o mocy 2,5 mg, 7,5 mg oraz 20 mg.

Źródło: ChPL Revlimid EMA (dostęp 28.05.2019)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	14.06.2007, EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2017.
---	---

<p>Zarejestrowane wskazania do stosowania</p>	<p><u>Szpiczak mnogi</u> Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>Produkt Revlimid w terapii skojarzonej jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.</p> <p>Produkt Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.</p> <p><u>Zespoły mielodysplastyczne</u> Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych 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.</p> <p><u>Chłoniak z komórek płaszczka</u> Produkt Revlimid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.</p>
<p>Status leku sierocego</p>	<p>Tak, we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zespoły mielodysplastyczne (EMA opinion on orphan designation MDS); • chłoniak z komórek płaszczka (EMA opinion on orphan designation MCL). <p>Produkt Revlimid otrzymał również status leku sierocego we wskazaniu szpiczaka mnogiego 12 grudnia 2003 roku, jednak został on wycofany w czerwcu 2017 roku po 10-cio letnim okresie wyłączności na rynku.</p>
<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<p>Produkt leczniczy oznaczony symbolem czarnego trójkąta.</p> <p>Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. <i>EURD list</i>), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Revlimid EMA (dostęp: 28.05.2019)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2015, 35/2015, 36/2015, 37/2015 z dnia 30 marca 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) (...) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie 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.”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Umiarkowanej jakości dowody naukowe, w tym pojedyncze badanie randomizowane na ograniczonej liczbie populacji, potwierdzają skuteczność lenalidomidu w leczeniu objawowej niedokrwistości w przebiegu zespołów mielodysplastycznych, w porównaniu do optymalnego leczenia wspomagającego, przede wszystkim w odniesieniu do liczby przetoczeń preparatów krwiopochodnych i odpowiedzi cytogenetycznej. Leczenie wiąże się ze znaczącym odsetkiem istotnych działań niepożądanych. Wpływ lenalidomidu na przeżywalność całkowitą w tej grupie chorych jest niepewny. Stosowanie leku we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego jest rekomendowane przez większość krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych. Lek jest refundowany w tym wskazaniu w większości krajów Unii Europejskiej, w tym w części krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita. W części z nich rekomendacja jest warunkowana wprowadzeniem właściwego mechanizmu dzielenia ryzyka, zapewniającego efektywność kosztową terapii. W wykonanych analizach farmakoekonomicznych wnioskodawcy i w obliczeniach własnych AOTMiT cena zbytu netto, z uwzględnieniem proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, przekracza wartości progowe przyjęte dla akceptowalnej opłacalności kosztowej. Finansowanie leku przez płatnika publicznego jest zatem uzasadnione wyłącznie w przypadku wprowadzenia mechanizmu podziału ryzyka zapewniającego opłacalność kosztową interwencji.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 25/2015 z dnia 30 marca 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego (...) we wskazaniu: leczenie 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 (D46).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, zebrane dowody naukowe wraz z inkrementalnym wskaźnikiem kosztów-użyteczności i potencjalnym wpływem na budżet ocenianej technologii medycznej, nie rekomenduje objęcia refundacją ocenianej technologii medycznej. Dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej i praktycznej wskazują na udowodnioną skuteczność terapii</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>w ocenianym wskazaniu, przy relatywnie istotnych zdarzeniach niepożądanych, które mogą przeważać na niekorzyść terapii.</p> <p>Wskaźnik kosztów-efektywności dla ocenianej terapii wielokrotnie przekracza próg opłacalności, co sprawia, że proponowane warunki cenowe nie są akceptowalne nawet przy proponowanym instrumencie dzielenia ryzyka.</p> <p>Prezes Agencji z uwagi na fakt, że jest to jedyna terapia we wnioskowanym wskazaniu, biorąc pod uwagę jej dotychczasowe finansowanie, <u>rekomenduje ewentualne objęcie refundacją</u> w ocenianym wskazaniu, pod warunkiem włączenia monitorowania obecności delecji 5q, obniżenia kosztów terapii o 50% względem aktualnych szacunków i ścisłego monitorowania liczebności populacji docelowej, celem utrzymania kontroli nad liczebnością populacji i całkowitymi wydatkami na leczenie w programie lekowym</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 209/2013, 210/2013, 211/2013, 212/2013 z dnia 14 października 2013 r.</p>	<p>Rada uważa za zasadne finansowanie leku Revlimid (lenalidomid) ze środków publicznych [redacted].</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednisonem, lub innymi cytostatykami, może być skuteczną opcją terapeutyczną dla chorych na szpiczaka opornego/nawrotowego. 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. Lenalidomid jest terapią doustną o poznanym profilu bezpieczeństwa stosowaną najczęściej ambulatoryjnie. W związku z faktem, iż wiarygodność analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet należy uznać za ograniczoną, zdaniem Rady konieczne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka, który obniży cenę leku poniżej ceny progowej zbytu netto wskazanej w wynikach analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 136/2013 z dnia 14 października 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) [redacted].</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do monoterapii deksametazonem zarówno u pacjentów stosujących wcześniej ≥ 1 oraz ≥ 2 terapię, 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.</p> <p>Dodatkowo w populacji stosującej wcześniej ≥ 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 deksametazonem, 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.</p>

Komentarz Agencji

Warto wspomnieć, iż Agencja oceniała także produkt leczniczy **Imbruvica** (ibrutynib) we wskazaniu w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)” - [zlecenie nr 204/2016](#). Stanowisko Rady oraz rekomendacja Prezesa były wówczas negatywne. Ibrutynib oceniany był ponownie w 2018 r. w ramach aktualizacji dowodów naukowych i oceny ich wpływu na wcześniejsze wnioskowanie - [zlecenie 193/2018](#). W ramach ponownej oceny Rada Przejrzystości uznała za zasadne „*zmianę uprzedniego stanowiska Rady (...) pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka RSS obniżającego koszty stosowania leku do poziomu efektywności kosztowej.*” Następnie Imbruvicę oceniano w 2019 r. we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych - [zlecenie nr 42/2019](#), lek otrzymał pozytywną opinię zarówno Rady jak i Prezesa.

Według opinii prof. Walewskiego ibrutynib aktualnie jest finansowany w ramach procedury RDTL. Do czasu zakończenia prac nad niniejszą analizą Agencja nie otrzymała danych od NFZ w tym zakresie.

Ponadto, w 2018 r. ocenie AOTMiT podlegał produkt leczniczy **Bortezomib Zentivia** (bortezomibum), we wskazaniu: „Leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych” - [zlecenie nr 53/2018](#). Stanowisko Rady i rekomendacja Prezesa były pozytywne. W takim wskazaniu lek jest aktualnie finansowany w ramach katalogu chemioterapii.

Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu	1) „ciąża; 2) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn) 3) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.”
Kryteria zakończenia udziału w programie	1) „progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak remisji częściowej po 6. cyklach leczenia.”

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Produkt leczniczy Revlimid (lenalidomid) jest aktualnie finansowany w dwóch programach lekowych (Obwieszczenie MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r. [Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.38]):

- B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”;
- B.84 „Lenalidomid w leczeniu 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 (D46)”.

Wnioskowane ceny poszczególnych prezentacji leku Revlimid

Według informacji przedstawionych w APD wnioskodawcy,

Proponuje się włączenie wnioskowanej technologii do obecnej grupy limitowej 1120.0, Lenalidomid. Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest zgodna z zarejestrowaną.

Uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego przedstawiono w rozdz. 8.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków niezziarniczych (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępem okresy remisji stają się coraz krótsze. Mediana przeżycia całkowitego wynosi ok. 5-6 lat (w zeszłej dekadzie ok. 3 lat).

Aktualnie rozpoznaje się dwa typy MCL o różnym przebiegu, co odzwierciedla ich odmienną patogenezę. Postać klasyczna MCL charakteryzuje się brakiem lub nieznaczna mutacją genu IGHV oraz zajęciem węzłów chłonnych i innych narządów pozawęzłowych. Ten typ MCL może przekształcić się w agresywne postaci blastoidną lub pleomorficzną. Z kolei postać MCL, która odznacza się mutacją w obrębie genu IGVM i zajęciem krwi obwodowej, śledziony, szpiku bądź innych narządów pozawęzłowych, bez zajęcia węzłów chłonnych (ang. leukemic nonnodal MCL) ma charakter indolentny i przebiega zwykle łagodniej, choć również może przekształcić się w formę agresywną. Typ indolentny stanowi ok. 15% rozpoznai wśród wszystkich MCL, a przeżycie pacjentów wynosi zwykle od 5 do 12 lat. Dodatkowo, wyróżnia się również przedinwazyjną postać MCL (ang. in situ mantle cell neoplasia; ISMCN), odznaczającą się niewielkim ryzykiem klinicznym: powolnym przebiegiem oraz niskim ryzykiem proliferacji.

MCL zwykle rozpoznawany jest późno, w fazie uogólnionego zajęcia węzłów chłonnych, śledzony, szpiku i krwi obwodowej, choć zmiany masywne występują rzadko, a chorzy są w dobrym ogólnym stanie sprawności.

Klasyfikacja

Według klasyfikacji chłoniaków WHO z 2008 r. chłoniaki z komórek płaszczka należą do grupy nowotworów wywodzących się z limfocytów B, zbudowanych z jednorodnych, małych lub średnich komórek z nieregularnym jądrem, które nie tworzą ośrodków rozmnażania oraz naciekają strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania.

Wg dziesiątej wersji ICD-10 (WHO 2016) chłoniak z komórek płaszczka znajduje się w kategorii chłoniaków niegrudkowych (ang. non-follicular) i jest osobną jednostką opisaną w kodzie C83.1. W wersji polskiej z 2008 r. nie występuje jednak termin „chłoniak z komórek płaszczka”, a w kodzie C83.1 opisany jest chłoniak nieziarniczny rozlany (C83) z małych komórek z wpuklonym jądrem (C83.1). Podobnie, w polskiej wersji klasyfikacji w kodzie C85.7 zawarte są inne, określone postacie chłoniaka nieziarniczego: złośliwa (siatkowico-śródnabłonkowa i siatkowica) oraz mikroglioma; w wersji oryginalnej WHO z 2016 r. kod C85.7 obejmuje inne, określone postacie chłoniaków nieziarnicznych, lecz ich nie wyszczególnia, jak wersja polska. Można jedynie przypuszczać, że większość przypadków MCL w Polsce jest klasyfikowana do kodu C85.7, ponieważ tylko w przypadku zaklasyfikowania chorego do tego kodu możliwe jest rozliczenie podania rytuksymabu, który jest często stosowany w rozważanej jednostce chorobowej. Potwierdzają to opinie ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię (patrz rozdział 3.3 *Liczebność populacji wnioskowanej*).

Chłoniak z komórek płaszczka jest sklasyfikowany w rejestrze Orphanet jako choroba rzadka (kod: ORPHA52416).

Źródło: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN (AWA nr OT.4332.1.2018)

Epidemiologia

Chłoniak z komórek płaszczka stanowi około 6-9% (są źródła, które podają szerszy przedział: 5-10%) wszystkich chłoniaków nieziarnicznych w krajach Europy Zachodniej. Według różnych źródeł, roczna zapadalność na MCL wynosi 1-2/100 000 do 2-3/100 000 i ma tendencję wzrostową. MCL obserwuje się najczęściej wśród osób w średnim i starszym wieku; mediana w chwili rozpoznania to 68 lat. Choroba częściej występuje u mężczyzn (stosunek zachorowań M:K=3-4:1).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (2010) udział chłoniaków nieziarnicznych w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi ok. 2% u obu płci. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w roku 2015 zarejestrowano 3 301 zachorowania na te nowotwory (ICD-10 C82-C85, C96). Przyjmując, że chłoniak z komórek płaszczka stanowi 5-10% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych można oszacować, iż spośród wszystkich zachorowań na NHL w roku 2015, 165-330 osób stanowili pacjenci z rozpoznaniem chłoniaka z komórek płaszczka.

Źródło: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2015.pdf (AWA nr OT.4332.1.2018)

Rokowanie

Rokowanie zależy w znacznej mierze od oceny stanu sprawności pacjenta (np. według WHO/ECOG), a w mniejszym stopniu od oceny stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), ponieważ w momencie rozpoznania u większości chorych stwierdza się stopień III lub IV. W badaniu Hoster 2008 zaobserwowano, że szczególną wartość dla określenia rokowania mają 4 czynniki: wiek, stopień sprawności, aktywność LDH i liczba leukocytów w μl . Na ich bazie powstało narzędzie do określenia rokowania w MCL: indeks MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), który najdokładniej prognozuje rokowanie w MCL. Przeżycie całkowite chorych na MCL charakteryzuje się dużą zmiennością i jest zależne głównie od kategorii ryzyka według MIPI oraz typu nowotworu. Mediana przeżycia dla wszystkich MCL zawiera się w przedziale 3-7 lat; w przypadku typu indolentnego wzrasta do 5-12 lat.

Rozpoznanie

W chłoniakach nieziarnicznych ostateczne rozpoznanie opiera się wyłącznie na wynikach badania histologicznego całego zmienionego chorobowo węzła chłonnego lub fragmentu zajętego narządu wewnętrznego. W diagnozie MCL wymagane jest użycie metod immunohistochemicznych w celu wykrycia antygenów charakterystycznych dla dojrzałych limfocytów B. W przypadkach trudnych diagnostycznie, dodatkowo stosuje się badania cytogenetyczne oraz molekularne.

Rozpoznanie uzupełnia się o ocenę stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), określenie czynników rokowniczych (według indeksu MIPI) oraz określenie stanu sprawności (np. według WHO/ECOG) w celu dobrania odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Leczenie

MCL uznaje się za chorobę nieuleczalną, o charakterze nawrotowym, w przebiegu której obserwuje się rozwój oporności, a okresy remisji są coraz krótsze. Nie istnieje powszechnie akceptowany schemat postępowania terapeutycznego.

Wybór leczenia początkowego zależy od wieku chorego, chorób współistniejących, możliwości uzyskania krwiotwórczych komórek macierzystych i zastosowania auto-HCT.

W przypadku chorych, u których MCL został rozpoznany w stopniu I, dobre efekty daje radioterapia lub radioterapia skojarzona z chemioterapią, niemniej jednak przypadki tak wczesnych rozpoznań zdarzają się bardzo rzadko.

W chorobie zaawansowanej u chorych w dobrym stanie sprawności i poniżej 65 roku życia można rozważyć indukcję remisji za pomocą immunochemioterapii wielolekowej, zawierającej między innymi rytuksymab i cytarabinę, a następnie konsolidację i przeprowadzenie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. W przypadku chorych niezakwalifikowanych do przeszczepu, można zastosować schematy wielolekowe, takie jak R-CHOP czy R-Hyper-CVAD. W przypadku pacjentów starszych i/lub w gorszym stanie sprawności, można zastosować mniej obciążający schemat, jak na przykład BR, R-CVP lub rytuksymab w monoterapii.

W przypadku pierwszego i kolejnych nawrotów, leczenie ma charakter paliatywny, a jego celem powinno być zapewnienie pacjentowi jak najwyższej jakości życia.

Źródło: Szczekli k 2017, Walewski 2013, Warzocha 2015 (AWA nr OT.4332.1.2018)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania liczebności populacji docelowej według eksperta.

Tabela 6. Liczebność populacji docelowej według oszacowań ekspertów

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski
Obecna liczba chorych w Polsce	300
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	140
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana	20%-30%

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji i jednostki chorobowej: mantle cell lymphoma)

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 28-29.05.2019 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych. Uwzględniono jedynie rekomendacje dotyczące choroby nawrotowej lub opornej, bądź na ≥II linii leczenia.

Zgodnie z wytycznymi, brak jest standardu postępowania w nawrotach lub opornej postaci MCL. Wybór terapii powinien zależeć od wieku i stanu zdrowia pacjenta oraz wcześniej zastosowanego leczenia. Lenalidomid został wymieniony jako opcja leczenia przez 5 wytycznych (PTOK 2013, ESMO 2017/2018, BSH 2018 oraz NCCN 2018). Większość wytycznych wskazuje na możliwość zastosowania lenalidomidu zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z rytuksymabem, przy czym w rekomendacjach brytyjskich (BSH 2018) zwrócono uwagę na obserwowaną w badaniach większą skuteczność leku podawanego w skojarzeniu. Rekomendacje europejskie (ESMO 2017) i brytyjskie (BSH 2018) wskazują ibrutynib jako najbardziej aktywny lek w przypadku nawrotu lub oporności choroby, ale wczesne nawroty po jego zastosowaniu mogą przybierać agresywną postać. Dodatkowo w wytycznych tych zaznacza się, że lenalidomid może uzyskać podobną skuteczność jak ibrutynib (ESMO 2017, BSH 2018). Rekomendacja ESMO 2017 zaleca zastosowanie lenalidomidu u chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania ibrutynibu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2013 Źródło finansowania: Brak informacji</p>	<p>Leczenie chorych na MCL w pierwszym i kolejnych nawrotach ma w zasadzie znaczenie paliatywne. O ile pacjent nie jest kandydatem do auto- lub allo-HSCT, co w wieku powyżej 65 lat jest regułą, mediana przeżycia nie przekracza w takiej sytuacji 2 lat, zatem wybór leczenia powinien w głównej mierze uwzględniać zapewnienie najlepszej możliwej jakości życia jako celu terapeutycznego, a nie dążenie do maksymalnej odpowiedzi terapeutycznej. W przypadkach progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii oraz nawrotu stosuje się programy chemioterapii lub immunochemioterapii zawierające inne leki niż w leczeniu początkowym: DHAP, ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), Hyper-CVAD, bendamustynę lub nukleozydy purynowe (FC, fludarabina, kladrybina).</p> <p>Nowymi lekami o udokumentowanej aktywności u chorych na MCL są także: bortezomib, temsirolimus (inh bitor szlaku mTOR) i lenalidomid. U osób w dobrym stanie sprawności i w wieku poniżej 65 lat może być rozważana konsolidacja auto-HSCT, o ile nie była wykonana uprzednio. W przypadku nawrotu po auto-HSCT opcją terapeutyczną może być allo-HSCT.</p> <p>Przy kolejnym nawrocie (drugim i następnym) należy rozważyć celowość kontynuowania chemioterapii ze względu na znikome prawdopodobieństwo uzyskania dłuższej poprawy przy nieuchronnym nasileniu toksyczności takiego leczenia. Nie należy przeoczyć momentu w przebiegu choroby, poza którym chemioterapia jedynie pogarsza jakość życia i optymalnym postępowaniem jest łagodzenie dolegliwości bez stosowania cytostatyków.</p>
<p>ESMO 2017 Źródło finansowania: Przedstawiono konflikty interesów autorów</p>	<p><u>Nawrót choroby</u></p> <p>Wybór terapii zależy od skuteczności poprzedniego leczenia. W przypadku wczesnych nawrotów (<12-24 miesięcy) należy rozważyć podanie schematu, który nie będzie powodował oporności krzyżowej (tj. zawierającego bendamustynę lub Ara-C w wysokich dawkach, na przykład R-BAC po CHOP lub odwrotnie). W przypadkach tych należy rozważyć podawanie schematów niestosowanych uprzednio. Rytuksymab powinien być dodany, jeżeli przy wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem przeciwciała osiągnięto remisję trwającą >6 miesięcy [IV, B].</p> <p>W przypadku wczesnych nawrotów lub opornej postaci choroby, powinno się rozważyć zastosowanie nowych terapii. Wśród zarejestrowanych substancji, brutyn b uzyskał najwyższy wskaźnik odpowiedzi, i w niektórych przypadkach także długotrwałą remisję, ale wczesne nawroty wykazują bardzo agresywne cechy.</p> <p>Jeśli występują przeciwwskazania do zastosowania ibrutynibu, szczególnie wysokie ryzyko krwawienia, lenalidomid (preferuje się w skojarzeniu z rytuksymabem) może także w niektórych przypadkach osiągnąć trwałą remisję.</p> <p>Temsirolimus i bortezomid wykazały skuteczność, ale powinny być raczej podawane w skojarzeniu z chemioterapią. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem ma korzystny profil bezpieczeństwa oraz wydłuża PFS i OS w przypadku nawrotu choroby [I, A]. Jednakże nie zbadano skuteczności leczenia podtrzymującego II. linii u chorych z nawrotem po I. linii terapii podtrzymującej [IV, B].</p> <p>Terapia konsolidacyjna RIT wydaje się powodować wydłużenie czasu trwania remisji, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku z chorobami współistniejącymi, które nie kwalifikują się do intensyfikacji dawki [IV, B].</p> <p>Wysokodawkową chemioterapię z ASCT można rozważyć u pacjentów z nawrotem po konwencjonalnym leczeniu pierwszego rzutu. Jednak korzyści wydaje się być marginalna w tej sytuacji i nie ma żadnej roli w drugim autoprzeszczepie w przypadku nawrotu.</p> <p>U młodszych pacjentów alloSCT jest potencjalną terapią, która prowadzi do uzyskania długoterminowej remisji nawet u pacjentów po wczesnym nawrocie i z chorobą oporną na leczenie [III, B]. Biorąc pod uwagę zaawansowany wiek w przypadku większości pacjentów, kondycjonowanie z obniżoną dawką jest odpowiednim podejściem [IV, B].</p> <p>Haploidalny przeszczep szpiku osiąga wysoki odsetek odpowiedzi, ale nadal jest terapią eksperymentalną w MCL.</p> <p><u>Poziomy dowódów:</u></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane</i></p> <p><i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, zdecydowanie niezalecane</i></p>
<p>ESMO 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Koszty konferencji zostały pokryte z funduszy ESMO.</p> <p>Brak zewnętrznych źródeł finansowania.</p>	<p>Rekomendacje dotyczą terapii pacjentów w podeszłym wieku cierpiących na złośliwe postaci chłoniaków. Rekomendacje zostały opracowane podczas konferencji uzgodnieniowej ESMO (ESMO Consensus Conference).</p> <p>Leczenie pacjentów w podeszłym wieku cierpiących na MCL.</p> <p>Jest przekonaniem wszystkich autorów, że najlepszą opcją dla wszystkich starszych pacjentów - zarówno w leczeniu pierwszego rzutu, jak i nawrotu - jest włączenie pacjenta do badania klinicznego.</p> <p><u>Nawrotowy/oporny MCL</u></p> <p>Wybór 2. linii oraz kolejnej linii leczenia powinien być dostosowany do wieku i stanu pacjenta.</p> <p>Po długotrwałej remisji można rozważyć powtórzenie leczenia I. linii. W przeciwnym razie, u pacjentów starszych w dobrym stanie leki bez oporności krzyżowej i schematy leczenia powinno być preferowane jako terapia ratunkowa.</p> <p>W kolejnych nawrotach lub u pacjentów w podeszłym wieku podatnych na leczenie należy rozważyć monoterapię za pomocą leków celowanych (w szczególności ibrutynib, lenalidomid ± rytuksymab, temsirolimus ± rytuksymab, bortezom b), jak również dobrze tolerowane schematy chemioterapii z dostosowaniem dawki oraz radioterapię paliatywną.</p> <p>Podczas gdy nowsze leki celowane, takie jak ibrutynib i lenalidomid mogą przynosić korzyści, to nie ma danych z badań klinicznych dla tej podgrupy pacjentów, a zatem nie można podać jednoznacznych zaleceń. W przypadku choroby nawrotowej lub opornej leczenie należy dostosować do wieku i stanu pacjenta. Poza schematami niewykazującymi oporności krzyżowej, jako opcję leczenia wymienia się: ibrutynib (II A), lenalidomid ± rytuksymab (II B), temsirolimus ± rytuksymab (II B), bortezomib (V B) (konsensus 100%).</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane</i></p> <p><i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, zdecydowanie niezalecane</i></p>
<p>BSH 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>BSH, przedstawiono konflikty interesów autorów</p>	<p><u>II i kolejna linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku nawrotu choroby brak jest standardowego podejścia terapeutycznego. Zindywidualizowane podejście do pacjenta powinno zostać wdrożone w oparciu o wiek, choroby współistniejące, stan sprawności, odpowiedź na leczenie i toksyczność wcześniejszych terapii (1B); • ibrutynib stosowany w monoterapii jest najbardziej aktywną cząsteczką w przypadku nawrotów choroby i powinien zostać rozważony jako opcja leczenia(1A); • w przypadku nawrotu choroby powinien zostać zastosowany odmienny schemat chemioterapii w stosunku do użytego w 1 linii leczenia (1A); • rytuksymab, w przypadku nawrotu, powinien być podawany w skojarzeniu z chemioterapią (1A); • aktywność nowych leków zwiększa się przy jednoczesnym podawaniu z rytuksymabem (1B);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • istnieje niewiele dowodów potwierdzających rolę rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym po leczeniu nawrotowym. <p>Wytyczne wymieniają lenalidomid jako jeden z 4 leków zarejestrowanych do leczenia nawrotowej postaci MCL. Dodano, że odpowiedzi po leczeniu lenalidomidem mogą być trwałe, podobne do tych po leczeniu ibrytunibem. Obserwowano w badaniach wyższy wskaźnik odpowiedzi przez skojarzenie z rytuksymabem, deksametazonem lub bortezomibem.</p> <p><i>Poziomy dowodów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane</i></p>
<p>NICE 2018</p>	<p><u>Leczenie nawrotowego lub opornego MCL</u></p> <p>Ibrutin b jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów z MCL w przypadku nawrotu lub oporności, jeśli otrzymali oni wcześniej co najmniej 1 linię leczenia oraz firma zapewni lek po obniżonej cenie.</p> <p>P ksantron jest rekomendowany w leczeniu dorosłych z nawrotową lub oporną postacią chłoniaków nieziarniczych z komórek B, jeżeli byli wcześniej leczeni rytuksymabem i otrzymują 3. lub 4. linię leczenia, a firma zapewni lek po obniżonej cenie.</p> <p>NICE nie może wydać rekomendacji dla temsirolimusu i bendamustyny ze względu na brak wniosku ze strony podmiotów odpowiedzialnych.</p> <p>W przypadku lenalidomidu także nie wydano dotychczas rekomendacji w związku z brakiem wniosku o ocenę ze strony firmy¹.</p>
<p>NCCN 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</p>	<p><u>II linia leczenia MCL:</u></p> <p>U pacjentów z krótkim czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię (< oczekiwana mediana PFS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane schematy (w kolejności alfabetycznej): <ul style="list-style-type: none"> o acalabrutynib²; o brutyn b ± rytuksymab; o lenalidomid ± rytuksymab; o wenetoklaks. • Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> o brutyn b, lenalidomid, rytuksymab (2B); o wenetoklaks + ibrutynib (2B). <p>U pacjentów z dłuższym czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię (> oczekiwana mediana PFS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane schematy (w kolejności alfabetycznej): <ul style="list-style-type: none"> o bendamustyna ± rytuksymab (jeżeli wcześniej nie podawano); o bortezomib ± rytuksymab. • Inne zalecane schematy (w kolejności alfabetycznej): <ul style="list-style-type: none"> o małocząsteczkowe inh bitory wymienione powyżej; o bendamustyna, bortezomib i rytuksymab (2B); o PEPC (prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosfamid) ± rytuksymab (2B); o RCHOP (jeżeli wcześniej nie podawano) (2B); o lub VRCAP (jeżeli wcześniej nie podawano) (2B). <p><i>Kategoria dowodów: 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i></p>

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag508> (dostęp: 29.05.2019)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, w tym opinia jednego z nich decyzją Prezesa nie została zakwalifikowana ze względu na konflikt interesów. Opinię prof. Walewskiego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski
Aktualnie stosowane technologie medyczne	„brutyn b – technologia najskuteczniejsza paliatywna chemioterapia – technologia najtańsza”
Jakie są problemy ze stosowaniem aktualnych opcji leczenia?	„W związku z brakiem refundacji leku najbardziej skutecznego (ibrutinib) chorzy otrzymują kolejno różne cytotatyki (bendamustyna, fludarabina, kladrybina, chlorambucil) z krótkotrwałym efektem i narastającą toksycznością.”
Jakie rozwiązania mogłyby poprawić sytuację pacjentów?	„Wdrożenie rozwiązań innowacyjnych, prawdopodobnie związanych z zastosowaniem immunoterapii komórkowej (limfocyty chimerowe T lub komórki NK z receptorami).”
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	„Część chorych nie będzie miała zadowalającej odpowiedzi, u części chorych może wystąpić toksyczność hematologiczna uniemożliwiająca kontynuację.”
Czy istnieją grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	„Pacjenci, u których aktywność LDH w surowicy jest normalna ($p < 0,001$), u których nie występują zmiany masywne ($p = 0,045$), którzy otrzymali < 3 poprzednie linie leczenia ($p = 0,005$) i u których czas od ostatniego poprzedniego leczenia ≥ 6 miesięcy ($p = 0,032$).”
Czy istnieją grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	„Inni niż wymienieni”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Aktualnie nie jest finansowany żaden program lekowy dedykowany pacjentom z chłoniakiem z komórek płaszczka.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.38), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w **rozpoznaniu C85.7** są substancje czynne w ramach katalogu chemioterapii, wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w kodzie ICD-10: C85.7 na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r.

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym			
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord	1115.0, Bendamustyna	bezpłatne
	Bendamustine Glenmark		
	Bendamustine Kabi		
	Bendamustine STADA		
	Bendamustine Zentiva		
	Levact		
Bleomycin sulphate	Bleomedac	1003.0, Bleomycinum	bezpłatne
Bortezomibum	Bortezomib Accord	1054.0, Bortezomib	bezpłatne
	Bortezom b Actavis		
	Bortezom b Adamed		
	Bortezomib Glenmark		

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
	Bortezom b Zentivia		
Carboplatinum	Carbomedac	1005.0, Carboplatinum	bezpłatne
	Carboplatin – Ebewe		
	Carboplatin Accord		
	Carboplatin Pfizer		
Chlorambucilum	Leukeran	1099.0, Chlorambucilum	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe	1008.0, Cisplatinum	bezpłatne
	Cisplatinum Accord		
Cladribinum	Biodribin	1009.0, Cladribinum	bezpłatne
Cyclophosphamidum	Endoxan	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	bezpłatne
		1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	
Cytarabinum	Alexan	1011.1, Cytarabinum	bezpłatne
	Cytosar		
	DepoCyte	1011.2, Cytarabinum depocyte	
Dacarbazinum	Detimedac	1012.0, Dacarbazinum	bezpłatne
Doxorubicinum	Adriblastina PFS	1014.1, Doxorubicinum	bezpłatne
	Doxorubicin – Ebewe		
	Caelyx		
	Doxorubicinum Accord		
	Myocet	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	bezpłatne
Epirubicinum	Epirubicin – Ebewe	1015.0, Epirubicinum	bezpłatne
	Epirubicin Accord		
	Farmorubicin PFS		
Etoposidum	Etoposid - Ebewe	1016.0, Etoposidum	bezpłatne
	Etopozyd Accord		
Fludarabinum	Fludara Oral	1017.2, Fludarabinum p.o.	bezpłatne
	Fludarabine Accord	1017.1, Fludarabinum inj	
	Fludarabine Actavis		
Gemcitabinum	Gemcit	1020.0, Gemcitabinum	bezpłatne
	Gemcitabinum Accord		
	Gemsol		
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva	1021.0, Hydroxycarbamidum	bezpłatne
	Hydroxyurea medac		
Idarubicin	Zavedos	1022.0, Idarubicinum	bezpłatne
Ifosfamidum	Holoxan	1023.0, Ifosfamidum	bezpłatne
Interferonum alfa-2A	Roferon-a	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	bezpłatne
Melphalanum	Alkeran	1098.0, Melphalanum	bezpłatne
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS	1027.0, Mercaptopurinum	bezpłatne
Methotrexatum	Methotrexat – Ebewe	1028.2, Methotrexatum inj.	bezpłatne
		1028.3, Methotrexatum p.o.	bezpłatne
Mitoxantronum	Mitoxantron Accord	1141.0, Mitoxantronum	bezpłatne
	Mitoxantron-Ebewe		
Pegaspargasum	Oncaspar	1033.0, Pegaspargasum	bezpłatne
Plerixaforum	Mozobil	1126.0, Pleryksafor	bezpłatne
Rituximabum	MabThera	1035.0, Rituximabum	bezpłatne
Thiotepum	Tepadina	1037.0, Thiotepa	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
Tioguaninum	Lanvis	1100.0, Tioguaninum	bezpłatne
Vincristinum	Vincristine Teva	1041.0, Vincristinum	bezpłatne

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r.

Zgodnie z opinią prof. Walewskiego, aktualnie finansowany w ramach procedury RDTL jest ibrutynib. Do czasu zakończenia prac nad niniejszą analizą nie otrzymano danych od NFZ w tym zakresie.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
„Wybór lekarza”	<p>„Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że nie ma złotego standardu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Wybór terapii po nawrocie zależy od wieku i stanu sprawności pacjenta oraz leczenia stosowanego w ramach pierwszej linii (...)</p> <p>Z uwagi na brak możliwości wyodrębnienia wiodącego schematu leczenia w nawracającym lub opornym na leczenie MCL oraz po uwzględnieniu opinii analityków AOTMiT przedstawionej w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016), uznano, że odpowiednim komparatorem dla lenalidomidu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka powinny być leki stosowane w ramach wyboru lekarza („wybór lekarza”).</p> <p>W opinii analityków AOTMiT przedstawionej w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016) „wybór lekarza” powinien odzwierciedlać polską praktykę kliniczną, a więc głównie schematy polichemioterapii.”</p>	<p>Wybór zasadny, zgodny z wytycznymi praktyki klinicznej. W celu wskazania konkretnych schematów polichemioterapii stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce, wnioskodawca przeprowadził badanie ankietowe wśród 3 ekspertów klinicznych. Na podstawie ankiety wskazano następujące schematy:</p> <p>[Redacted]</p> <p>W/w interwencje są spójne pomiędzy poszczególnymi analizami wnioskodawcy (należy jednak mieć na uwadze, że nie odnaleziono badania klinicznego porównującego wnioskowaną technologię ze wskazanymi schematami ani z innymi schematami polichemioterapii; wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie oparto na porównaniu bezpośrednim do monoterapii stosowanych w ramach wyboru badacza).</p>

Zgodnie z opinią prof. Walewskiego, aktualnie finansowany w ramach procedury RDTL jest ibrutynib. Jest on wskazywany przez eksperta oraz rekomendacje kliniczne jako technologia najskuteczniejsza. Należy jednak zaznaczyć, iż na dzień złożenia niniejszego wniosku produkt leczniczy Imbruvica nie był finansowany w analizowanym wskazaniu, a pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w ramach RDTL otrzymał po wpłynięciu niniejszego wniosku (patrz również rozdz. 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii – komentarz pod tabelą).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. lekami stosowanymi w ramach wyboru lekarza.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka	-	-
Interwencja	Lenalidomid (Revlimid) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego	-	-
Komparatory	Leki stosowane w ramach wyboru lekarza (bez ograniczeń do substancji czynnej, stosowanych schematów i dawkowania)	-	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy przeprowadzono odrębne wyszukiwanie, mające na celu odnalezienie badań klinicznych dla komparatorów odzwierciedlających polską praktykę kliniczną – polichemioterapie.
Punkty końcowe	<p>W ramach oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progesion free survival</i>), • odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ obiektywna odpowiedź na leczenie (OR, ang. <i>objective response</i>), ○ całkowita odpowiedź (CR, ang. <i>complete response</i>) i niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (CRu, ang. <i>unconfirmed complete response</i>), ○ częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. <i>partial response</i>), ○ choroba stabilna (SD, ang. <i>stable disease</i>), ○ progresja choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>), ○ zmiana objętości nowotworu. • czas do wystąpienia zdarzenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (FR, ang. <i>time to first response</i>), 	-	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> o czas do najlepszej odpowiedzi (BR, ang. <i>time to best response</i>), o czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. <i>duration of response</i>), o czas do wystąpienia progresji choroby (TTP, ang. <i>time to progression</i>), • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>), • jakość życia. <p>W ramach oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie, • hematologiczne zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> o poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2, o poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4, • niehematologiczne zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> o poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2, o poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 		
Typ badań	Prospektywne, z randomizacją, z grupą kontrolną.	<ul style="list-style-type: none"> • pogładowy i przeglądowy charakter publikacji, • badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, • badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia lenalidomidem 	-
Inne kryteria	Publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Elsevier),
- The Cochrane Library,
- Centre for Reviews and Dissemination.

Jako datę wyszukiwania podano 22.11.2018 r. Przeprowadzono także oddzielne wyszukiwanie dla komparatora jako aktualizację przeglądu systematycznego z AWA nr OT.4351.37.2016 dla leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu w ramach programu lekowego „Ibrutinib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego

chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)". Aktualizację przeprowadzono z datą odcięcia 01.01.2016 - 22.11.2018.

Dodatkowo dokonano wyszukiwania na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych: NICE (National Institute for Health and Care Excellence), SBU (Statens berending för medicinsk utvärdering), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), SMC (Scottish Medicines Consortium) oraz AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie do którego odnosi się ocena, tj. wykorzystane hasła oraz sposób ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (Pubmed), Embase oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz analizowanego wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 15.06.2019.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badania NHL-002 oraz NHL-003, które obejmowały populację szerszą: pacjentów z agresywną nawrotową lub oporną postacią chłoniaka niezaiarniczego.

NHL-002:

Peter H. Wiernik, Izidore S. Lossos, Joseph M. Tuscano, Glen Justice, Julie M. Vose, Craig E. Cole, Wendy Lam, Kyle McBride, Kenton Wride, Dennis Pietronigro, Kenichi Takeshita, Annette Ervin-Haynes, Jerome B. Zeldis, and Thomas M. Habermann, Lenalidomide Monotherapy in Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma, J Clin Oncol 26:4952-4957.

NHL-003:

T. E. Witzig¹, J. M. Vose, P. L. Zinzani, C. B. Reeder, R. Buckstein, J. A. Polikoff, R. Bouabdallah, C. Haioun, H. Tilly, P. Guo¹, D. Pietronigro¹, A. L. Ervin-Haynes, M. S. Czuczman, An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma, Annals of Oncology 22: 1622–1627, 2011.

P. L. Zinzani, J. M. Vose, M. S. Czuczman, C. B. Reeder, C. Haioun, J. Polikoff, H. Tilly, L. Zhang, K. Prandi, J. Li, T. E. Witzig, Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study, Annals of Oncology 24: 2892–2897, 2013.

W obu w/w badaniach przedstawiano wyniki dla subpopulacji MCL. W badaniu NHL-002 liczba uczestników z r/r MCL wynosiła jedynie 15, w związku z czym odstąpiono od przedstawiania wyników. Natomiast w badaniu NHL-003 subpopulacja z r/r MCL liczyła 57 osób, więc zdecydowano zaprezentować wyniki przedłużonej fazy obserwacji (publikacja Zinzani 2013), o czym szerzej napisano w poniższym rozdziale.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach wyszukiwania wnioskodawcy nie odnaleziono randomizowanych badań, które oceniałyby stosowanie polichemioterapii w ramach wyboru lekarza w analizowanej populacji chorych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją II fazy **MCL-002/SPRINT** przeprowadzone wśród pacjentów z opornością na zastosowane leczenie, lub u których doszło do wznowy od jednego do trzech razy. Ponadto do badania kwalifikowano chorych z udokumentowaną progresją choroby po zastosowaniu co najmniej jednej skojarzonej chemioterapii, złożonej ze środka alkilującego oraz ≥ 1 z następujących subtansji: antracykliny, cytarabiny, fludarabiny (z/bez rytuksymabu). W badaniu tym porównywano lenalidomid z monoterapią lekiem w ramach wyboru badacza.

Pacjenci w chwili włączenia do badania MCL-002 nie mogli kwalifikować się do intensywnej chemioterapii i/lub przeszczepu. Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1, odpowiednio do grupy otrzymującej lenalidomid i do grupy kontrolnej. W randomizacji zastosowano stratyfikację pod względem: czasu od diagnozy (<3 lata vs ≥ 3 lat), czasu od zastosowania ostatniej terapii (<6 miesięcy vs ≥ 6 miesięcy), przeszczepu komórek macierzystych w wywiadzie (tak vs nie). Leczenie z wyboru badacza dobierane było przed randomizacją i obejmowało stosowanie w monoterapii: chlorambucylu, cytarabiny, rytuksymabu, fludarabiny lub gemcytabiny. Charakterystykę badania SPRINT przedstawiono w poniższym rozdziale (patrz Tab. 12).

Dodatkowo do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 1 badanie Vose 2013 oraz 3 retrospektywne badania na temat skuteczności praktycznej: Stefoni 2018, Zinzani 2015 i Wang 2017 (MCL-004).

Badanie **Vose 2013** było retrospektywną analizą dwóch badań NHL-002 i NHL-003, które obejmowały pacjentów z nawrotową/oporną agresywną postacią chłoniaków niezaiarnicznych (w tym z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B - DLCL, chłoniakiem z komórek płaszczka - MCL, chłoniakiem grudkowym - FL-3b). Celem badania

Vose 2013 była ocena skuteczności monoterapii lenalidomidem wśród chorych po przeszczepie komórek macierzystych w porównaniu do pacjentów, którzy tego przeszczepu nie mieli. W publikacji Vose 2013 wyniki dla subpopulacji chorych z r/r MCL przedstawiono tylko dla grupy po przeszczepie komórek macierzystych, która stanowiła jedynie 19 pacjentów. W związku z tym odstąpiono od przedstawiania wyników tego badania w ramach niniejszej analizy. Szczegółowa charakterystyka badania Vose 2013 oraz jego wyniki znajdują się w rozdz. 8 AKL wnioskodawcy.

W miejsce Vose 2013 analitycy AOTMiT zaprezentowali wyniki przedłużonej fazy badania **NHL-003** (jedno z badań włączonych do analizy Vose 2013). NHL-003 było badaniem jednoramiennym, mającym na celu ocenę efektywności klinicznej lenalidomidu stosowanego w monoterapii u chorych z agresywną, nawrotową lub oporną postacią chłoniaka nieziarniczego (NHL). W odnalezionej publikacji Zinzani 2013 dotyczącej NHL-003, analizowano długoterminowe wyniki dla subpopulacji pacjentów z r/r MCL, liczącej 57osób.

Warto wspomnieć, iż drugie z wymienionych w Vose 2013 badań, tj. NHL-002 także obejmowało pacjentów z agresywną postacią r/r NHL. Jednak liczba pacjentów z MCL w tym badaniu była niższa niż dla NHL-003 (n=15 vs n=57). Dlatego też analitycy Agencji nie przedstawili jego wyników w niniejszej analizie.

Ponadto, w ramach Dyskusji wnioskodawca zestawiał wyniki głównego badania MCL-002/SPRINT z wynikami badania **MCL-001/EMERGE**. Badanie MCL-001/EMERGE było badaniem jednoramiennym, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu wśród pacjentów z nawrotem, progresją lub opornością MCL po leczeniu/ na leczenie bortezomibem. Ze względu na to, iż w badaniu tym analizowana populacja była zbliżona do obecnej sytuacji klinicznej w Polsce (bortezomib jest aktualnie finansowany w MCL w ramach katalogu chemioterapii wśród wcześniej nieleczonych chorych, patrz rozdz. 3.5), Analitycy Agencji zdecydowali się szerzej zaprezentować charakterystykę oraz wyniki tego badania.

Dodatkowe w/w badania MCL-001/EMERGE oraz NHL-003, jak również informacje dotyczące skuteczności praktycznej (Stefoni 2018, Zinzani 2015 i Wang 2017) zostały przedstawione w rozdz. 4.2.2.1 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa niniejszej analizy.

Opis opracowań wtórnych znajduje się w rozdz. 4.1. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
MCL-002 (SPRINT) <i>Trneny 2016</i> [NCT00875667] <u>Źródło finansowania:</u> Celgene Corporation	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (67 ośrodków), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją. Zaślepienie: brak Hipoteza: bd. Okres obserwacji: mediana 15,9 [IQR 7,6-31,7] miesięcy (<i>Trneny 2016</i>); przedłużona faza 41,3 miesięcy (<i>Arcaini 2018</i>) Porównywane grupy: <u>Grupa badana:</u> LEN 25 mg doustnie (PO) raz dziennie przez 21 pierwszych dni (od dnia pierwszego do 21) 28-dniowego cyklu. Pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek otrzymywali niższą dawkę początkową lenalidomidu wynoszącą 10 mg w takim samym harmonogramie. <u>Grupa kontrolna:</u> wybór lekarza (monoterapia): <ul style="list-style-type: none"> – rytuksymab dożylnie 375 mg/m² w dniach 1, 8, 15, 22, potem raz na 56 dni; – gemcytabina dożylnie 1000 mg/m² 1, 8 i 15 w 28-dniowych cyklach; – chlorambucyl w dawce miesięcznej 40 mg/m² podzielonej na dni 3-10; – cytarabina dożylnie 1-2 g/m² raz lub dwa razy dziennie w dniach 1 i 2 28-dniowego cyklu; 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • mierzalna masa guza (węzły chłonne o wymiarach co najmniej ≥ 2 cm), mierzone obrazem CT lub rezonansem magnetycznym, • MCL potwierdzony ekspresją cykliny D1 (alternatywnie D2 lub D3) • wiek ≥ 18, • stan kliniczny wg ECOG: 0-2, • przewidywana długość życia powyżej 3 miesięcy • Brak możliwości zastosowania intensywnej chemioterapii lub przeszczepu komórek macierzystych w ocenie badacza • pacjenci oporni (tzn. bez pełnej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi na poprzednie schematy) lub u których wystąpił nawrót 1-3 razy • udokumentowana progresja choroby po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie chemioterapii skojarzonej ze środkiem alkilującym oraz jedną lub więcej z następujących opcji: antracyklina, cytarabina i fludarabina (z lub bez rytuksymabu), 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji (PFS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie; • Czas do odpowiedzi na leczenie; • Czas do progresji choroby; • Przeżycie całkowite (OS); • Bezpieczeństwo; • Jakość życia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>– fludarabina dożylnie 25 mg/m² lub doustnie 40 mg/m² w dniach 1-5 w 28-dniowych cyklach.</p> <p>Pacjenci w grupie kontrolnej mieli możliwość zmiany na leczenie lenalidomidem w momencie progresji. Po zmianie leczenia lenalidomid podawano w dawce 25 mg PO raz dziennie od 1 do 21 dnia 28-dniowego cyklu (w przypadku umiarkowanej niewydolności nerek otrzymywali mniejszą dawkę początkową lenalidomidu w wysokości 10 mg w takim samym schemacie).</p> <p>Typ analizy: ITT (analiza skuteczności), mITT (analiza bezpieczeństwa) – pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4 /5 pkt.</p> <p>Ocena w skali Cochrane Collaboration: 6/7</p>	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci po niepowodzeniu przeszczepu komórek macierzystych <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z chorobami ośrodkowego układu nerwowego, • historia nowotworu złośliwego innego niż chłoniak z komórek płaszczka (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub raka płaskonabłonkowego skóry, raka na miejscu szyjki macicy lub piersi lub przypadkowego wykrywania raka gruczołu krokowego), chyba że nie jest to choroba, która trwała przez 5 lat lub dłużej, • utrzymująca się hematopoeza dawcy po uprzedniej transplantacji allogeniczej, • niechęć do stosowania profilaktyki zakrzepowo-zatorowej (chyba że jest przeciwwskazana) lub antykoncepcji, • wcześniejsza ekspozycja na lenalidomid, • wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów (więcej niż 10 mg na dobę prednizon lub jego odpowiednik) otrzymane przed badaniem przez 1 tydzień lub mniej, • radioterapia lub lek eksperymentalny przed upływem 4 tygodni, • nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: liczba neutrofilii bezwzględnej mniejsza niż 1 ± 5 x 10⁹ komórek na L, liczba płytek krwi mniejsza niż 60 x 10⁹ komórek na L, stężenia transaminazą wątroby większe niż trzy razy górna granica normy (ULN), lub całkowitych stężeniach bilirubiny w surowicy powyżej 1,5 razy większej niż ULN, z wyjątkiem udokumentowanego zaangażowania wątroby przez chłoniaka lub w przypadku zespołu Gilberta. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Analiza skuteczności ITT: N=254 (LEN: n=170, Wybór lekarza: n=84) Analiza bezpieczeństwa mITT: N=250 (LEN: n=167, Wybór lekarza: n=83)</p>	

LEN – lenalidomid; PO – doustnie; CT – tomografia komputerowa; ITT - analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-To-Treat);

CHARAKTERYSTYKA POPULACJI PACJENTÓW W BADANIU MCL-002/SPRINT

W poniższej tabeli przedstawiono profil demograficzny uczestników badania MCL-002 SPRINT.

Charakterystyka populacji poddanej badaniu MCL-002 była zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami. W przypadku parametru „objętość guza”, odsetek pacjentów z dużą objętością guza (ang. high tumor burden) był większy w grupie stosującej LEN w porównaniu do grupy kontrolnej i wynosił odpowiednio 48% (n=81) vs 33% (n=28). Potencjalny wpływ tego parametru na wyniki badania MCL-002 opisano w ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa w rozdz. 4.2.1. W analizowanych ramionach można także zaobserwować różnice w rozkładzie pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL.

Tabela 13. Charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu MCL-002 (SPRINT)

Charakterystyka	LEN (n=170)	Wybór lekarza (n=84)
Wiek, lata (zakres), mediana	68,5 (44–88)	68,5 (49–87)
Wiek ≥65, n (%)	115 (68%)	57 (68%)
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	123 (72%)	63 (75%)
Kobiety	47 (28%)	21 (25%)
MCL w stadium rozpoznania, n (%)		
I/II	13 (8%)	3 (4%)
III	30 (18%)	20 (24%)
IV	123 (72%)	59 (70%)
Brak	4 (2%)	2 (2%)
Wyniki MIPI na początku badania, n (%)		
Niski	42 (25%)	21 (25%)
Średni	66 (39%)	37 (44%)
Wysoki	60 (35%)	25 (30%)
Brak	2 (1%)	1 (1%)
Status ECOG*, n (%)		
0–1	142 (84%)	73 (87%)
2	27 (16%)	11 (13%)
Czynność nerek**, n (%)		
Prawidłowa	134 (79%)	63 (75%)
Umiarkowana niewydolność	34 (20%)	21 (25%)
Ciężka niewydolność	2 (1%)	0
Objętość nowotworu, n (%)		
Zajęcie szpiku kostnego, n (%)	21 (12%)	13 (15%)
Duża objętość guza (ang. <i>High tumour burden</i>) [^] , n (%)	81 (48%)	28 (33%)
Masywny guz/choroba (ang. <i>Bulky disease</i>) ^{^^} , n (%)	37 (22%)	13 (15%)
Wysoki poziom dehydrogenazy mleczanowej (> ULN) [#] , n (%)	73 (43%)	30 (36%)
Czas od diagnozy do pierwszej dawki[§], n (%)		
<3 lat	91 (54%)	44 (52%)
≥3 lat	76 (45%)	39 (46%)
Mediana liczby poprzednich schematów leczenia (IQR)	2 (1-3)	2 (1-3)
Liczba poprzednich terapii anty-MCL, n (%)		
1	55 (32%)	37 (44%)
2	70 (41%)	23 (27%)
3	36 (21%)	20 (24%)
≥4	9 (5%)	4 (5%)
Średni czas od ostatniego leczenia anty-MCL, miesiące (IQR)	8,3 (2,8-21,0)	7,4 (2,7-19,6)
Czas od ostatniego poprzedniego systemowego leczenia przeciwko chłoniakowi, n (%)		
<6 miesięcy	71 (42%)	36 (43%)

Charakterystyka	LEN (n=170)	Wybór lekarza (n=84)
≥6 miesięcy	95 (56%)	47 (56%)
Nawracający lub oporny na ostatnie leczenie, n (%)		
Nawracający	100 (59%)	59 (70%)
Oporny	70 (41%)	25 (30%)
Wcześniej terapia, n (%)		
Antracykliny	157 (92%)	78 (93%)
Rytuksymab	156 (92%)	77 (92%)
Cytarabina	62 (36%)	32 (38%)
Bortezom b	21 (12%)	7 (8%)
Bendamustyna	6 (4%)	6 (7%)
Temsirolimus	3 (2%)	1 (1%)
Najlepsza odpowiedź na ostatnią wcześniejszą terapię ogólnoustrojową przeciwko chłoniakowi, n (%)		
Całkowita odpowiedź i całkowita niepotwierdzona odpowiedź	58 (34%)	29 (35%)
Częściowa odpowiedź	42 (25%)	30 (36%)
Choroba stabilna	31 (18%)	9 (11%)
Progresja choroby	33 (19%)	10 (12%)
Nieznane	6 (4%)	6 (7%)
Otrzymano wcześniejsze autologiczne przeszczepy komórek macierzystych	30 (18%)	18 (21%)

MIPI (ang. Mantle cell lymphoma International Prognostic Index) - Międzynarodowy wskaźnik Progностyczny dla chłoniaka z komórek Płaszczka, ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group). *Nie stwierdzono stanu wyjściowego ECOG u jednego pacjenta w grupie lenalidomidu. **Zwykle pacjenci z klirensiem kreatynowym wynoszącym 60 ml / min lub większym, umiarkowana niewydolność bez potrzeby dializy była klirensiem kreatyniny pomiędzy poniżej 60 ml / min i co najmniej 30 ml / min, a ciężka niewydolność serca miała klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml / min. ^Duża objętość guza (ang. *high tumour burden*) została określona przez co najmniej jedną zmianę o średnicy 5 cm lub większą lub trzy zmiany o średnicy 3 cm w centralnym przeglądzie radiologicznym. Choroba węzła chłonnego została określona przez co najmniej jedną zmianę 7 cm lub większą w najdłuższej średnicy w wyniku przeglądu radiologicznego. ^^Masywny guz/choroba (ang. *Bulky disease*) została stwierdzona przez co najmniej jedną zmianę 7 cm lub większą w najdłuższej średnicy w wyniku centralnego przeglądu radiologicznego. #Wysoki poziom dehydrogenazy mleczanowej wyniósł 3,4 μ kat / L u pacjentów w wieku 60 lat i młodszych oraz 3 \leq 5 μ kat / l dla osób w wieku powyżej 60 lat. *Brakuje danych u czterech pacjentów (trzy: lenalidomid, jeden: wybór badacza), którzy nigdy nie otrzymali randomizowanego leczenia; IQR (ang. *interquartile range*), rozstęp międzykwartyłowy.

Definicje punktów końcowych analizowanych w badaniu MCL-002/SPRINT zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Definicje punktów końcowych podlegających ocenie w badaniu MCL-002/SPRINT

Punkt końcowy	MCL-002/SPRINT
Przeżycie całkowite, OS	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Przeżycie wolne od progresji, PFS	Czas od randomizacji do pierwszej obserwacji progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Ogólna odpowiedź na leczenie, ORR	Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR), całkowitą niepotwierdzoną (CRu) oraz odpowiedzią częściową (PR).
Czas trwania odpowiedzi, DOR	Czas od uzyskania wstępnej odpowiedzi na leczenie (co najmniej PR) do progresji choroby lub zgonu.
Stabilna choroba, SD	Odpowiedź mniejsza niż częściowa (PR) ale bez progresji (PD) lub nawrotu choroby.
Czas do wystąpienia progresji, TTP	Czas od randomizacji do progresji choroby. Nie zawiera zgonów.
Czas do pierwszej odpowiedzi, TTFR	Czas od randomizacji do wstępnej odpowiedzi na leczenie (CR+CRu+PR), jeśli odpowiedź została potwierdzona.

Źródło: Trneny 2016 oraz raport EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp: 18.06.2019)

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 4.2. AKL wnioskodawcy.

Opis skal i kwestionariuszy zastosowanych w badaniu MCL-002

Tabela 15. Opis skal i kwestionariuszy zastosowanych w badaniach

Nazwa skali / kwestionariusza (skrót używane w badaniu)	Opis skali/kwestionariusza																									
<p style="text-align: center;">Skala sprawności WHO/ECOG</p>	<p>Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową, ale stosowana jest też w geriatrici i psychiatrii lub innych ciężkich i przewlekłych chorobach. Według mianownictwa WHO skala ta jest nazywana skalą Zubroda lub skalą Zubroda/ECOG/WHO.</p> <table border="1" data-bbox="336 703 1402 1120"> <thead> <tr> <th>Stopień sprawności</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność przebywania w łóżku około połowy dnia</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>zgon</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień sprawności	Opis	0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności	1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy	2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność przebywania w łóżku około połowy dnia	3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia	4	konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku	5	zgon											
Stopień sprawności	Opis																									
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności																									
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy																									
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność przebywania w łóżku około połowy dnia																									
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia																									
4	konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku																									
5	zgon																									
<p style="text-align: center;">MIPI</p>	<p>Na podstawie 4 niezależnych czynników rokowniczych, ustalonych na podstawie badań kontrolowanych German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) i European MCL Network (EMCLN), opracowano wzór wskaźnika rokowniczego dla chorych na MCL (MIPI, Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), pozwalający wyodrębnić 3 znaczące klinicznie grupy ryzyka.</p> <p>Wartość tego wskaźnika można obliczyć, korzystając z kalkulatora dostępnego pod adresem http://www.european-mcl.net/en/clinical_mipi.php. Skategoryzowaną wersję uproszczoną przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="336 1330 1377 1487"> <thead> <tr> <th>Punktacja</th> <th>Wiek</th> <th>ECOG PS</th> <th>LDH/ULN (jm./l)</th> <th>WBC (g/l)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>< 50</td> <td>0–1</td> <td>< 0,67</td> <td>< 6,7</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>50–59</td> <td>–</td> <td>0,67–0,99</td> <td>6,7–9,999</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>60–69</td> <td>2–4</td> <td>1,0–1,49</td> <td>10,0–14,999</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>≥ 70</td> <td>–</td> <td>≥ 1,5</td> <td>≥ 15,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG PS — stopień sprawności według ECOG; LDH/ULN — iloraz wartości aktywności dehydrogenazy mleczanowej i jej górnej granicy normy; WBC — liczba leukocytów</p> <p>Suma punktów: 0–3: niskie ryzyko; 4–5: średnie ryzyko; 6–11: wysokie ryzyko.</p>	Punktacja	Wiek	ECOG PS	LDH/ULN (jm./l)	WBC (g/l)	0	< 50	0–1	< 0,67	< 6,7	1	50–59	–	0,67–0,99	6,7–9,999	2	60–69	2–4	1,0–1,49	10,0–14,999	3	≥ 70	–	≥ 1,5	≥ 15,0
Punktacja	Wiek	ECOG PS	LDH/ULN (jm./l)	WBC (g/l)																						
0	< 50	0–1	< 0,67	< 6,7																						
1	50–59	–	0,67–0,99	6,7–9,999																						
2	60–69	2–4	1,0–1,49	10,0–14,999																						
3	≥ 70	–	≥ 1,5	≥ 15,0																						
<p style="text-align: center;">EORTC QLQ C30</p>	<p>Kwestionariusz zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, pamięci i koncentracji, funkcjonowania społecznego, trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie, nudności i wymioty, ból, a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia / jakości życia.</p> <p>Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe jak: utrata apetytu, duszność, bezsenność, zaparcia, biegunka, trudności finansowe choroby.</p> <p>Minimalna istotna różnica (ang. <i>minimal important difference</i>, MID) dla kwestionariusza EORTC QLQ C30 (wersja 3.0) w skali od 1 do 4 wynosi >10, im wyższy wynik tym gorsza ocena dotycząca stanu funkcjonalnego, objawów choroby i jakości życia.</p>																									

Źródło: AKL wnioskodawcy, AWA nr OT.4351.37.2016, AWA nr OT.4331.1.2018

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Pomimo dostępności wysokiej jakości badania randomizowanego nie odnaleziono opublikowanych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w populacji pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, u których były stosowane identyczne schematy jak wskazane przez polskich ekspertów klinicznych. Podobnie nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących monoterapię lenalidomidem z polichemioterapią co jest ograniczeniem analizy.

Mając na uwadze brak sprecyzowanego komparatora można ostrożnie wnioskować, że niezależnie od stosowanego aktualnie schematu leczenia (mono/poli) odpowiedzi na leczenie w praktyce klinicznej nie są zadowalające, co powoduje, że brakuje standardowej (najbardziej statecznej) ścieżki leczenia chorych z MCL.

Niniejszą analizę kliniczną oparto na wynikach badania randomizowanego MCL-002 (SPRINT). Populacja chorych w badaniu jest spójna z wnioskowaną i opisaną kryteriami włączenia do programu lekowego, jednak schematy leczenia zawarte w ramieniu komparatora w badaniu MCL-002 (wybór badacza/lekarza: gemcytabina, rytuksymab, fludarabina, chlorambucyl i cytarabina) różnią się od schematów wskazanych przez polskich ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka leczenia drugiej i dalszych linii nawracającego lub opornego na leczenie MCL (wybór lekarza: [redacted]).

Ograniczeniem włączonego do niniejszej analizy badania randomizowanego MCL-002 (SPRINT) jest brak porównania z nowymi terapiami chłoniaka z komórek płaszczka (np. temsirolimus, ibrutinib, bendamustyna), które nie zostały zatwierdzone w Unii Europejskiej lub były traktowane jako standardowe leczenie w momencie rozpoczęcia badania, ani nie były porównywane z terapią skojarzoną (np. rytuksymab i lenalidomid).

Dodatkowo ograniczeniem danych klinicznych w badaniu MCL-002 (SPRINT) jest niepełna dojrzałość danych klinicznych (część chorych nadal żyła w momencie zakończenia aktualnych etapów obserwacji). Przy czym w badaniu MCL-002 (SPRINT) pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu podczas leczenia w ramieniu wyboru badacza mogli przejść na terapię lenalidomidem, dlatego uzyskane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) – pomimo numerycznych przewag w grupie LEN - były nieistotne statystycznie. Stąd, ze względu na możliwość stosowania LEN w obu grupach, dojrzałość danych w zakresie OS będzie mieć niewielki wpływ na wnioskowanie o wartości leku w zakresie OS.

Należy podkreślić, że badanie MCL-002 nie miało mocy statystycznej do wykazania przewag w zakresie przeżycia całkowitego (OS), a interpretacja wyników jest dodatkowo ograniczona ze względu na różnice w charakterystyce wyjściowej obu grup (gorsze rokowanie w grupie LEN) oraz dopuszczenie przejścia z grupy komparatora do leczenia LEN. Różnice w wyjściowych charakterystykach chorych mogą również być powodem skrzyżowania krzywych Kaplana-Meiera w początkowym okresie obserwacji.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Zgodnie z informacjami zawartymi w raporcie EPAR², w ramach MCL-002 miała miejsce kilkukrotna zmiana protokołu badania, dotycząca m.in. zmiany liczebności populacji docelowej oraz zmiany pierwszorzędnego punktu końcowego (pierwotnie głównym punktem końcowym miała być odpowiedź na leczenie). Może mieć to wpływ na jakość badania, o czym wspomniano także w dokumencie PBAC 2016³.
- Badanie MCL-002 nie było zaprojektowane i nie miało mocy statystycznej do wykazania przewagi w zakresie przeżycia całkowitego, OS.
- Wynik odnośnie przeżycia całkowitego (które nie było pierwszorzędnym punktem końcowym) w badaniu MCL-002 może być także zaburzony przez cross-over, dopuszczony u pacjentów z grupy kontrolnej po wystąpieniu progresji choroby;
- W badaniu MCL-002 analizowane grupy nie były porównywalne klinicznie – większy odsetek pacjentów z dużą objętością guza w ramieniu LEN, co rodzi niepewność dotyczącą prawidłowości przeprowadzonej randomizacji oraz ogranicza wiarygodność wyników. Różnice zaobserwowano także w rozkładzie pacjentów między grupami z nawrotową i oporną postacią choroby.
- Do badania MCL-002 kwalifikowano pacjentów, którzy wykazali udokumentowaną progresję choroby po zastosowaniu co najmniej 1 skojarzonej chemioterapii (złożonej z środka alkilującego oraz co najmniej jednej z następujących opcji: antracyklina, cytarabina i fludarabina z lub bez rytuksymabu). Może to mieć potencjalny wpływ na skuteczność leków z grupy kontrolnej, na którą składały się monochemioterapie.

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp: 18.06.2019)

³ search.health.gov.au/s/ (dostęp: 15.06.2019)

➤ **Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration**

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu MCL-002 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badania MCL-002 na podstawie Cochrane Handbook według AKL wnioskodawcy

Domena	Ryzyko błędu systematycznego
Proces randomizacji	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niskie
Zaślepienie pacjentów i personelu	wysokie
Zaślepienie oceny wyników	niskie
Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie
Inne	niskie

Dodatkowo badanie MCL-002 zostało ocenione przez wnioskodawcę w skali Jadad i uzyskało 3/5 pkt.

➤ **Ocena dodatkowych badań**

Wnioskodawca wykonał także ocenę badań dotyczących skuteczności praktycznej. Badania oceniono w skali NICE: Stefoni 2018 na 6/8 pkt, Zinzani 2015 na 5/8 pkt i Wang 2017 na 6/8 pkt.

Ocenę dodatkowych badań jednoramiennych MCL-001/EMERGE oraz NHL-003 została przeprowadzona przez analityków Agencji za pomocą kwestionariusza NICE.

Tabela 17. Ocena jakości dodatkowych badań jednoramiennych według skali NICE

Pytanie	MCL-001/EMERGE (Goy 2013)	NHL-003 (Zinzani 2013)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1
SUMA	7/8	7/8

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Patrz rozdz. 4.3.1.2.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze schematami polichemioterapii, które w niniejszej analizie stanowiły technologię opcjonalną. Ponadto nie zidentyfikowano innych badań na temat efektywności klinicznej polichemioterapii stosowanych w ramach wyboru lekarza w analizowanej populacji pacjentów.
- Jak wspomniał wnioskodawca, wybór lekarza w badaniu MCL-002 nie odzwierciedla technologii opcjonalnych określonych w ramach niniejszego wniosku. W badaniu wybór lekarza stanowiło szereg leków stosowanych w monochemioterapii, zaś komparatorem dla niniejszego wniosku są schematy

polichemioterapii, określone jako aktualna praktyka w Polsce przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę.

- Populacja objęta badaniem MCL-002 była węższa niż populacja określona w proponowanym programie lekowym. Kryteria włączenia do badania wyznaczały chorych m.in. według statusu ECOG, braku kwalifikacji do intensywnej chemioterapii lub przeszczepu komórek macierzystych (patrz tab. 12). Natomiast w załączonym do wniosku programie lekowym jedynym kryterium kwalifikacji jest nawrotowa lub oporna postać choroby (szerzej w rozdz. 8 Uwagi do programu lekowego).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach wyszukiwania wnioskodawcy nie odnaleziono randomizowanych badań, które oceniałyby stosowanie polichemioterapii w ramach wyboru lekarza w analizowanej populacji chorych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją II fazy (MCL-002/SPRINT) przeprowadzone wśród pacjentów z opornością na zastosowane leczenie, lub u których doszło do wznowy od jednego do trzech razy. W badaniu tym porównywano lenalidomid z monoterapią lekiem w ramach wyboru badacza.

W badaniu MCL-002 (SPRINT) odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite oraz wystąpienie progresji choroby oceniane były zarówno przez badaczy jak i niezależną komisję, ale tylko w głównej publikacji Trneny 2016. W niniejszej analizie uwzględniono także dane z przedłużonego okresu obserwacji badania SPRINT (publikacja Arcaini 2018), jednak przedstawia ona jedynie wyniki oceniane przez badacza.

Tam gdzie było to możliwe, przedstawiono dane dostępne dla najdłuższego okresu obserwacji.

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono czcionką **bold**.

Skuteczność w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego

❖ Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu MCL-002 (SPRINT) było przeżycie wolne od progresji.

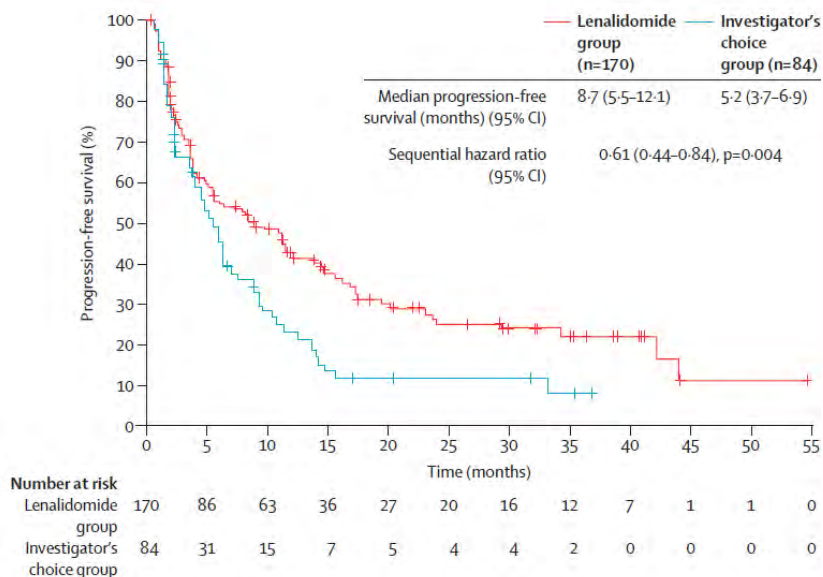
W badaniu MCL-002 (SPRINT) wykazano, że w ocenie centralnej komisji czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu był **istotnie statystycznie** dłuższy w grupie chorych stosujących LEN w porównaniu do grupy kontrolnej. W ocenie komisji mediana PFS dla ramienia LEN wyniosła 8,7 miesiący [95% CI: 5,5-12,1] w porównaniu do 5,2 miesiący [95% CI: 3,7;6,9] w grupie stosującej monoterapię lekiem z wyboru badacza. Stosowanie LEN wiązało się z mniejszym o 39% ryzykiem progresji choroby lub zgonu w stosunku do grupy „wybór lekarza”: **HR=0,61; 95% CI: 0,44;0,84, p=0,004**.

W przypadku oceny badacza, różnica w zakresie przeżycia do progresji lub zgonu nie była istotna statystycznie, a oszacowana mediana PFS dla analizowanych grup była taka sama dla mediany okresu obserwacji 15,9 miesiący (publikacja Trneny 2016) oraz dla przedłużonej fazy 41,3 mies. (publikacja Arcaini 2018) i wynosiła 8,6 miesiący w ramieniu LEN oraz 5,4 mies. w ramieniu wybór lekarza. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

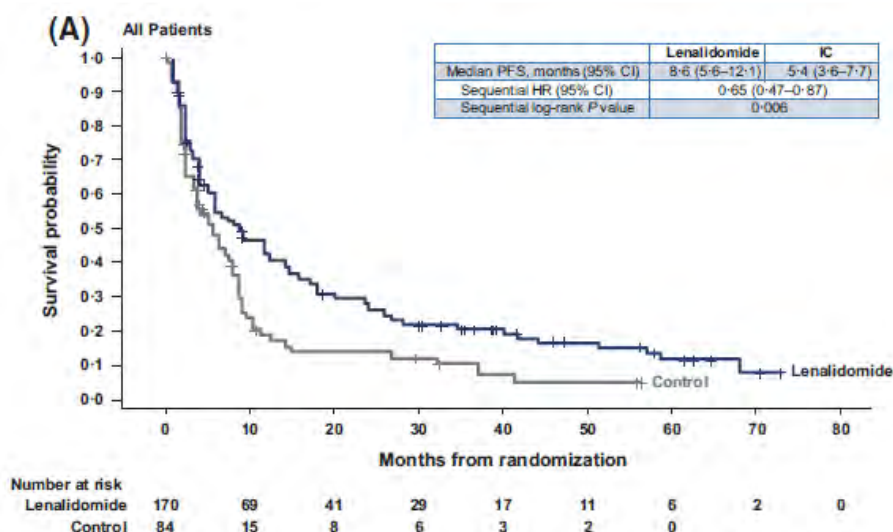
Tabela 18. Ocena PFS na podstawie badania MCL-002 (SPRINT)

Okres obserwacji, mediana	LEN, N=170 Mediana [95% CI]	Wybór lekarza, N=84 Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Ocena badacza				
41,3 mies.*	8,6 [5,6-12,1]	5,4 [3,6-7,7]	0,65 [0,47, 0,84]	0,006
Ocena niezależnej komisji				
15,9 mies.	8,7 [5,5-12,1]	5,2 [3,7-6,9]	0,61 [0,44, 0,84]	0,004

LEN – lenalidomid; * publikacja Arcaini 2018



Rysunek 1. Przeżycie wolne od progresji oceniane przez niezależną komisję – mediana okresu obserwacji 15,9 mies. (Trneny 2016)



Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji oceniane przez badacza – faza przedłużona, mediana okresu obserwacji 41,3 mies. (Arcaini 2018)

Pozostałe punkty końcowe

❖ **Przeżycie całkowite (OS)**

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego między grupą leczoną LEN, a grupą stosującą leki z wyboru badacza. Dla okresu obserwacji 41,3 miesięcy mediana OS wynosiła 27,7 miesięcy (22,6; 35,2) w ramieniu LEN oraz 21,1 miesięcy (16,0; 31,6) w grupie „wybór lekarza”.

Badanie MCL-002 nie miało odpowiedniej mocy statystycznej do wykazania różnic w zakresie przeżycia całkowitego między analizowanymi grupami.

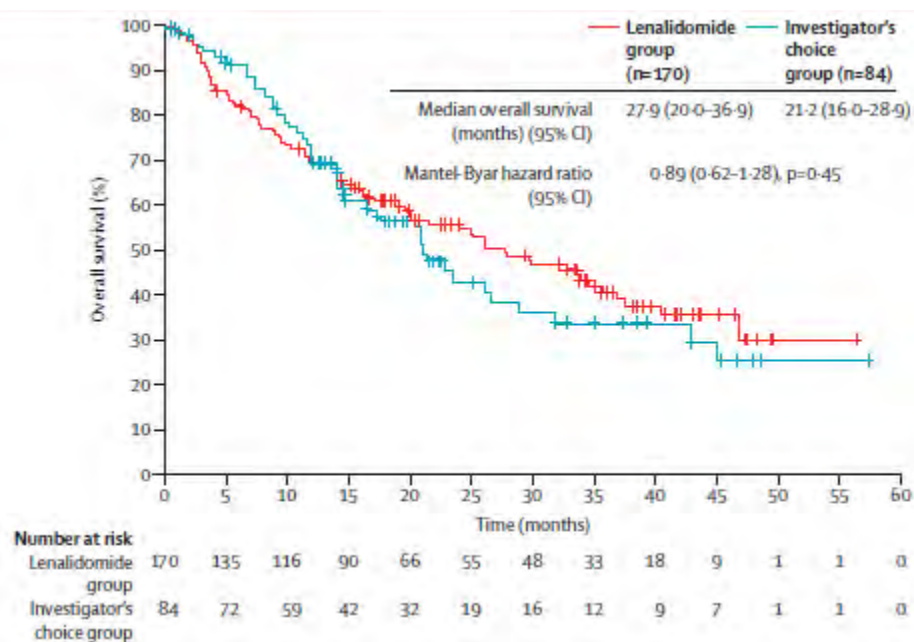
Przy interpretacji wyniku należy mieć także na uwadze możliwość rozpoczęcia leczenia lenalidomidem w momencie wystąpienia progresji choroby u pacjentów z grupy kontrolnej (*cross over*). Zgodnie z publikacją Trneny 2016, w badaniu MCL-002 39/84 chorych (46%) z ramienia „wybór lekarza” w wyniku progresji zmieniło leczenie na LEN. Mediana czasu od randomizacji do zamiany leczenia wynosiła 2,9 miesiąca [IQR 1,9-4,7].

Autorzy publikacji Trneny 2016 w ramach oceny OS zastosowali metodę Mantel-Byar dla korekty efektu przejścia pacjentów z grupy kontrolnej na lenalidomid.

Tabela 19. Ocena OS na podstawie badania MCL-002 (SPRINT)

Okres obserwacji, mediana	LEN, N=170 Mediana [95% CI]	Wybór lekarza, N=84 Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Ocena badacza				
41,3 mies.*	27,7 [22,6;35,2]	21,1 [16,0;31,6]	0,86 [0,62;1,18]	0,163
Ocena niezależnej komisji				
15,9 mies.	27,9 [20,0;36,9]	21,2 [16,0;28,9]	0,89 [0,62;1,28]	0,45

LEN – lenalidomid; * publikacja Arcaini 2018



Rysunek 3. Przeżycie całkowite oceniane przez niezależną komisję (Trneny 2016)

Analiza OS oraz wczesnych zgonów na podstawie raportu EPAR⁴

Zgodnie z wyjściową charakterystyką pacjentów biorących udział w badaniu MCL-002/SPRINT, większy odsetek chorych z dużą wielkością guza był obecny w grupie lenalidomidu niż w grupie kontrolnej (47,6% [81/170] vs 33,3% [28/84]).

W populacji ITT odnotowano wyższy odsetek zgonów w ciągu pierwszych 20 tygodni w grupie LEN 22/170 (13%) w porównaniu do grupy kontrolnej 6/84 (7%). Obecność dużej objętości guza związana była z większym ryzykiem wczesnego zgonu: 16/81 (20%) wczesnych zgonów (ang. early deaths) w ramieniu LEN i 2/28 (7%) w ramieniu kontrolnym. Dla 52 tygodni wartości te wynosiły 32/84 (39,5%) oraz 6/28 (21%).

Analiza przeżycia całkowitego OS wykazała, iż w podgrupie chorych z małą objętością guza stosowanie LEN wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu HR=0,71 (95%CI: 0,42; 1,19, p=0,196). Natomiast w podgrupie z dużą objętością guza leczenie LEN związane było ze wzrostem ryzyka zgonu HR=1,17 (95%CI: 0,66; 2,08, p=0,583). Wyniki te nie były istotne statystycznie. Jak podkreślono w dokumencie EPAR, wyniki te należy interpretować z ostrożnością ze względu na mniejszą liczbę pacjentów z dużą wielkością guza w ramieniu kontrolnym (n=28) względem grupy badanej LEN (n=81).

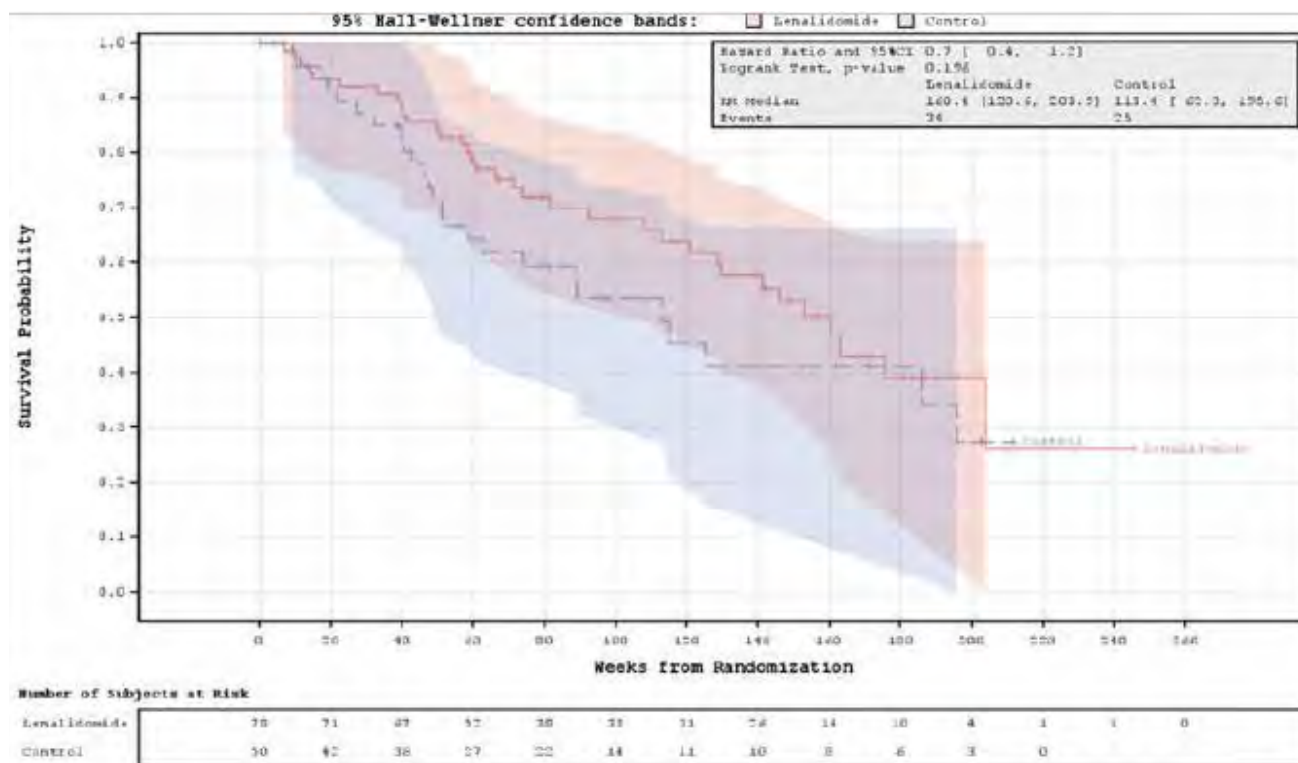
Przedstawiona dla Europejskiej Agencji Leków wieloczynnikowa analiza wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni od randomizacji) w obu ramionach badania (n=28) wykazała, że potencjalnym czynnikiem prognostycznym dla wczesnego zgonu może być duża wielkość guza, a nie zastosowane leczenie (OR=0,262, p=0,007).

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp: 18.06.2019)

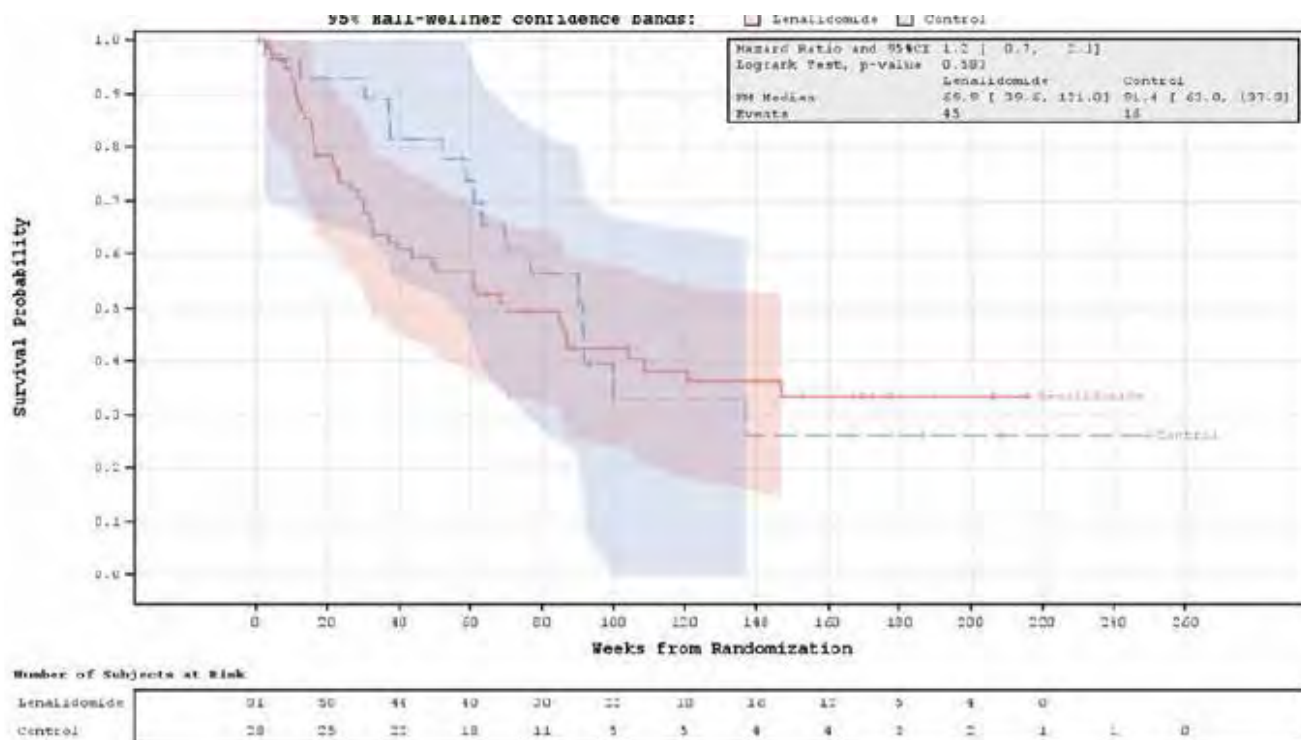
Jednakże, ze względu na małą liczbę pacjentów, szczególnie po podzieleniu na podgrupy do analizy post-hoc, wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością. Ponadto jak stanowi EPAR, wieloczynnikowa analiza progresji choroby wykazała, iż duża objętość guza związana była z wyższym ryzykiem progresji w ciągu 20 tygodni (ale nie powyżej 20 tygodni), podczas gdy stosowanie LEN wiązało się z niższym ryzykiem progresji choroby w obu podgrupach (duża vs mała wielkość guza).

Chociaż, ze względu na obecność potencjalnych czynników zakłócających w badaniu MCL-002 i małą liczbę osób w analizowanych podgrupach w badaniu MCL-002, jednoznaczny związek pomiędzy leczeniem a wczesnymi zgonami nie został ustalony, to nie zaleca się stosowania lenalidomidu u chorych z dużą objętością guza, jeśli dostępne są alternatywne opcje leczenia.

Poniżej zaprezentowano krzywe OS Kaplana-Meiera odpowiednio dla subpopulacji z małą oraz dużą objętością nowotworu.



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego OS w subpopulacji chorych z małą objętością guza (ang. low tumour burden) na podstawie badania MCL-002 – data odcięcia 7 marca 2014. Źródło: raport EPAR



Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego OS w subpopulacji chorych z dużą objętością guza (ang. high tumour burden) na podstawie badania MCL-002 – data odcięcia 7 marca 2014. Źródło: raport EPAR

❖ **Odpowiedź na leczenie**

W grupie leczonej LEN, odsetek ogólnej odpowiedzi ORR wyniósł 23% w porównaniu do 7% w grupie wybór lekarza; różnica ta była istotna statystycznie: dla 41,3 miesięcy obserwacji **OR=3,87 (1,57; 9,56), p=0,003** (ocena badacza).

Odsetek osób, które uzyskały odpowiedź częściową w grupie LEN wyniósł 35% wobec 11% w grupie osób leczonych monochemioterapią. Szansa uzyskania odpowiedzi całkowitej była istotnie wyższa w grupie osób leczonych LEN w porównaniu do leków z wyboru lekarza: **OR=4,55 (95% CI 2,13; 9,72), p<0,0001** (ocena komisji).

Natomiast odsetek chorych uzyskujących stabilną chorobę był znamienne statystycznie niższy w grupie badanej (29%) w porównaniu do grupy kontrolnej (52%), co przełożyło się na mniejszą szansę osiągnięcia stabilnej choroby wśród leczonych LEN względem wyboru lekarza: **OR=0,38 (0,22; 0,65), p=0,0004** (ocena komisji).

Odsetki pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie oraz odsetek chorych, u których wystąpiła progresja choroby wskazują na przewagę LEN, jednak obserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie badania MCL-002 (SPRINT)

Punkt końcowy	Ocena	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		OR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	NNT ^a
			LEN, N=170	Wybór lekarza, N=84			
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n (%)	Badacz	41,3 mies.*	39 (23%)	6 (7%)	3,87 [1,57; 9,56] p=0,003	0,16 [0,07;0,24] p=0,0002	7 [5; 14]
	Niezależna komisja	15,9 mies.	68 (40%)	9 (11%)	5,56 [2,61;11,84], p<0,00001	0,29 [0,19;0,39] p<0,0004	4 [3; 6]
Całkowita odpowiedź (CR) i całkowita niepotwierdzona	Badacz	15,9 mies.	19 (11%)	7 (8%)	1,38 [0,56; 3,44] p=0,48	0,03 [-0,05; 0,10] p=0,46	-

Punkt końcowy	Ocena	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		OR [95% CI] ^{&}	RD [95% CI] ^{&}	NNT ^{&}
			LEN, N=170	Wybór lekarza, N=84			
odpowiedź (CRu), n (%)	Niezależna komisja	15,9 mies.	8 (5%)	0	8,84 [0,50; 155,02] p=0,14	0,05 [0,01; 0,08] p=0,01	22 [12;94]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR), n (%)	Badacz	15,9 mies.	59 (35%)	12 (14%)	3,19 [1,60; 6,34]; p=0,001	0,20 [0,10; 0,31]; p<0,00001	5 [4;10]
	Niezależna komisja	15,9 mies.	60 (35%)	9 (11%)	4,55 [2,13; 9,72] p<0,00001	0,25 [0,15; 0,34]; p<0,00001	5 [3;7]
Stabilna choroba (SD), n (%)	Badacz	15,9 mies.	41 (24%)	36 (43%)	0,42 [0,24; 0,74]; p=0,003	-0,19 [-0,31; -0,06]; p=0,003	6 [4; 6]
	Niezależna komisja	15,9 mies.	50 (29%)	44 (52%)	0,38 [0,22; 0,65]; p=0,0004	-0,23 [-0,36; -0,10]; p=0,0004	5 [3;10]
Progresja choroby (PD), n (%)	Badacz	15,9 mies.	37 (22%)	27 (32%)	0,59 [0,33; 1,05]; p=0,07	-0,10 [-0,22; 0,01]; p=0,08	-
	Niezależna komisja	15,9 mies.	34 (20%)	26 (31%)	0,56 [0,31; 1,01]; p=0,05	-0,11 [-0,23; 0,01]; p=0,06	-

* publikacja Arcaini 2018 ; [&] obliczenia wnioskodawcy

❖ Czas do wystąpienia zdarzenia

Wykazano, że stosowanie LEN wiązało się z: krótszym czasem do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (mediana 4,3 miesiąca vs ne), dłuższym czasem trwania odpowiedzi (mediana 16,1 vs 10,4) oraz dłuższym czasem do wystąpienia progresji choroby w porównaniu do grupy stosującej leki w ramach wyboru lekarza (mediana 9,1 vs 5,7), ale **brak jest danych odnośnie istotności statystycznej różnic.**

Tabela 21. Wyniki dotyczące wybranych punktów końcowych typu czas do zdarzenia na podstawie badania MCL-002 (Trneny 2016)

Punkt końcowy	Ocena	Okres obserwacji [mies.]	Interwencja		HR [95% CI]
			LEN, N=170	Wybór lekarza, N=84	
Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi (TTFR), mediana [95% CI], mies.	Badacz	15,9 mies.	5,5 [3,9; 5,9]	9,2 [5,9; nie osiągnięto]	-
	Niezależna komisja	15,9 mies.	4,3 [3,9;11,5]	Nie osiągnięto	-
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI], mies.	Badacz	15,9 mies.	16,2 [10,6;22,6]	12,7 [6,5; nie osiągnięto]	-
	Niezależna komisja	15,9 mies.	16,1 [9,5;20,0]	10,4 [8,4;18,6]	Bd.
Czas do wystąpienia progresji (TTP), mediana [95% CI], mies.	Badacz	15,9 mies.	9,1 [5,8;14,1]	5,7 [3,7;8,5]	Bd.
	Niezależna komisja	15,9 mies.	9,1 [5,6;12,2]	5,7 [3,7;6,9]	Bd.

❖ Zmiana objętości nowotworu

W grupie stosujących LEN zaobserwowano istotny statystycznie mniejszy wzrost wielkości nowotworu w porównaniu z grupą kontrolną (MD=-48,5% [95%CI: -78,88;-18,12, p=0,002).

Tabela 22. Zmiana wielkości guza na podstawie badania MCL-002 (SPRINT – Trneny 2016)

Maksymalna zmiana wielkości nowotworu (%)	Interwencja		MD [95% CI] ^{&}	Wartość p ^{&}
	LEN, N=135	Wybór lekarza, N=71		
Średnia (SD)	2,4 (64,6)	50,9 (121,9)	-48,5 [-78,8; -18,12]	0,002

[&] obliczenia wnioskodawcy

❖ Jakość życia

Jakość życia w badaniu MCL-002 (SPRINT) oceniono wykorzystując kwestionariusz EORTC QLQ C30.

Według publikacji Trnety 2016, stosowanie LEN wiązało się z uzyskaniem $\geq 10\%$ poprawy u istotnie statystycznie większego odsetka badanych w następujących domenach istotnie statystycznie różnice związane z uzyskaniem istotnej klinicznie poprawy ($\geq 10\%$ punktów) uzyskano w następujących domenach:

- funkcje fizyczne: 24% w grupie LEN vs 8% w grupie „wybór lekarza”, $p=0,003$
- ból: 29% w grupie LEN vs 18% w grupie „wybór lekarza” $p=0,047$.

Dodatkowo wnioskodawca w ramach własnych obliczeń uzyskał znamienne statystycznie różnicę w zakresie domeny „problemy finansowe”, jednak wyłącznie dla miary bezwzględnej różnica ryzyka (RD=0,09, 95%CI: 0,01;0,18], $p=0,03$). Zgodnie z publikacją Trnety 2016 wartość p dla różnicy w tej domenie wynosiła 0,056.

Wyniki dotyczące poszczególnych domen znajdują się w rozdziale 5.1.5 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu MCL-002 zdarzenia niepożądane ogółem występowały znamienne statystycznie częściej wśród chorych stosujących LEN (84%) w porównaniu do ramienia „wybór lekarza” (60%) (**OR=3,42 [1,87; 6,25]; $p<0,0001$**).

Analiza poszczególnych zdarzeń wykazała istotnie statystyczną większą częstość występowania zmęczenia (**OR=4,86 [1,66; 14,24] $p=0,004$**), zaparcie (**OR=3,14 [1,17; 8,47] $p=0,02$**) oraz zapalenia nosogardła (**OR=2,75 [1,01; 7,46] $p=0,047$**) w grupie LEN względem grupy „wybór lekarza”. Wszystkie te zdarzenia były 1-2 stopnia.

Dla zdarzeń o stopniu równym lub wyższym 3 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia w grupie LEN należały: neutropenia (44%), trombocytopenia (18%), leukopenia (8%) oraz anemia (8%).

Reakcje typu „tumour flare” (TFR, ang. *tumour flare reactions*) wystąpiły u 10% (16/167) pacjentów z grupy LEN (3 (2%) z nich ≥ 3 stopnia), w tym jedna skutkowałą przerwaniem leczenia. Wszystkie te reakcje miały miejsce w 1. cyklu leczenia (za wyjątkiem jednej na początku 2. cyklu). Nie odnotowano TFR w grupie kontrolnej. Zespół rozpadu guza (TLS, ang. *Tumour Lysis Syndrome*) raportowano u 1 pacjenta w każdej grupie.

Drugi pierwotny nowotwór (ang. *second primary malignancy*) wystąpił u 10 (6%) chorych z grupy LEN i u 5 (6%) badanych z grupy „wybór lekarza”. Wśród nich hematologiczne nowotwory i guzy łitte odnotowano u 6 (4%) z grupy LEN (4 guzy łitte, 1 zespół mielodysplastyczny 1 ostra białaczka limfocytowa) oraz u 4 (5%) z grupy kontrolnej (3 guzy łitte, 1 DLBCL).

Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania MCL-002 (SPRINT – Trnety 2016)

Zdarzenie niepożądane	Interwencja		OR [95% CI] ^{&}	RD [95% CI] ^{&}	NNH ^{&}	
	LEN, N=167	Wybór lekarza, N=83				
Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	140 (84%)	50 (60%)	3,42 [1,87; 6,25]; $p<0,0001$	0,24 [0,12; 0,36]; $p=0,0001$	4 [2; 8]	
Zdarzenia hematologiczne						
Anemia	1-2 stopnia	24 (20%)	13 (16%)	1,38 [0,68; 2,78]	0,05 [-0,05; 0,15]	-
	3-4 stopnia	14 (8%)	6 (7%)	1,17 [0,43; 3,18]	0,01 [-0,06; 0,08]	-
Trombocytopenia	1-2 stopnia	31 (19%)	10 (12%)	1,66 [0,77; 3,58]	0,07 [-0,03; 0,16]	-
	3-4 stopnia	30 (18%)	23 (28%)	0,57 [0,31; 1,06]	-0,10 [-0,21; 0,02]	-
Leukopenia	1-2 stopnia	15 (9%)	9 (11%)	0,81 [0,34; 1,94]	-0,02 [-0,10; 0,06]	-

Zdarzenie niepożądane		Interwencja		OR [95% CI] ^{&}	RD [95% CI] ^{&}	NNH ^{&}
		LEN, N=167	Wybór lekarza, N=83			
	3-4 stopnia	13 (8%)	9 (11%)	0,69 [0,28; 1,70]	-0,03 [-0,11; 0,05]	-
Neutropenia	1-2 stopnia	12 (7%)	1 (1%)	6,35 [0,81; 49,68]	0,06 [0,01; 0,11] p=0,01	16 [9; 70]
	3-4 stopnia	73 (44%)	28 (34%)	1,53 [0,88; 2,64]	0,10 [-0,03; 0,23]	-
Gorączka neutropeniczna	1-2 stopnia	0	0	ne	0,00 [-0,02; 0,02]	-
	3-4 stopnia	10 (6%)	2 (2%)	2,58 [0,55; 12,05]	0,04 [-0,01; 0,08]	-
Zdarzenia niehematologiczne						
Zmęczenie	1-2 stopnia	33 (20%)	4 (5%)	4,86 [1,66; 14,24] p=0,004	0,15 [0,07; 0,23] p=0,0001	6 [4; 13]
	3-4 stopnia	2 (1%)	0	2,52 [0,12; 53,15]	0,01 [-0,01; 0,04]	-
Biegunka	1-2 stopnia	32 (19%)	8 (10%)	2,22 [0,97; 5,07]	0,10 [0,01; 0,18] p=0,03	10 [5; 123]
	3-4 stopnia	6 (4%)	0	6,72 [0,37; 120,76]	0,04 [0,00; 0,07] p=0,04	27 [14; 408]
Zaparcia	1-2 stopnia	28 (17%)	5 (6%)	3,14 [1,17; 8,47] p=0,02	0,11 [0,03; 0,18] p=0,006	9 [5; 32]
	3-4 stopnia	1 (0,6%)	0	1,50 [0,06; 37,33]	0,01 [-0,02; 0,03]	-
Zapalenie nosogardła	1-2 stopnia	25 (16%)	5 (6%)	2,75 [1,01; 7,46] p=0,047	0,09 [0,01; 0,16] p=0,02	11 [6; 66]
	3-4 stopnia	0	0	ne	0,00 [-0,02; 0,02]	-
Astenia	1-2 stopnia	24 (14%)	11 (13%)	1,10 [0,51; 2,37]	0,01 [-0,08; 0,10]	-
	3-4 stopnia	2 (1%)	0	2,52 [0,12; 53,15]	0,01 [-0,01; 0,04]	-
Ostra gorączka (pyreksja)	1-2 stopnia	24 (14%)	9 (11%)	1,38 [0,61; 3,12]	0,04 [-0,05; 0,12]	-
	3-4 stopnia	4 (2%)	1 (1%)	2,01 [0,22; 18,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1-2 stopnia	19 (11%)	4 (5%)	2,54 [0,83; 7,71]	0,07 [-0,00; 0,13]	-
	3-4 stopnia	1 (0,6%)	1 (1%)	0,49 [0,03; 8,00]	-0,01 [-0,03; 0,02]	-
Kaszel	1-2 stopnia	19 (11%)	3 (4%)	3,42 [0,98; 11,92]	0,08 [0,01; 0,14] p=0,02	12 [7; 67]
	3-4 stopnia	0	1 (1%)	0,16 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,04; 0,02]	-
Zmniejszony apetyt	1-2 stopnia	18 (11%)	3 (4%)	3,22 [0,92; 11,27]	0,07 [0,01; 0,13] p=0,02	13 [7; 102]
	3-4 stopnia	1 (0,6%)	0	1,50 [0,06; 37,33]	0,01 [-0,02; 0,03]	-
Nudności	1-2 stopnia	18 (11%)	12 (14%)	0,71 [0,33; 1,56]	-0,04 [-0,13; 0,05]	-
	3-4 stopnia	0	0	ne	0,00 [-0,02; 0,02]	-

Zdarzenie niepożądane		Interwencja		OR [95% CI] ^{&}	RD [95% CI] ^{&}	NNH ^{&}
		LEN, N=167	Wybór lekarza, N=83			
Wysypka	1-2 stopnia	18 (11%)	3 (4%)	3,22 [0,92; 11,27]	0,07 [0,01; 0,13] p=0,02	13 [7; 102]
	3-4 stopnia	0	0	ne	ne	-
Obrzęki obwodowe	1-2 stopnia	16 (10%)	9 (11%)	0,87 [0,37; 2,06]	-0,01 [-0,09; 0,07]	-
	3-4 stopnia	1 (0,6%)	0	ne	ne	-
Wymioty	1-2 stopnia	10 (6%)	9 (11%)	0,52 [0,20; 1,34]	-0,05 [-0,12; 0,03]	-
	3-4 stopnia	0	0	ne	ne	-
Zapalenie płuc	1-2 stopnia	5 (3%)	2 (2%)	1,25 [0,24; 6,58]	0,01 [-0,04; 0,05]	-
	3-4 stopnia	6 (4%)	2 (2%)	0,74 [0,20; 2,68]	-1,23 [-6,63; 4,18]	-

ne – nie oszacowano; [&] obliczenia wnioskodawcy

Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportu EPAR

W celu uzupełnienia danych odnośnie bezpieczeństwa z badania MCL-002 (SPRINT) analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić informacje na temat zgonów w badaniu MCL-002, które zawarto w raporcie EPAR 2016⁵.

W badaniu MCL-002 odnotowano zgon u 60% pacjentów z ramienia LEN oraz u 64% z grupy „wybór lekarza”, przy czym większość zgonów nastąpiła w trakcie fazy „follow-up” (dla daty odcięcia 07.03.2015). Wśród badanych z grupy „wybór lekarza”, którzy zmienili terapię na lenalidomid zmarło 29 osób, w tym 2 chorych w trakcie leczenia *crossover*, a 27 pacjentów po zakończeniu leczenia *crossover*.

W szczególności odnotowano znaczący, ogólny wzrost liczby wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni). U pacjentów z dużym rozmiarem guza w chwili rozpoczęcia leczenia występuje zwiększone ryzyko wczesnego zgonu; odnotowano 16/81 (20%) wczesnych zgonów w grupie otrzymującej lenalidomid i 2/28 (7%) wczesnych zgonów w grupie kontrolnej. Dla okresu 52 tygodni wartości te wynosiły odpowiednio 32/81 (40%) oraz 6/28 (21%).

Zgodnie z informacjami zawartymi w raporcie EPAR, wieloczynnikowa analiza wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni od randomizacji) w obu ramionach badania (n=28) wykazała, że to duża wielkość guza, a nie zastosowane leczenie wydaje się być istotnym czynnikiem prognostycznym dla wczesnego zgonu. Jednakże, ze względu na małą liczbę pacjentów, szczególnie po podzieleniu na podgrupy do analizy post-hoc, wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością. **Chociaż, ze względu na obecność potencjalnych czynników zakłócających i małą liczbę osób w analizowanych podgrupach w badaniu MCL-002, jednoznaczny związek pomiędzy leczeniem a wczesnymi zgonami nie został ustalony, nie zaleca się stosowania lenalidomidu u chorych z dużą objętością guza jeśli dostępne są alternatywne opcje leczenia.**

W poniższej tabeli zebrano szczegółowe dane dotyczące zgonów wśród pacjentów z badania MCL-002 w oparciu o wspomniany wyżej raport EPAR.

Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa na podstawie MCL-002 (SPRINT) – raport EPAR

Parametr	Interwencja	
	LEN, N=167	Wybór lekarza, N=83
Zgony, n (%)[*]		
Ogólna liczba zgonów	100 (59,9)	53 (63,9)
Zgony w trakcie leczenia ^c	15 (9,0)	2 (2,4)
Zgony w trakcie follow-up ^e	85 (50,9)	51 (61,4)

⁵ Assessment Report: Revlimid Procedure No. EMEA/H/C/000717/III/0079 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp 10.06.2019)

Parametr	Interwencja	
	LEN, N=167	Wybór lekarza, N=83
Zgony w trakcie zmiany leczenia (ang. during crossover) ^f	-	2 (2,4)
Zgony po zmianie leczenia (ang. post crossover) ^g	-	27 (32,5)

*data odcięcia 07.03.2015; ^c każdy zgon, który nastąpił w trakcie leczenia oraz w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki; ^e Zgon, który wystąpił po podaniu ostatniej dawki +30 dni (włącznie z badanymi, którzy zmienili leczenia na LEN – crossover); ^f Zgon między pierwszą a ostatnią dawką leku w ramach crossover + 30 dni; ^g Zgon po podaniu ostatniej dawki leku w ramach crossover + 30 dni.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

➤ **Badanie MCL-001/EMERGE** (publikacja Goy 2013)

Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii z zastosowaniem lenalidomidu w populacji pacjentów z MCL, u których wystąpił nawrót choroby po/oporność na leczenie bortezomibem.

Metodyka: Badanie II fazy, wieloośrodkowe (45 ośrodków), otwarte, jednoramienne.

Kluczowe kryteria kwalifikacji: wiek ≥ 18 lat, stan kliniczny wg ECOG 0-2, mierzalna wielkość guza ≥ 2 cm w obrazie CT, liczba neutrofilii $\geq 1\ 500/\mu\text{L}$, liczba płytek krwi $\geq 60\ 000/\mu\text{L}$. Ponadto wymagane była, by chorzy otrzymywali uprzednio terapię z zastosowaniem antracykliny lub mitoksantronu, cyklofosfamidu lub rytuksymabu i mieli udokumentowany nawrót, oporność bądź progresję choroby po leczeniu bortezomibem (w monoterapii lub w skojarzeniu).

Wyniki: Do badania włączono 134 pacjentów. Prawie wszyscy badani (93%) byli w stadium III-IV, 57% osób miało dużą objętość guza (ang. high tumor burden). Ponad połowa (53%) chorych otrzymała co najmniej 4 wcześniejsze terapie. W ramach uprzedniego leczenia, 96% pacjentów stosowało winkrystynę, 92% glikokortykosteroidy, 44% cytarabinę, 40% etopozyd, 25% bendamustynę oraz 25% związki platyny. Wśród analizowanej populacji, u 60% wystąpiła oporność na bortezomib.

Skuteczność:

W badaniu MCL-001/EMERGE mediana przeżycia wolnego od progresji PFS wynosiła 4,0 mies. [3,6-5,6], zaś mediana przeżycia całkowitego OS 19,0 mies. [12,5-23,9]. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 5,4 mies. [3,7-7,5]. 28% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie, z czego większość stanowiła odpowiedź częściowa (20%).

Bezpieczeństwo:

Niemal wszyscy pacjenci (99%) doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, z czego 66% stanowiły zdarzenie ≥ 3 stopnia. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia należały: neutropenia (43%), trombocytopenia (27%) i anemia (11%). 18 (13%) badanych zmarło w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki LEN, w tym 14 w wyniku progresji choroby. Do innych przyczyn zgonów należały: potencjalna toksyczność związana z leczeniem oraz nieznaną przyczyną.

➤ **Badanie NHL-003** (publikacja Zinzani 2013)

Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii z zastosowaniem lenalidomidu w populacji pacjentów z agresywną, nawrotową lub oporną postacią chłoniaka nieziarniczego (r/r NHL). W publikacji Zinzani 2013 analizowano subpopulację z MCL.

Metodyka: Badanie II fazy, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne.

Kluczowe kryteria kwalifikacji: wiek ≥ 18 lat, stan kliniczny wg ECOG 0-2, mierzalna wielkość guza ≥ 2 cm w obrazie CT, liczba neutrofilii $\geq 1\ 500/\mu\text{L}$, liczba płytek krwi $\geq 60\ 000/\mu\text{L}$, oczekiwana długość życia ≥ 90 dni. Nawrót po lub oporność na co najmniej 1 wcześniejszą chemioterapię.

Wyniki: Do analizy włączono 57 chorych z r/r MCL. Większość pacjentów (68%) była w IV stadium choroby. Mediana liczby uprzednich terapii wynosiła 3 (1-13). W ramach uprzedniego leczenia, 97% pacjentów stosowało leczenie oparte o rytuksymab, 35% cytarabinę w monoterapii lub w skojarzeniu oraz 32% terapię złożoną z bortezomibu.

Skuteczność:

W subpopulacji z MCL badania NHL-003 mediana PFS wynosiła 8,8 mies. [5,5-23,0]. 35% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie, z czego większość stanowiła odpowiedź częściowa (23%).

Bezpieczeństwo:

U większości chorych 51/57 (90%) wystąpiły zdarzenia niepożądane, z czego 58% stanowiły zdarzenia ≥ 3 stopnia, 23% były ciężkimi zdarzeniami. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia należały: neutropenia (46%), trombocytopenia (30%) i anemia (12%). 7 (12%) badanych zmarło w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki LEN, w tym 5 w wyniku progresji choroby.

Szczegółowe wyniki badania MCL-001 oraz NHL-003 prezentuje poniższa tabela.

Tabela 25. Skuteczność LEN na podstawie badania MCL-001/EMERGE (Goy 2013) oraz NHL-003 (Zinzani 2013)

Parametr	MCL-001/EMERGE LEN, N=134	NHL-003* LEN, N=57
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), n (%)	37 (28%)	20 (35%)
Całkowita odpowiedź (CR) i całkowita niepotwierdzona odpowiedź (CRu), n (%)	10 (7,5%)	7 (12%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR), n (%)	27 (20%)	13 (23%)
Stabilna choroba (SD), n (%)	39 (29%)	25 (44%)
Progresja choroby (PD), n (%)	35 (26%)	12 (21%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI]	16,6 [7,7-26,7]	16,3 [7,1-NR]
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR), mediana [95% CI]	2,2 [1,7,-13,1]	1,9 [1,6-24,2]^
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [95% CI] (mies.)	4,0 [3,6-5,6]	8,8 [5,5-23,0]
Czas do wystąpienia progresji (TTP), mediana [95% CI] (mies.)	5,4 [3,7-7,5]	8,8 [5,5-23,0]
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (mies.)	19,0 [12,5-23,9]	-

* ocena centralnej komisji; ^czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi TTR (CR lub CRu lub PR); NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

Informacje na temat skuteczności praktycznej

W ramach analizy efektywności praktycznej lenalidomidu w analizowanej populacji chorych, wnioskodawca przedstawił wyniki 3 badań:

- **Stefoni 2018** – wieloośrodkowe (24 ośrodki we Włoszech), retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem było zebranie danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu. Do badania włączano chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy otrzymali terapię lenalidomidem między 2011 r. a 2013 r. Do analizy zakwalifikowano 70 pacjentów, z czego 52 osoby stosowały LEN w monoterapii, zaś 18 chorych otrzymywało LEN w skojarzeniu. W niniejszej analizie ze względu na charakter wnioskowanej technologii przedstawiono wyniki wyłącznie dla monoterapii LEN.
- **Zinzani 2015** – wieloośrodkowe (42 ośrodki we Włoszech), retrospektywne badanie obserwacyjne. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii lenalidomidem stosowanego jako off-label w ramach programu NPP (ang. Named Patient Program) od kwietnia 2008 r. do listopada 2010 r. Do badania włączano pacjentów z różnymi typami chłoniaka nieziarniczego (non-Hodgkin lymphoma), intensywnie leczonych wcześniej, w tym z chłoniakiem grudkowym (FL), chłoniakiem rozlanym z dużych komórek (DLBCL), chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), chłoniakiem z komórek T lub innymi typami. Do analizy włączono 64 pacjentów leczonych monoterapią LEN, z czego 51,6% stanowili chorzy z MCL. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla subpopulacji MCL.
- **Wang 2017 (MCL-004)** – retrospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe (11 ośrodków w USA i Wielkiej Brytanii). Celem badania była ocena efektywności klinicznej lenalidomidu w monoterapii lub w skojarzeniu. Badaną populację stanowili pacjenci z MCL, u których wystąpił nawrót/progresja po zastosowaniu ibrutynibu lub oporność albo nietolerancja na ibrutynib. Do analizy włączono 58 chorych, z czego jedynie 13 pacjentów (22%) stosowało LEN w monoterapii. W niniejszej analizie zaprezentowano wyniki tylko dla tej subpopulacji.

Tabela 26. Analiza efektywności praktycznej

Punkt końcowy	Stefoni 2018, n=52	Zinzani 2015, n=33	Wang 2017 (MCL-004), n=13
Ogólna odpowiedź (ORR), n (%)	19 (36,5)	15 (45,4)	2 (15)
Całkowita odpowiedź (CR), n (%)	14 (26,9)	4 (12,1)^	0 (0)
Częściowa odpowiedź (PR), n (%)	5 (9,6)	9 (27,3)	2 (15)
Czas trwania odpowiedzi (DoR), mediana [mies.]	17,8	8,8	3
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana [mies.]	12,1	13,9	8 (62)
Przeżycie całkowite (OS), mediana [mies.]	31,4	-	-
Bezpieczeństwo*	42/70 (60%) badanych doświadczyło zdarzeń niepożądanych, w tym 9 (12,8%) były poważnymi zdarzeniami niepożądanymi. Do najczęściej raportowanych AE należały: neutropenia (n=25), trombocytopenia (n=6) oraz toksyczność żołądkowo-jelitowa (n=4). Wśród poważnych zdarzeń niepożądanych odnotowano: 1 rak płuca, 1 zespół mielodysplastyczny, 2 zawały mięśnia sercowego, 1 infekcję i 4 przypadki toksyczności żołądkowo-jelitowej.	Zdarzenia niepożądane odnotowano u 85,3% chorych, z czego poważne AE stanowiły 46,9%, a poważne działania niepożądane związane z leczeniem 10,9%.	Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniało w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiło u 48/58 (83%) badanych, w tym 20 (34%) były poważne. Do najczęściej raportowanych TEAE wśród subpopulacji leczonej monoterapią LEN należały: zmęczenie (31%), ból głowy (23%), anemia (15%), nudności (15%), zawroty głowy (15%), duszność (15%), wysypka (15%), trombocytopenia (8%), neutropenia (8%), pancytopenia (8%).

* dla badanej ogólnej populacji, brak analizy dla poszczególnych podgrup (Stefoni 2018: N=70, Zinzani 2015: N= 180); ^ potwierdzona odpowiedź

W przedstawionych 3 badaniach retrospektywnych na temat efektywności praktycznej lenalidomidu mediana przeżycia wolnego od progresji PFS (w subpopulacjach najbardziej zbliżonych do wnioskowanej populacji) wynosiła od 6 do 13,9 miesięcy. Odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosił 15-45%. Przeżycie całkowite w podgrupach analizowano tylko w badaniu Stefoni 2018 i wśród grupy stosującej LEN w monoterapii mediana OS wynosiła 31,4 mies. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie, anemia, neutropenia i trombocytopenia i były to zdarzenia spójne z tymi, które obserwowano w badaniu klinicznym MCL-002 (SPRINT).

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Revlimid

Działania niepożądane

Ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka opiera się na danych pochodzących od 254 pacjentów uczestniczących w randomizowanym badaniu fazy II z grupą kontrolną, MCL-002. Ponadto, w tabeli poniżej uwzględniono działania niepożądane pochodzące z badania uzupełniającego MCL-001.

Ciężkie działania niepożądane, które w badaniu MCL-002 obserwowano z większą częstością (z różnicą co najmniej 2 punktów procentowych) w grupie otrzymującej lenalidomid, w porównaniu do grupy kontrolnej:

- neutropenia (3,6%),
- zatorowość płucna (3,6%),

- biegunka (3.6%).

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, które w badaniu MCL-002 występowały częściej w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu do grupy kontrolnej, były: neutropenia (50,9%), niedokrwistość (28,7%), biegunka (22,8%), zmęczenie (21,0%), zaparcie (17,4%), gorączka (16,8%) oraz wysypka (w tym alergiczne zapalenie skóry) (16,2%).

W badaniu MCL-002 wystąpił znaczący, ogólny wzrost liczby wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni). U pacjentów z dużym rozmiarem guza w chwili rozpoczęcia leczenia występuje zwiększone ryzyko wczesnego zgonu; odnotowano 16/81 (20%) wczesnych zgonów w grupie otrzymującej lenalidomid i 2/28 (7%) wczesnych zgonów w grupie kontrolnej. W ciągu 52 tygodni wartości te wynosiły odpowiednio 32/81 (39,5%) oraz 6/28 (21%).

W trakcie 1. cyklu leczenia przerwano u 11/81 (14%) pacjentów z dużym rozmiarem guza w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu do 1/28 (4%) pacjentów z grupy kontrolnej. Głównym powodem przerwania leczenia u pacjentów z dużym rozmiarem guza w 1. cyklu w grupie otrzymującej lenalidomid były zdarzenia niepożądane - 7/11 (64%). Duży rozmiar guza zdefiniowano jako przynajmniej jedną zmianę o średnicy ≥ 5 cm lub 3 zmiany o średnicy ≥ 3 cm.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały włączone do odpowiednich kategorii zgodnie z największą częstością występowania w głównym badaniu klinicznym.

Tabela 27. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą leczonych lenalidomidem

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)*, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie płuc* <u>Często</u> Zapalenie zatok	<u>Często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)*, zapalenie płuc*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<u>Często</u> Reakcja typu „tumour flare”	<u>Często</u> Reakcja typu „tumour flare”, rak kolczystokomórkowy skóry*, rak podstawnkomórkowy skóry*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia, neutropenia*, leukopenie*, niedokrwistość* <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna*	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia, neutropenia*, niedokrwistość* <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna*, leukopenie*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała, hipokalcemia <u>Często</u> Odwodnienie*	<u>Często</u> Odwodnienie*, hiponatremia, hipokalcemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Często</u> Bezsenna	
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> Zaburzenia smaku, ból głowy, neuropatia obwodowa	<u>Często</u> Czuciowa neuropatia obwodowa, letarg

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia serca		<u>Często</u> Zawał mięśnia sercowego (włączając ostre przypadki)*, niewydolność serca*
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> Niedociśnienie*	<u>Często</u> Zakrzepica żył głębokich*, zatorowość płucna*, niedociśnienie*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność*	<u>Często</u> Duszność*
Zaburzenie żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka*, nudności*, wymioty*, zaparcie <u>Często</u> Ból brzucha*	<u>Często</u> Biegunka*, ból brzucha*, zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki (w tym alergiczne zapalenie skóry), świąd <u>Często</u> Poty nocne, sucha skóra	<u>Często</u> Wysypki
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból pleców <u>Często</u> Ból stawów, ból kończyny, osłabienie mięśniowe*	<u>Często</u> Ból pleców, osłabienie mięśniowe*, ból stawów, ból kończyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		<u>Często</u> Niewydolność nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, astenia*, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne (włączając gorączkę*, kaszel) <u>Często</u> Dreszcze	<u>Często</u> Gorączka*, astenia*, zmęczenie*

* Zdarzenia niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych dotyczących zespołów mielodysplastycznych.

Algorytm stosowany przy chłoniaku z komórek płaszczka:

- Badanie fazy II z grupą kontrolną dotyczące chłoniaka z komórek płaszczka
 - Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, z częstością występowania $\geq 5\%$ wśród pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz przynajmniej 2% różnica w częstości występowania pomiędzy pacjentami przyjmujących lenalidomid, a pacjentami z grupy kontrolnej.
 - Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia u $\geq 1\%$ pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz przynajmniej 1% różnica w częstości występowania pomiędzy pacjentami przyjmujących lenalidomid, a pacjentami z grupy kontrolnej.
 - Wszystkie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane u $\geq 1\%$ pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz przynajmniej 1% różnica w częstości występowania pomiędzy pacjentami przyjmujących lenalidomid, a pacjentami z grupy kontrolnej.
- Badanie fazy II bez grupy kontrolnej:
 - Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.
 - Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia u co najmniej 2 pacjentów.
 - Wszystkie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane u co najmniej 2 pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu

Dodatkowo, poza działaniami niepożądanymi zgłoszonymi w kluczowych badaniach klinicznych, w poniższej tabeli opisane zostały działania zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 28. Działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych lenalidomidem

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Nieznana</u> Zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca oraz zapalenia wątroby typu B	<u>Nieznana</u> Zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca oraz zapalenia wątroby typu B
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy)	-	<u>Rzadko</u> Zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Nieznana</u> Hemofilia nabyta	-
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Nieznana</u> Odrzucenie przeszczepu narządu mięsznego	-
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Często</u> Nadczynność tarczycy	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	<u>Nieznana</u> Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych
Zaburzenie żołądka i jelit	-	<u>Nieznana</u> Zapalenie trzustki, perforacja przewodu pokarmowego (obejmuje perforacje wyrostka robaczkowego, jelita cienkiego i grubego)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby	<u>Nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	<u>Niezbyt często</u> Obrzęk naczynioruchowy <u>Rzadko</u> Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka <u>Nieznana</u> Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi

Źródło: ChPL Revlimid

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Zawał mięśnia sercowego**

U pacjentów przyjmujących lenalidomid zgłaszano zawał mięśnia sercowego, szczególnie u tych ze znanymi czynnikami ryzyka oraz w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia u pacjentów stosujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem. Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka – w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy - powinni zostać poddani dokładnej obserwacji, oraz należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia).

Neutropenia i trombocytopenia

Głównymi działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkę lenalidomidu są neutropenia i trombocytopenia. W celu kontrolowania cytopenii należy wykonywać oznaczenia morfologii krwi obejmujące liczbę krwinek białych z rozmazem, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny i hematokryt przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem,

co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia, a następnie co miesiąc. U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka badania kontrolne należy przeprowadzać co 2 tygodnie w 3. i 4. cyklu, a następnie na początku każdego cyklu. Konieczne może być zmniejszenie dawki.

W przypadku wystąpienia neutropenii, lekarz powinien rozważyć w leczeniu pacjenta zastosowanie czynników wzrostu. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania epizodów gorączki. Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny i krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania leków, mogących wywoływać krwawienie. Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania lenalidomidu z innymi produktami o działaniu mielosupresyjnym.

Stosowanie lenalidomidu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka wiąże się z częstszym występowaniem neutropenii 3. i 4. stopnia, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

Zaburzenia czynności tarczycy

Opisano przypadki niedoczynności i nadczynności tarczycy. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się optymalną kontrolę współistniejących chorób mających wpływ na czynność tarczycy. Zaleca się kontrolowanie czynności tarczycy na początku i podczas leczenia.

Neuropatia obwodowa

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu, o którym wiadomo, że może wywoływać ciężką neuropatię obwodową. Nie obserwowano zwiększonej częstości występowania neuropatii obwodowej w powiązaniu z długotrwałym stosowaniem lenalidomidu w leczeniu pacjentów z noworozpoznany szpiczakiem mnogim.

Reakcja typu „tumour flare” i zespół rozpadu guza

W związku z działaniem przeciwnowotworowym lenalidomidu mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu rozpadu guza (ang. *TLS - Tumour Lysis Syndrome*). TLS i reakcje typu „tumour flare” (ang. *TFR - Tumour Flare Reaction*) często obserwowano u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *CLL – Chronic Leucocytic Leukemia*) i niezbyt często u pacjentów z chłoniakami, którym podawano lenalidomid. Odnotowano przypadki TLS prowadzące do zgonu w trakcie stosowania lenalidomidu. Ryzyko TLS i TFR dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie lenalidomidu u tych pacjentów. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani, szczególnie w 1. cyklu lub w trakcie zwiększania dawki, i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności. Odnotowano przypadki TLS u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem, natomiast nie odnotowano takich przypadków u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym leczonych lenalidomidem.

Rozmiar guza

Chłoniak z komórek płaszczka

Lenalidomid nie jest zalecany w leczeniu pacjentów z dużym rozmiarem guza, jeśli możliwe jest zastosowanie innych schematów leczenia.

Wczesny zgon

W badaniu MCL-002 wystąpił znaczący, ogólny wzrost liczby wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni). U pacjentów z dużym rozmiarem guza w chwili rozpoczęcia leczenia występuje zwiększone ryzyko wczesnego zgonu; odnotowano 16/81 (20%) wczesnych zgonów w grupie otrzymującej lenalidomid i 2/28 (7%) wczesnych zgonów w grupie kontrolnej. W ciągu 52 tygodni wartości te wynosiły odpowiednio 32/81 (40%) oraz 6/28 (21%).

Zdarzenia niepożądane

W badaniu MCL-002, w trakcie 1. cyklu leczenie przerwano u 11/81 (14%) pacjentów z dużym rozmiarem guza w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu do 1/28 (4%) pacjentów z grupy kontrolnej. Głównym powodem przerwania leczenia u pacjentów z dużym rozmiarem guza, w 1. cyklu w grupie otrzymującej lenalidomid były zdarzenia niepożądane, w tym objawy przedmiotowe reakcji typu „tumour flare” (TFR). Duży rozmiar guza zdefiniowano jako przynajmniej jedną zmianę o średnicy ≥ 5 cm lub 3 zmiany o średnicy ≥ 3 cm.

Reakcja typu „tumour flare”

Chłoniak z komórek płaszczka

Zaleca się ściśle monitorowanie i przeprowadzenie dokładnej oceny w kierunku TFR. Pacjenci z wysokim wskaźnikiem prognostycznym dla chłoniaka z komórek płaszczka (ang. *MPI - Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) w chwili przeprowadzania rozpoznania lub masywną chorobą (przynajmniej jedna zmiana o największym wymiarze ≥ 7 cm) przed rozpoczęciem leczenia mogą znajdować się w grupie ryzyka TFR. Reakcja typu „tumour flare” może naśladować progresję choroby. U pacjentów w badaniu MCL-002 i MCL-001, u których wystąpiła TFR 1. i 2. stopnia, objawy TFR kontrolowano podawaniem kortykosteroidów, niesteroidowych leków

przeciwzapalnych (NLPZ) i (lub) opioidowych leków przeciwbólowych. Decyzję o rozpoczęciu terapii TFR należy podjąć po przeprowadzeniu szczegółowej oceny klinicznej każdego pacjenta indywidualnie.

Progresja do innych nowotworów w przypadku chłoniaka z komórek płaszczka

W przypadku chłoniaka z komórek płaszczka istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej, nowotworów z komórek typu B i nieczerniakowego raka skóry.

Reakcje alergiczne

Odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznej/nadwrażliwości. W literaturze odnotowano przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem.

Ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem lenalidomidu odnotowano występowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym SJS, TEN oraz DRESS. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem, nie powinni otrzymywać lenalidomidu

Komunikaty bezpieczeństwa URPL, EMA, FDA

➤ URPL

Zidentyfikowano dwa komunikaty dotyczące działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu lenalidomidu.

Pierwszy komunikat pochodzi z 13.01.2012 r. i informuje o ryzyku wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych lekiem Revlimid. 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 noworozpoznanego szpiczaka mnogiego (wskazanie nieuwzględnione w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu i w Charakterystyce produktu leczniczego 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 Charakterystyce produktu leczniczego 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.

Drugi komunikat został przedstawiony 20.11.2012 r. i dotyczy ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku ze stosowaniem produktu Revlimid przy innych czynnikach ryzyka. Zgodnie z przedstawionymi w nim informacjami:

- 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. 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 nieznany, 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.

➤ EMA

W związku z podejrzeniem ryzyka występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid (lenalidomid) Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) przeprowadził powtórny ocenę korzyści

i ryzyka stosowania lenalidomidu w zatwierdzonym wskazaniu. Uznano, że stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny, jednak dokumenty dotyczące lenalidomidu powinny zostać zaktualizowane i uzupełnione o informację o potencjalnym ryzyku wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego podczas stosowania lenalidomidu.

➤ FDA

Dnia 8 kwietnia 2011 r. FDA opublikowała informację o zwiększonym ryzyku rozwoju nowego typu nowotworu u chorych przyjmujących lenalidomid. Wstępne dane pochodzące z oceny wyników dłuższej ekspozycji na Revlimid oraz z kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i poza nimi wykazują zwiększoną częstość występowania drugich pierwotnych nowotworów złośliwych, w szczególności ostrych białaczek szpikowych (AML) i chłoniaków z komórek B, w porównaniu do grup kontrolnych.

W dniu 7 maja 2012 r. FDA informowała o zwiększonym ryzyku wystąpienia drugich nowotworów pierwotnych (nowych typów nowotworów) u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali Revlimid (lenalidomid). Badania kliniczne przeprowadzone po zatwierdzeniu preparatu Revlimid wykazały, że nowo zdiagnozowani pacjenci leczeni produktem Revlimid mają zwiększone ryzyko wystąpienia drugich pierwotnych nowotworów w porównaniu z podobnymi pacjentami, którzy otrzymali placebo. W szczególności badania te wykazały zwiększone ryzyko rozwoju ostrej białaczki szpikowej, zespołów mielodysplastycznych i chłoniaka Hodgkina. Pracownicy ochrony zdrowia powinni rozważyć zarówno potencjalne korzyści ze stosowania leku Revlimid, jak i ryzyko wystąpienia drugich pierwotnych nowotworów, przy podejmowaniu decyzji o leczeniu pacjentów tym lekiem i monitorować pacjentów pod kątem tego ryzyka.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach wyszukiwania wnioskodawcy nie odnaleziono randomizowanych badań, które oceniałyby stosowanie polichemioterapii w ramach wyboru lekarza w analizowanej populacji chorych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją II fazy (MCL-002, SPRINT) przeprowadzone wśród pacjentów z opornością na zastosowane leczenie, lub u których doszło do wznowy od jednego do trzech razy. W badaniu tym porównywano lenalidomid z monoterapią lekiem w ramach wyboru badacza.

Skuteczność

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu MCL-002 (SPRINT) było przeżycie wolne od progresji.

PFS: W badaniu MCL-002 (SPRINT) wykazano, że w ocenie centralnej komisji czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu był **istotnie statystycznie** dłuższy w grupie chorych stosujących LEN w porównaniu do grupy kontrolnej. W ocenie komisji mediana PFS dla ramienia LEN wyniosła 8,7 mies. [95% CI: 5,5-12,1] w porównaniu do 5,2 mies. [95% CI: 3,7;6,9] w grupie stosującej monoterapię lekiem z wyboru badacza. Stosowanie LEN wiązało się z mniejszym o 39% ryzykiem progresji choroby lub zgonu w stosunku do grupy „wybór lekarza”: **HR=0,61; 95% CI: 0,44;0,84, p=0,004**.

OS: **Nie odnotowano istotnych statystycznie** różnic w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego między grupą leczoną LEN, a grupą stosującą leki z wyboru badacza. Dla okresu obserwacji 41,3 miesięcy mediana OS wyniosła 27,7 miesięcy (22,6; 35,2) w ramieniu LEN oraz 21,1 miesięcy (16,0; 31,6) w grupie „wybór lekarza”.

Odpowiedź na leczenie: W grupie leczonej LEN, odsetek ogólnej odpowiedzi ORR wyniósł 23% w porównaniu do 7% w grupie wybór lekarza; różnica ta była istotna statystycznie: dla 41,3 miesięcy obserwacji **OR=3,87 (1,57; 9,56), p=0,003** (ocena badacza). Odsetek osób, które uzyskały odpowiedź częściową w grupie LEN wyniósł 35% wobec 11% w grupie osób leczonych monochemioterapią. Szansa uzyskania odpowiedzi całkowitej była istotnie wyższa w grupie osób leczonych LEN w porównaniu do leków z wyboru lekarza: **OR: 4,55 (95% CI 2,13; 9,72), p<0,0001** (ocena komisji). Natomiast odsetek chorych uzyskujących stabilną chorobę był znamienne statystycznie niższy w grupie badanej (29%) w porównaniu do grupy kontrolnej (52%), co przełożyło się na mniejszą szansę osiągnięcia stabilnej choroby wśród leczonych LEN względem wyboru lekarza: **OR=0,38 (0,22; 0,65), p=0,0004** (ocena komisji). Odsetki pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie oraz u których wystąpiła progresja choroby wskazują na przewagę LEN, jednak obserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Czas do wystąpienia zdarzenia: Wykazano, że stosowanie LEN wiązało się z: krótszym czasem do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (mediana 4,3 miesiąca vs ne), dłuższym czasem trwania odpowiedzi (mediana

16,1 vs 10,4) oraz dłuższym czasem do wystąpienia progresji choroby w porównaniu do grupy stosującej leki w ramach wyboru lekarza (mediana 9,1 vs 5,7), jednak brak jest dowodów na istotność statystyczną różnic.

Jakość życia: W przypadku oceny jakości życia chorych wykazano, iż stosowanie LEN wiązało się z uzyskaniem $\geq 10\%$ poprawy u istotnie statystycznie większego odsetka badanych w dwóch domenach: funkcje fizyczne: 24% w grupie LEN vs 8% w grupie „wybór lekarza”, $p=0,003$ oraz ból: 29% w grupie LEN vs 18% w grupie „wybór lekarza” $p=0,047$.

Dodatkowo, w grupie stosujących LEN zaobserwowano istotny statystycznie mniejszy wzrost wielkości nowotworu w porównaniu z grupą kontrolną (MD=-48,5% [95%CI: -78,88; -18,12, $p=0,002$).

Aktualnie w Polsce jedną z refundowanych opcji terapeutycznych w I linii jest bortezomib. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, do leczenia lenalidomidem kwalifikować się będą chorzy z nawrotowym lub opornym MCL, a więc także pacjenci po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem bortezomibu. W dodatkowym badaniu jednoramiennym MCL-001/EMERGE oceniano skuteczność lenalidomidu właśnie w takiej populacji chorych, tj. wśród osób z MCL, u których wystąpił nawrót, progresja lub oporność po zastosowaniu bortezomibu. Ponad połowa (53%) badanych w MCL-001 pacjentów otrzymała wcześniej co najmniej 4 terapie, dla porównania w MCL-002 odsetek takich pacjentów wynosił jedynie 5%. Uzyskane w MCL-001/EMERGE wartości dla mediany PFS, OS czy ORR były niższe niż w badaniu MCL-002/SPRINT: mediana PFS=4,0 miesiące [3,6-6,9], mediana OS=20,9 miesiące [13,7-24,4], ogólna odpowiedź na leczenie=ORR 28%.

Bezpieczeństwo

W badaniu MCL-002 zdarzenia niepożądane ogółem występowały znamienne statystycznie częściej wśród chorych stosujących LEN (84%) w porównaniu do ramienia „wybór lekarza” (60%) (**OR=3,42 [1,87; 6,25]; $p<0,0001$**).

Odnotowano istotne statystycznie większą częstość występowania zmęczenia (**OR=4,86 [1,66; 14,24] $p=0,004$**), **zaparć** (**OR=3,14 [1,17; 8,47] $p=0,02$**) oraz zapalenia nosogardła (**OR=2,75 [1,01; 7,46] $p=0,047$**) w grupie LEN względem grupy „wybór lekarza”. Wszystkie te zdarzenia były 1-2 stopnia.

Dla zdarzeń o stopniu równym lub wyższym 3 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia w grupie LEN należały: neutropenia (44%), trombocytopenia (18%), leukopenia (8%) oraz anemia (8%).

Dodatkowe informacje na podstawie raportu EPAR:

Zgodnie z wyjściową charakterystyką pacjentów biorących udział w badaniu MCL-002/SPRINT, większy odsetek chorych z dużą wielkością guza był obecny w grupie lenalidomidu niż w grupie kontrolnej (47,6% [81/170] vs 33,3% [28/84]).

W populacji ITT odnotowano wyższy odsetek zgonów w ciągu pierwszych 20 tygodni w grupie LEN 22/170 (13%) w porównaniu do grupy kontrolnej 6/84 (7%). Obecność dużej objętości guza związana była z większym ryzykiem wczesnego zgonu: 16/81 (20%) wczesnych zgonów (ang. early deaths) w ramieniu LEN i 2/28 (7%) w ramieniu kontrolnym. Dla 52 tygodni wartości te wynosiły 32/84 (39,5%) oraz 6/28 (21%).

Analiza przeżycia całkowitego OS wykazała, iż w podgrupie chorych z małą objętością guza stosowanie LEN wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu HR=0,71 (95%CI: 0,42; 1,19, $p=0,196$). Natomiast w podgrupie z **dużą objętością guza** leczenie LEN związane było ze wzrostem ryzyka zgonu HR=1,17 (95%CI: 0,66; 2,08, $p=0,583$). Wyniki te nie były istotne statystycznie. Jak podkreślono w dokumencie EPAR, wyniki te należy interpretować z ostrożnością ze względu na mniejszą liczbę pacjentów z dużą wielkością guza w ramieniu kontrolnym (n=28) względem grupy badanej LEN (n=81).

Przedstawiona wieloczynnikowa analiza wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni od randomizacji) w obu ramionach badania (n=28) wykazała, że potencjalnym czynnikiem prognostycznym dla wczesnego zgonu może być duża wielkość guza, a nie zastosowane leczenie (OR=0,262, $p=0,007$). Jednakże, ze względu na małą liczbę pacjentów, szczególnie po podzieleniu na podgrupy do analizy post-hoc, wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością.

Chociaż jednoznaczny związek pomiędzy leczeniem a wczesnymi zgonami nie został ustalony, to nie zaleca się stosowania lenalidomidu u chorych z dużą objętością guza, jeśli dostępne są alternatywne opcje leczenia.

Jak wspomniano w rozdz. 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii, w 2016 r. oceniany przez Agencję był produkt leczniczy Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)” – ([zlecenie nr 204/2016](#) w BIP AOTMiT). Analizę efektywności klinicznej oparto wówczas o dwa pierwotne badania RCT III fazy przeprowadzone wśród pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL, w tym jedno badanie

porównujące ibrutynib z temsyrolimusem (MCL3001/Dreyling 2016) i jedno badanie porównujące temsyrolimus z „wyborem lekarza” (Hess 2009) wykorzystane do porównania pośredniego.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wybranych punktów końcowych dla ibrutynibu: dla porównania pośredniego - zgodnie z AWA nr OT.4351.37.2016, zaś dla porównania bezpośredniego z temsyrolimusem – na podstawie opracowania AOTMiT nr 193_OT.4320.18.2018, w którym przedstawiono wyniki 3-letniego follow-up badania MCL3001. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono **bold**.

Tabela 29. Zestawienie wybranych wyników dla ibrutynibu

Porównanie	OS		PFS		ORR	
	Mediana [mies.]	HR (95% CI)	Mediana (95%CI) [mies.]	HR (95% CI)	(%)	OR (95% CI)
IBR (N=139) vs TEM (N=141) [^]	30,3 vs 23,5	0,74 (0,54; 1,02)	15,6 vs 6,2	0,45 (0,35; 0,60)	77% vs 47%	4,27 (2,47; 7,39)
IBR (N=139) vs wybór lekarza (N=54) ^{^^}	ne vs 9,7	0,61 (0,34; 1,1)*	14,6 (10,4; ne) vs 1,9 (1,6; 2,5)	0,19 (0,10; 0,36)	77% vs 2%	60,27 (7,08; 513,4)

* okres obserwacji: 31 miesięcy (Hess 2009); ne – nie oszacowano. [^]193_OT.4320.18.2018 – na podstawie publikacji Rule 2018; ^{^^}AWA nr OT.4351.37.2016

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle-cell lymphoma*, MCL)”.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

Lenalidomid porównywano z „wyborem badacza”, czyli zbiorem różnych interwencji, wskazanych w badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród 3 polskich ekspertów klinicznych. Eksperti kliniczni jako aktualną praktykę leczenia drugiej i dalszych linii nawracającego lub opornego na leczenie MCL wskazali:

[Redacted text]

Do modelu włączono schematy leczenia, w których odsetek chorych wskazany przez ekspertów wyniósł >5,0%. Jednocześnie zauważyć należy, że w analizie ekonomicznej wnioskodawcy „wybór badacza” ma efektywność kliniczną określoną w oparciu o monoterapie stosowane w badaniu MCL-002 (patrz rozdział 4.2. niniejszej AWA). W badaniu MCL-002 wybór badacza zdefiniowano jako jedną z monoterapii: rytuksymabem, gemcytabiną, chlorambucylem, cytarabiną i fludarabiną. Podczas gdy jego koszty oszacowano jako średnią ważoną w przeważającej mierze politerapii stanowiących aktualną praktykę kliniczną w Polsce (częstość stosowania jak i rodzaj schematu na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych). Zatem **komparator w analizie wnioskodawcy w aspekcie efektywności klinicznej jest zbiorem monoterapii, a kosztów – politerapii.**

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

20-letni, co oznacza, że w przypadku rozpatrywanego wskazania jest dożywotni (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła 67,8 lat, zgodnie z modelem do 19 roku w grupie lenalidomidu i do 11 roku w grupie leczenia wybieranego przez badacza następował zgon u 99,99% pacjentów).

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

Model

Model wykonano w programie Microsoft Excel na potrzeby rynku brytyjskiego i dostosowano do warunków polskich. Wyróżniono w nim 3 główne stany zdrowia: stan „przed progresją” (pre-progression), stan „po progresji” (post-progression) oraz stan absorbujący – „zgon” (death). Pacjenci wchodzą do modelu w stanie „przed progresją” i są leczeni lenalidomidem albo terapią wybraną przez badacza do czasu ukończenia cykli leczenia lub do momentu wystąpienia progresji choroby. Ze stanu „przed progresją” pacjenci mogą przejść do stanu „po

progresji” lub „zgon” (zgodnie z krzywą OS/PFS z badania MCL-002). Wystąpienie progresji u pacjenta na kolejnej linii leczenia powoduje przejście do leczenia objawowego (schematy tożsame z „wyborem badacza”). W każdym momencie może wystąpić zgon pacjenta.

W modelu założono, że pacjenci będą otrzymywać opiekę paliatywą („opieka końca życia”) przez 4 ostatnie tygodnie życia. Zastosowano jednorazowy spadek użyteczności i jednorazowy koszt, aby odzwierciedlić pobyt pacjenta w stanie terminalnym w hospicjum.

Przyjęto długość cyklu wynoszącą 4 tygodnie. Model uwzględnia korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów w zakresie wieku (), masy () i powierzchni ciała pacjentów (), pochodzą z badania MCL-002.

Efektywność kliniczna

Podstawowym źródłem danych o efektywności klinicznej lenalidomidu względem „wyboru badacza” było badanie kliniczne MCL-002 (szczegółowe wyniki dla porównania lenalidomid vs wybór badacza – patrz rozdział 4.2).

W badaniu MCL-002 wybór badacza zdefiniowano jako jedną z monoterapii: rytuksymabem, gemcytabiną, chlorambucylem, cytarabiną i fludarabiną. W analizie przyjęto założenie o takiej samej skuteczności dla monoterapii stosowanych w ramach wyboru badacza w badaniu MCL-002 a politerapiami opisanymi jako aktualna praktyka kliniczna w Polsce.

Uwzględnione w modelu wartości obejmowały parametry dotyczące OS, PFS oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W zakresie modelowania OS oraz PFS dla LEN i wyboru badacza wykorzystano modele parametryczne o rozkładzie Weibulla dopasowane do dostępnych danych z badania MCL-002 (publikacja Trneny 2016 – mediana czasu obserwacji 15,9 miesięcy). Ze względu na fakt przecięcia się krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego, nieprzyjęto założenia o proporcjonalności ryzyka i modele dostosowywano do danych osobno dla ramienia lenalidomidu i wyboru badacza. W modelu ekonomicznym wartości z okresu badania ekstrapolowano na 20 lat.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty lenalidomidu i jego podania, diagnostyki, monitorowania;
- koszty schematów chemioterapii („wybór badacza”) i ich podania, monitorowania;
- leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki paliatywnej („opieka końca życia”).

Zużycie zasobów w modelu oparto na:

- wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 3 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka w Polsce;
- podstawie danych z analizy weryfikacyjnej (AWA nr OT.4351.37.2016) i analizy ekonomicznej dla ibrutynibu (AE Ibrutynib).

W analizie podstawowej zastosowano średnią intensywność dawki (RDI) na podstawie wyników z badania MCL-002 ().

Koszt LEN został oszacowany na podstawie informacji wskazanych we wniosku refundacyjnym (), natomiast koszty diagnostyki w proponowanym dla niego programie – biorąc pod uwagę analogiczne koszty kilku już funkcjonujących programów lekowych dedykowanych nowotworom hematologicznym (koszt ten skalkulowano wyznaczając ich medianę). Koszty składowych chemioterapii stosowanej w ramach wyboru badacza, liczone jako średnie ważone odsetkiem pacjentów je stosujących wg ankiety przeprowadzonej wśród 3 ekspertów klinicznych, zostały oszacowane na podstawie danych opublikowanych w () aktualnym na czas złożenia wniosku dla LEN. Dawkowanie w w/w składowych określono na podstawie danych zawartych w analizie ekonomicznej dla Imbruvica.

Pozostałe koszty szacowano głównie na podstawie dostępnych zarządzeń Prezesa NFZ, statystyk JGP, informatora o umowach NFZ, [redacted] aktualnego na czas złożenia wniosku i odpowiednich komunikatów DGL, a także opinii ekspertów.

Użyteczności stanów zdrowia

Jakość życia pacjentów w badaniu MCL-002 mierzona była z zastosowaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Przejścia na wartości użyteczności (mapowanie danych z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 na wyniki EQ-5D), dokonano przy wykorzystaniu algorytmu opublikowanego w publikacji McKenzie 2009. W ten sposób ustalono użyteczność dla stanu przed progresją u pacjentów leczonych lenalidomidem i zgodnie z wyborem badacza.

W stanie zdrowia po progresji wykorzystywano wartości użyteczności zaczerpnięto z oceny NICE (TA 306) przeprowadzonej dla produktu Pixuvri stosowanego w monoterapii w leczeniu wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B u osób dorosłych.

Dane dotyczące jakości życia zebrane podczas trwania badania nie zawierały redukcji użyteczności dla zdarzeń niepożądanych. W związku z czym spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych zidentyfikowano podczas przeglądu literatury. Dla zdarzeń niepożądanych, dla których nie odnaleziono spadku użyteczności założono, że wartość spadku równa się najwyższemu dostępnemu spadkowi użyteczności. Procedura ta jest zgodna z rekomendacjami NICE TA 306.

Dodatkowo w analizie ekonomicznej uwzględniono jednorazowy spadek użyteczności związany z opieką paliatywną w ostatnich 4 tygodniach życia pacjenta.

W tabeli poniżej zebrano najważniejsze parametry modelu wnioskodawcy.

Tabela 30. Najistotniejsze parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Efektywność kliniczna	model OS dla LEN i wyboru badacza - rozkład Weibulla	Założenia wnioskodawcy opisane w AE w rozdziale 6.3.3 Modelowanie przeżycia
	model PFS dla LEN i wyboru badacza - rozkład Weibulla	
	prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych – neutropenia, trombocytopenia, anemia, leukopenia, limfopenia (AE wnioskodawcy Tab. 24. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego)	Badanie MCL-002
Koszty lenalidomidu na cykl	[redacted]	Dane z wniosku refundacyjnego
	[redacted]	
Koszt „wyboru badacza” na cykl	NFZ: 3 370,91 NFZ i pacjent: 3 377,32	Badanie ankietowe, komunikat DGL [za okres styczeń-sierpień 2018]
Składowe wyboru badacza	[redacted]	Badanie ankietowe
Koszt opieki końca życia na cykl	LEN i wybór badacza - 3 496,34*	Sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2016 oraz informatora umów NFZ
Koszt monitorowania leczenia na cykl	LEN i wybór badacza - [redacted]	Analizy ekonomicznej dla produktu Imbruvica
Koszt podania leku na cykl	LEN - 99,50*	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu/ Analiza ekonomiczna dla produktu Imbruvica
	Wybór badacza - [redacted]	
Diagnostyka w programie lekowym na cykl	LEN - 196,50*	Mediana z wyceny w innych programach lekowych dla układu krwiotwórczego (Zarządzenie Nr 75/2018/DGL NFZ
Koszty zdarzeń niepożądanych na cykl	NFZ i NFZ i pacjent: Limfopenia; Leukopenia; Niedokrwistość; Trombocytopenia; Neutropenia;	AE wnioskodawcy str. 59 Tab. 37, na podstawie opinii ekspertów i Analizy ekonomicznej dla produktu Imbruvica
Użyteczność	PFS po leczeniu lenalidomidem/ wyborem badacza – [redacted]	Algorytm opublikowany w publikacji McKenzie 2009, dane z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 z badania MCL-002
	Po progresji: 0,6	Rekomendacja NICE TA 306

	Opieka paliatywna: -0,146	Raport ERG 168 dotyczący ABRAXANE (nab-paclitaxel) in combination with gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer
	Zmniejszenie z powodu AE – neutropenia, trombocytopenia, anemia, leukopenia, limfopenia (AE wnioskodawcy Tab. 25. Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia)	Publ kacja Nafees 2008, Tolley 2012, Swinburn 2010 lub przy braku danych dla danego AE, przyjęto jak największą wartość (założenie zgodne z raportem NICE TA306 ERG)

*Jeśli nie wyszczególniono w tabeli to kategorie kosztowe są równe z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjent);

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ.

Parametr	LEN	Wybór lekarza
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy NFZ stosowanie lenalidomidu w miejsce „wyboru lekarza” jest . Oszacowany ICUR dla porównania lenalidomid vs wybór lekarza wyniósł PLN/QALY oraz PLN/QALY . Wartość ta znajduje się progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego lenalidomid .

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do oszacowań z perspektywy NFZ, w związku z czym odstąpiono od ich przedstawiania w niniejszej analizie.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W analizie podstawowej wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Revlimidu (25 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji⁶, wynosi z perspektywy wspólnej i tylko nieznacznie różni się od analogicznych wartości z perspektywy NFZ.

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto leku Revlimid 25mg PLN.

W opinii analityków Agencji analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne (MCL-002; SPRINT) dowodzące wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w rozważanym wskazaniu, w związku z czym **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analiza deterministyczna

⁶ 139 953 zł (próg aktualny na czas złożenia wniosku).

Podsumowanie założeń przetestowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Podsumowanie założeń deterministycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy

Wariant	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
1	Rozkład OS	Rozkład Weibulla	Rozkład wykładniczy
2	Rozkład PFS	Rozkład Weibulla	Rozkład wykładniczy
3A	Powierzchnia ciała		
3B			
4	Intensywność dawkowania	Zgodnie z badaniem MCL-002	100%
5A	Koszty	W zależności od kategorii na podstawie opinii ekspertów	+20%
5B			-20%
6A	Koszty schematów stosowanych w ramach wyboru lekarza	Koszt średni schematów	Koszt najtańszego schematu
6B			Koszt najdroższego schematu
7	Koszt badania klinicznego/leczenia objawowego	Koszt zerowy	Dopełniono kosztami leczenia aktywnego
8A	Użyteczności	Wartość wyjściowa: LEN: 0,703 Wybór lekarza: 0,725	Wartość wyjściowa: 0,710 dla LEN i wyboru lekarza
8B		Po progresji: 0,6	Po progresji: 0,680
8C			Po progresji: 0,450
9	Horyzont czasowy	20 lat	10 lat
10	Stopy dyskontowe	5% koszty, 3,5% efekty	0% koszty i efekty

Deterministyczna jednokierunkowa analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, iż lenalidomid

oraz bez względu na przyjętą perspektywę (NFZ i wspólna).

Największy wpływ na oszacowany ICUR miał

Szczegółowy wykaz testowanych scenariuszy wraz z uzasadnieniem przyjętych wartości oraz wyniki analizy deterministycznej znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdz.: 6.6.1., 7.1.2., 7.2.2., 8.1.2. i 8.2.2.

Analiza probabilistyczna

Podsumowanie parametrów poddanych analizie probabilistycznej przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33. Parametry poddane analizie probabilistycznej

Parametr		Rozkład
OS	Lenalidomid: 120,6 tyg.	Rozkład Weibulla (CI: 92,8 - 150,3 tyg.)
	Wybór badacza: 87,4 tyg.	Rozkład Weibulla (CI: 69,4 - 113,4 tyg.)
PFS	Lenalidomid: 37,6 tyg.	Rozkład Weibulla (CI: 24 - 52,57 tyg.)
	Wybór badacza: 22,7 tyg.	Rozkład Weibulla (CI: 15,14 - 30,14tyg.)
Użyteczność	Wartość wyjściowa	Rozkład beta
	Po progresji	Rozkład beta
Spadki użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych		Rozkład gamma
Intensywność dawkowania LEN i wybór badacza		Rozkład beta

Koszty	Nabycia leków, leczenia zdarzeń niepożądanych	Rozkład beta
	Podania leków, monitorowanie leczenia, opieka końca życia	Rozkład gamma

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy wykonano 5000 iteracji.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że przy przyjętym progu użyteczności kosztowej⁷ prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii w każdej z perspektyw, zarówno w scenariuszu [redacted]

Szczegółowy wykaz testowanych scenariuszy wraz z uzasadnieniem przyjętych wartości oraz wyniki analizy deterministycznej znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdz.: 6.6.2., 7.1.3., 7.2.3., 8.1.3. i 8.2.3.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	Populacja została określona zgodnie z wnioskiem (kryteriami włączenia programu lekowego, rozdział 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie), jednak należy podkreślić, istotne różnice pomiędzy kryteriami włączenia do programu lekowego a kryteriami włączenia do rejestracyjnego badania MCL-002. W badaniu MCL-002 zawężono populację z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą do pacjentów nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii i/lub przeszczepu (patrz rozdział 8. Uwagi do zapisów programu lekowego).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE/?	W opinii analityków Agencji właściwszym komparatorem dla lenalidomidu w populacji zgodnej z zapisami wnioskowanego programu lekowego powinny być schematy polichemioterapii, a nie monoterapii. Jest to zgodne z zapisami wyszukanych wytycznych klinicznych (patrz również rozdział 3.6. niniejszej AWA). Taki wybór komparatorów potwierdzają eksperci kliniczni w ankiecie przeprowadzonej przez wnioskodawcę. W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wyniki skuteczności i bezpieczeństwa komparatora wzięto z bezpośredniego porównania lenalidomidu i „wybóru badacza”, na który składał się zbiór monoterapii. Z kolei koszty komparatora wyliczono tak, jakby był zbiorem politerapii, a nie monoterapii. W efektach inkrementalnych niniejszej analizy prowadzić to może do zaniżenia różnic kosztów i zawyżenia różnic efektów wyrażonych w QALY. Konsekwencją tego jest najprawdopodobniej zaniżony współczynnik ICUR (patrz również rozdział 5.3.1.).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Bez uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wyniki analizy z perspektywy wspólnej tylko nieznacznie różnią się od wyników z perspektywy płatnika.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Patrz rozdział 4. niniejszej AWA.

⁷ 139 953 PLN/QALY

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przyjął 20-letni horyzont czasowy. Horyzont wydaje się, za długi i w związku z tym wprowadza dodatkową niepewność. Zauważyć należy, że w analogicznym wniosku przesłanym do australijskiej agencji HTA wnioskodawca w modelu przyjął 10-letni horyzont, natomiast PBAC (PBAC 2018) zalecił skrócenie horyzontu do 8 lat, argumentując to, że jest to bardziej odpowiedni horyzont w populacji z nawrotowo/ opornym MCL oraz że ekstrapolacja krzywych OS powyżej 5 lat jest nieuzasadniona w sytuacji zaobserwowania braku istotnych różnic w OS w badaniu MCL-002. Skrócony horyzont (10-letni) był testowany przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK/?	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono, poza wyszukanimi w ramach powyższego, również dane niepubl kowane uzyskane od wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Bez uwag.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wybrane ograniczenia wnioskodawcy

„Włączenie do modelu parametrów skuteczności leczenia komparatora z badania MCL-002 stanowi ograniczenie analizy, jednak należy zaznaczyć, że jest to jedyna możliwość porównania się w oparciu o dane z badania randomizowanego. Z powodu identycznych ograniczeń danych podobne podejście zostało wykorzystane w Analizie ekonomicznej dla ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu MCL (Ibrutinib Analiza weryfikacyjna). Brak opcji terapeutycznych uznanych za leczenie standardowe może sugerować, że niezależnie od zastosowanego leczenia skuteczność leczenia kolejnej linii jest podobna. Tym samym obciążenie błędem w związku z przyjętym upraszczającym założeniem nie powinno w istotny sposób wpływać na wnioskowanie. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi ESMO z 2017 lenalidomid jest opcją wymienianą jako skuteczną w leczeniu postaci nawrotowych lub opornych na leczenie (ESMO 2017)”.

„Ograniczeniem danych klinicznych (badanie MCL-002) jest niepełna dojrzałość danych klinicznych (część chorych nadal żyła w momencie zakończenia aktualnego etapu obserwacji), stąd konieczna była ekstrapolacja wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania zapewniając horyzont dożywności analizy. W tym celu wykorzystano wybrane modele parametryczne. Wybór modeli parametrycznych stanowi istotny obszar decyzyjny i ma kluczowe znaczenie do oceny długofalowych skutków leczenia. Testowano wiele modeli parametrycznych i dopasowywano do obserwowanych PFS i OS. Rozkład Weibulla został wybrany zarówno dla PFS, jak i dla OS, po uwzględnieniu kryteriów informacyjnych AIC i BIC oraz oceny dopasowania krzywych do danych rzeczywistych. Dodatkowo rozkład wykładniczy testowano w ramach analizy wrażliwości”.

„W badaniu MCL-002 pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu podczas leczenia w ramieniu wyboru badacza mogli przejść na terapię lenalidomidem. Oszacowania OS i PFS wykorzystane do modelowania ekonomicznego dostosowano tak, aby uwzględniały pacjentów, którzy przeszli z jednego ramienia do drugiego. Zastosowano dwa podejścia — rank preserving structural accelerate failure time (RPSFT) i inverse probability censor weighting (IPCW). Opis obu metod znajduje się w rozdziale 6.3.2.2. Obydwa podejścia skutkowały większą skutecznością leczenia lenalidomidem niż główna analiza w raporcie z badania bez zastosowania crossover. W procesie modelowania ekonomicznego do ekstrapolacji do horyzontu dożywności, wykorzystano wynik RPSFT. Tym samym dostosowano czas przeżycia ogólnego dla pacjentów ze zmianą leczenia w grupie kontrolnej do czasu przeżycia ogólnego w przypadku braku możliwości zmiany na leczenie lenalidomidem. Wykorzystanie analizy RPSFT (HR=0,85) jest bardziej konserwatywnym podejściem analizy niż IPCW (HR=0,71). Analiza RPSFT stanowi ponadto prostsze i bardziej przejrzyste podejście do ekstrapolacji wyników w horyzoncie dożywności niż metoda IPCW”.

„W analizie ekonomicznej dawkowanie początkowe lenalidomidu przyjęto na podstawie danych z badania MCL-002. W modelu nie uwzględniono innych dawek lenalidomidu, które również mogą być stosowane w ramach dostosowywania dawki preparatu (patrz Analiza problemu decyzyjnego). Dawka 20 mg nie będzie ponadto dostępna w Polsce. Pacjenci przyjmujący lenalidomid w dawce 20 mg będą przyjmować kapsułkę zawierającą 15 mg leku oraz dodatkowo kapsułkę zawierającą 5 mg leku, [REDACTED]

„W analizie zastosowano również względną intensywność dawki lenalidomidu, która wprost odpowiada za otrzymane w badaniu wyniki zdrowotne i która wpływa na koszty leczenia. RDI zastosowane dla wyboru lekarza stanowią średnią RDI dla ramienia komparatora z badania MCL-002 (wybór badacza). W analizie wrażliwości testowano założenie stosowania pełnych dawek (względna intensywność dawkowania 100%)”.

„Niniejsza analiza odpowiada stanowi na grudzień 2018 r. Udział poszczególnych opakowań w kosztach leków przyjęto w oparciu o najnowsze dane sprzedażowe DGL NFZ, tj. za okres styczeń-sierpień 2018 r. Należy zauważyć, że zmiana udziałów poszczególnych preparatów leków uwzględnionych w modelu będzie miała pomijalnie mały wpływ na wyniki analizy. Ze względu na to, iż w wyniku możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz publikacji komunikatów DGL co miesiąc, oraz publikacji przez MZ obowiązującego wykazu leków refundowanych co 2 miesiące, koszty i wyceny technologii oraz procedur mogą ulegać niewielkim zmianom”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem ocenianej analizy ekonomicznej wskazanym przez wnioskodawcę była ocena kosztów-użyteczności stosowania lenalidomidu (Revlimid) w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle-cell lymphoma, MCL).

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej nie został uzasadniony przez Wnioskodawcę.

W opinii analityków Agencji model ekonomiczny dobrze odwzorowuje progresywny przebieg choroby oraz jest dostosowane do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

Istotnym zastrzeżeniem modelu wnioskodawcy jest zrównanie w nim efektów klinicznych poli- i monoterapii pacjentów z populacji docelowej. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej, wyszukane badania kliniczne oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego przez samego wnioskodawcę, najczęściej w leczeniu populacji pacjentów z nawrotowym/ opornym MCL stosuje się różnego rodzaju schematy polichemioterapii. Natomiast wnioskodawca wykorzystał porównanie lenalidomidu z komparatorem – zbiorem różnych monoterapii określonych mianem „wyboru badacza”. Przyjął, że efekty leczenia poli- i monoterapią są podobne/ równie mało skuteczne.

Uzasadnienie do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

Horyzont

Przyjęty w analizie wnioskodawcy horyzont był dożywotni (20 lat). Wykorzystanie dożywotniego horyzontu czasowego jest najczęstszym podejściem dla analiz CUA dotyczących chorób nowotworowych.

Dożywotni horyzont analizy może stanowić istotne ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące skuteczności pochodzą z krótkiego okresu obserwacji albo gdy brak dowodów na skuteczność ocenianego leku w późniejszym okresie – po zaprzestaniu terapii lub po włączeniu kolejnej linii leczenia. Należy podkreślić, że wykorzystane jako źródło danych o skuteczności klinicznej LEN, było badanie z medianą okresu obserwacji wynoszącą 15,9 miesiący. Wnioskodawca niewykorzystał publikacji Arcaini 2018 prezentującej dane z badania MCL-002 dla PFS i OS w dłuższym okresie (mediana okresu obserwacji 41,3 mc).

Wnioskodawca uznał 20-letni horyzont czasowy za wystarczający w celu uwzględnienia przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, uzasadniając to medianą wieku pacjentów w badaniu MCL-002 wynoszącą 67,8 lat.

Dodatkowe uwagi do długości przyjętego horyzontu analizy zostało przedstawione w rozdziale „5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy”.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych produktów leczniczych i komparatora na podstawie AKL. Ograniczenia analizy klinicznej mają zatem zastosowanie również do analizy ekonomicznej.

Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące skuteczności lenalidomidu i schematów stosowanych w ramach „wyboru badacza” pochodziły z badania MCL-002/SPRINT (publikacja Trněný 2016, w której prezentowano wyniki OS i PFS dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,9 miesięcy). W celu przeprowadzenia modelowania w dożywotnym horyzoncie czasowym konieczna była ekstrapolacja danych poza horyzont badania (w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej przyjęto 20-letni horyzont czasowy).

Analizując wykres krzywych Kaplana-Meiera dla OS z publikacji Trněný 2016, należy zwrócić uwagę, że krzywe dla LEN i „wyboru badacza” krzyżują się mniej więcej koło 15 miesiąca i zmieniają swój bieg kontynuując ten trend do końca okresu obserwacji. Można przypuszczać, że lepszy OS w ramieniu „wyboru badacza” w pierwszych 15 miesiącach obserwacji wynika z różnic w wejściowej charakterystyce pacjentów biorących udział w badaniu MCL-002 (patrz dodatkowe uwagi zawarte w rozdziale 4.2.1.1 - „Analiza OS oraz wczesnych zgonów na podstawie raportu EPAR”). Zdaniem wnioskodawcy fakt przecięcia się krzywych OS wyklucza założenie o proporcjonalności hazardów. W związku z tym modelowanie należy przeprowadzić poprzez dopasowanie parametrycznych rozkładów prawdopodobieństwa niezależne do danych z krzywej Kaplana-Meiera dla pacjentów stosujących LEN i wybór badacza w badaniu MCL-002. Wnioskodawca modelowanie parametryczne przeprowadził w programie Stata, poprzez testowanie dopasowania różnych modeli (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny i log-normalny) do krzywych Kaplana-Meiera dla OS i PFS u pacjentów stosujących LEN i wybór badacza. W scenariuszu podstawowym wybrano model Weibulla, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano model wykładniczy.

Należy jednak wskazać, że negatywnie na wiarygodność ekstrapolacji wpływa fakt, że krzywe PFS oraz OS wyznaczono przy znacznej ilości danych uciętych. Zrandomizowano 170 pacjentów do ramienia LEN i 84 do ramienia „wyboru badacza”. Jeśli chodzi o krzywą PFS, po 15 miesiąca obserwacji pacjentów „at risk” było 36 i 7 odpowiednio w ramieniu LEN i wyboru badacza. Z kolei w odniesieniu do krzywej OS w 15 miesiącu obserwacji pacjentów „at risk” było 90 i 42 odpowiednio w ramieniu LEN i wyboru badacza. Tym samym oszacowania skuteczności klinicznej tej substancji w oparciu o krzywe PFS i OS obarczone są niepewnością.

Jednym z podstawowych ograniczeń, jest uzyskanie w modelu ekonomicznym istotnej przewagi lenalidomidu nad wyborem badacza w efektach zdrowotnych (LYG, QALYs) pomimo nieistotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym zaobserwowanej w badaniu MCL-002. Analogiczną sytuację obserwujemy w ocenie jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30 a uzyskaną w modelu istotną korzyścią w QALYs. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy w dwóch domenach (ból, funkcje fizyczne) zaobserwowano istotnie większy odsetek chorych w grupie lenalidomidu, u których odnotowano znaczącą klinicznie poprawę, w odniesieniu do pozostałych trzynastu domen wyniki były porównywalne w grupie lenalidomidu i wyboru badacza.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi Wytocznymi HTA, analiza ekonomiczna nie powinna się opierać o parametry, w odniesieniu do których nie wykazano istotnej statystycznie przewagi jednej terapii nad drugą („W przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu”). Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości nie przedstawił takiego scenariusza.

Wnioskodawca w modelu nie uwzględnił badania MCL-001/EMERGE oceniającego skuteczność lenalidomidu u pacjentów z MCL, u których wystąpił nawrót, progresja lub oporność po zastosowaniu bortezomibu. Aktualnie w Polsce jedną z refundowanych opcji terapeutycznych w I linii jest bortezomib. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, do leczenia lenalidomidem kwalifikować się będą chorzy z nawrotowym lub opornym MCL, a więc także pacjenci po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem bortezomibu. Zgodnie z informacjami zawartymi w rozdziale „4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa” wartości dla mediany PFS, OS czy ORR raportowane w badaniu MCL-001 były niższe niż w badaniu MCL-002/SPRINT: mediana PFS=4,0 miesięcy [3,6-6,9], mediana OS=20,9 miesięcy [13,7-24,4], ogólna odpowiedź na leczenie=ORR 28%.

Dane kosztowe

Przyjęte dane kosztowe odnośnie kosztów jednostkowych są prawidłowe i zgodne ze stanem obowiązującym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

W analizie wnioskodawcy ceny poszczególnych leków zaczerpnięto z aktualnego na dzień złożenia wniosku [redacted] oraz Komunikatu DGL za okres styczeń-sierpień 2018 r. W Obwieszczeniu MZ z dnia 27.06.2019 r. limity finansowania dla wybranych produktów zawierających substancję czynną doksorubicyna i bendamustyna uległy znacznemu obniżeniu. Natomiast porównując „rzeczywiste” ceny leków zaimplementowane do modelu wnioskodawcy (na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-sierpień 2018 r.) z „rzeczywistymi” cenami oszacowanymi na podstawie nowszych komunikatów DGL za styczeń-grudzień 2018 oraz za styczeń-luty 2019, należy stwierdzić, że „rzeczywiste” ceny leków nie uległy istotnemu obniżeniu. W związku z powyższym odstąpiono od aktualizacji kosztów substancji czynnych.

Użyteczność

W badaniu MCL-002 za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zebrano dane dotyczące jakości życia pacjentów w stanie PFS na leczeniu lenalidomidem i „wyborem badacza”. Z uwagi na metodykę zbierania danych tj. dane gromadzono jedynie do progresji choroby, nie było możliwe określenie użyteczności dla pozostałych stanów z modelu, stanu „po progresji” oraz zmniejszenia użyteczności po wystąpieniu działań niepożądanych i po przejściu pacjentów na opiekę paliatywną.

Spośród odnalezionych w ramach pragmatycznego przeglądu literatury, dwie oceny NICE dotyczyły chłoniaka z komórek płaszczka oraz trzy następne oceny NICE odnosiły się do pozostałych chłoniaków nieziarniczych. W konsekwencji, wartości użyteczności dla stanu po progresji, wnioskodawca ustalił w oparciu o publikację wskazującą najniższą wartość użyteczności (ocena NICE TA306 dotycząca leczenia wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B). Z kolei do oszacowania zmniejszenia użyteczności wynikającej ze zdarzeń niepożądanych, wnioskodawca posłużył się trzema badaniami Nafees 2008, Tolley 2012 i Swinburn 2010. W pierwszym badaniu raportowano użyteczności u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w kolejnym u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną i w ostatnim u pacjentów z rakiem nerki. W odniesieniu do określenia zmniejszonej użyteczności wynikającej z opieki paliatywnej wykorzystano raport ERG dotyczący przerzutowego raka trzustki.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie zidentyfikowano błędów.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji wewnętrznej zgodnie z zasadami dobrej praktyki modelowania i krytycznej oceny modeli, zamieszczonymi w wytycznych AOTM z 2016.

W odniesieniu do walidacji konwergencji i zewnętrznej wnioskodawca poinformował o podjęciu próby takiej walidacji, jednak nie przeprowadzono jej ze względu na fakt, że w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dla LEN w leczeniu MCL.

W związku z brakiem walidacji konwergencji w Tabeli 35 przedstawiono zestawienie podstawowych założeń i wyników analiz ekonomicznych ocenianych przez PBAC i AOTMiT w MCL.

Tabela 35. Podstawowe założenia i wyniki analiz ekonomicznych dla rozpoznania MCL.

Analiza ekonomiczna	Model	Porównane interwencje	Populacja	horyzont	Metodyka i wyniki			
					LEN	Wybór badacza	Inkrement	
AWA nr. 4331.29.2019 Revlimid	Opis metody znajduje się w niniejszym analizie weryfikacyjnej w Rozdziale 5.1		Nawrotowo oporny MCL	10 lat – wariant analizy wrażliwości	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
					Koszt sub	[redacted]	[redacted]	[redacted]
					[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszt komparatora (wybór badacza) w modelu Imbruvica i Revlimidu jest podobny (34 167 PLN vs. [REDACTED] PLN), natomiast koszt całkowity zastosowania samego produktu Revlimid jest niższy w porównaniu do kosztu zastosowania produktu Imbruvica ([REDACTED] PLN vs. [REDACTED] PLN; [REDACTED]: [REDACTED] PLN vs. [REDACTED] PLN). Pomimo że koszt ([REDACTED]) za dzienną dawkę produktu Imbruvica jest niższy w porównaniu do kosztu produktu Revlimid ([REDACTED] PLN vs. [REDACTED] PLN) to w połączeniu z dłuższym okresem dawkowania generuje wyższy koszt całkowity po stronie produktu Imbruvica. Oba leki stosowane są do wystąpienia progresji choroby, w związku z czym czas dawkowania można powiązać z wartościami PFS w badaniu MCL002 i Dreyling 2016 (odpowiednio 8,7 mies. vs. 15,6 mies.). Dodatkowo istnieją duże różnice w kosztach pozostałych uwzględniających kolejne linie leczenia, diagnostykę, monitorowanie, podania leku i wystąpienie działań niepożądanych (koszty pozostałe Revlimid: [REDACTED] PLN vs. 35 394 PLN koszty pozostałe Imbruvica). W modelu ekonomicznym w ramieniu Revlimidu pozostałe koszty generowane są głównie przez koszty leczenia i monitorowania w stanie progresji ([REDACTED] PLN i [REDACTED] PLN z [REDACTED] PLN).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności przeprowadzoną z perspektywy zarówno NFZ, jak i wspólnej NFZ i pacjenta, w 20-letnim (tj. dożywočním) horyzoncie czasowym, w której porównał lenalidomid z „wyborem badacza”. Należy zauważyć, że w analizie ekonomicznej „wybór badacza” ma efektywność kliniczną określoną w oparciu o badanie MCL-002, podczas gdy jego koszty oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych. Zatem komparator w analizie wnioskodawcy w aspekcie efektywności klinicznej jest zbiorem monoterapii, a kosztów – zazwyczaj politerapii.

Populacja została określona zgodnie z wnioskiem, jednak należy podkreślić, istotne różnice pomiędzy kryteriami włączenia do programu lekowego a kryteriami włączenia do badania MCL-002. W badaniu tym zawężono populację z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą do pacjentów nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii i/lub przeszczepu.

Jednym z podstawowych ograniczeń, jest uzyskanie w modelu ekonomicznym istotnej przewagi lenalidomidu nad wyborem badacza w efektach zdrowotnych (LYG, QALYs) pomimo nieistotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym zaobserwowanej w badaniu MCL-002. Zgodnie z obecnie obowiązującymi Wytycznymi HTA, analiza ekonomiczna nie powinna się opierać o parametry, w odniesieniu do których nie wykazano istotnej statystycznie przewagi jednej terapii nad drugą.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie lenalidomidu w miejsce „wyboru lekarza” jest droższe i przynosi większe korzyści wyrażone w jednostkach QALY. Oszacowany ICUR dla porównania LEN vs wybór badacza wyniósł ok. [REDACTED] i ok. [REDACTED]. Wartość ta znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego lenalidomid nie jest technologią kosztowo-użyteczną.

W wyniku przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wniosków z analizy podstawowej. Deterministyczna jednokierunkowa analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, iż lenalidomid [REDACTED]

[REDACTED] oraz bez względu na przyjętą perspektywę (NFZ i wspólna). Największy wpływ na oszacowany ICUR miał [REDACTED]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że przy przyjętym progu użyteczności kosztowej prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii w każdej z perspektyw, zarówno w scenariuszu [REDACTED]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego finansowania lenalidomidu (Revlimid) w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle-cell lymphoma*, MCL) spełniających kryteria włączenia dla wnioskowanego programu lekowego.”

Populację stanowili pacjenci spełniający kryteria realizacji proponowanego programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7).

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z chłoniakiem z komórek płaszczka.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizy wpływu na budżet przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego.

Koszty

W analizie wpływu na budżet, koszty analizowanych terapii zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla lenalidomidu. W analizie uwzględniono koszty:

- nabycia i podania substancji czynnych,
- monitorowania leczenia,
- diagnostyki w programie lekowym,
- leczenia zdarzeń niepożądanych
- opieki końca życia.

Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w dwóch scenariuszach sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, w przypadku braku finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w docelowej populacji chorych (tj. stosowanie leków/schematów leczenia stosowanych w ramach wyboru lekarza);
- scenariusza „nowego”, w przypadku finansowania lenalidomidu w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych, (tj. leczenie lenalidomidem).

W ramach scenariusza „istniejącego”,

Żałożono, że przejmowanie rynku leków przez lenalidomid będzie proporcjonalne do odsetków chorych je stosujących.

Przyjęto założenie stopniowego rozpoczynania leczenia przez chorych w ciągu roku. W analizie założono, że liczebność pacjentów włączanych do analizy w pierwszym roku będzie wynikać z chorobowości na MCL (pacjenci

zdiagnozowani podczas rozpoczęcia programu), a w drugim i trzecim roku z rocznej zapadalności (pacjenci nowo diagnozowani).

W scenariuszu „nowym” założono, że produkt leczniczy Revlimid będzie finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej 1120.0, a wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą zmianę następujących parametrów: perspektywa, intensywność dawkowania, koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów (w tym koszty leczenia z wyboru badacza), zastosowane rozkłady PFS i OS. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w BIA wnioskodawcy w rozdziale 2.7.

Parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej, gdzie czas leczenia oszacowano na podstawie krzywych PFS i danych liczbowych pochodzących z badań klinicznych (tj. porównania bezpośredniego lenalidomidu z wyborem badacza).

W modelu nie uwzględniono dawki 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg oraz 20 mg leku. Przyjęcie możliwości stosowania dawek niższych i tańszych związane jest z niższymi kosztami w ramieniu interwencji. Tym samym założenie ma charakter konserwatywny i może być związane z przeszacowaniem kosztów leczenia lenalidomidem.

Do modelu włączono 6 schematów leczenia z wyboru lekarza:



Schematy leczenia z wyboru lekarza

zaimplementowane w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Schematy leczenia z wyboru lekarza zastosowane w modelu.

Lek/schemat	Dawkowanie	Odsetek chorych
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Populacja docelowa

Do oszacowania populacji docelowej wykorzystano dane źródłowe zaczerpnięte z Analizy weryfikacyjnej Agencji nr OT.4351.37.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją ibrutynibu (Imbruvica) w ramach programu lekowego: Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka.

W celu oszacowania liczebności pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą wykorzystano dane GUS na 31.12.2017 r. oraz dane epidemiologiczne z brytyjskiego rejestru nowotworów hematologicznych HMRN (dane na lata 2007-2016) (ang. Haematological Malignancy Research Network; HMRN). Nie odnaleziono dokładnych danych na temat chorobowości MCL w Polsce.

Liczbę pacjentów nowo diagnozowanych w każdym roku analizy oszacowana na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego na 2006 r. (Gałązka 2007). Wzrost liczby zachorowań na wszystkie chłoniaki niezziarnicze ogółem uzyskano z Krajowego Rejestru Nowotworowego (KRN) między 2006 r. a 2015 r. (AWA Nr: OT.4351.37.2016).

Odsetki pacjentów dla poszczególnych etapów, pochodzące z badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczą.

Liczebność pacjentów w analizie podstawowej, testowano w ramach scenariusza minimalnym i maksymalnym. Opis scenariuszy znajduje się w BIA Wnioskodawcy w rozdziale 2.2.2.

Udział w rynku

Strukturę rynku leków w ramieniu wybór lekarza oraz zużycie zasobów przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie ekspertów klinicznych oraz na podstawie danych pochodzących z AWA Nr: OT.4351.37.2016.

Koszty

W modelu wykorzystano założenia i wyniki analizy ekonomicznej. W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, monitorowania leczenia, diagnostyki w programie lekowym, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki końca życia.

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu lenalidomidu (Revlimid) ustalono na podstawie

Tabela 37. Wnioskowana cena preparatu Revlimid

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WLF, PLN	WDŚ, PLN
21 kaps. twarde, 5 mg					
21 kaps. twarde, 10 mg					
21 kaps. twarde, 15 mg					
21 kaps. twarde, 25 mg					

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

W ramach dostosowywania dawki preparatu istnieje możliwość przyjmowania przez pacjentów dawki 20 mg, która nie jest dostępna w Polsce. W takim przypadku pacjent będzie przyjmować kapsułkę zawierającą 15 mg lenalidomidu oraz dodatkowo kapsułkę zawierającą 5 mg leku,

Koszty leków przyjęto na poziomie średniej ważonej udziałem w rynku w cenach raportowanych przez DGL (komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami).

Koszt podania lenalidomidu oszacowano zakładając, że będzie on przepisywany w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu co miesiąc.

Podstawowe dane zawierające koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet.

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt lenalidomidu		

Parametr	Wartość		Źródło
Koszty leków w schematach włączonych do wyboru lekarza	Koszt NFZ przeliczony na 28 dni, PLN	Łącznie***	Komunikaty DGL za okres styczeń-sierpień 2018 r., [redacted]
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
Koszt monitorowania choroby w stanie przed progresją (28 dni)	[redacted]		opinia ekspertów
Koszt podania lenalidomidu	99,50 PLN (28 dni)		Zarządzenie Nr 98/2018/DGL NFZ
Koszty podania leków z wyboru lekarza	Koszt na 28 dni, PLN	Łącznie	Analiza ekonomiczna Ibrutynib (AWA Nr: OT.4351.37.2016)
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
Koszt diagnostyki	196,50 PLN		Zarządzenie Nr 75/2018/DGL NFZ
Koszt opieki paliatywnej	3 496,34 PLN		Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ NFZ, Sprawozdanie Stowarzyszenia Hospicjum za rok 2016.

Parametr	Wartość			Źródło
	Zdarzenie niepożądane	NFZ	NFZ + pacjent	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia	Limfopenia			Opinia ekspertów, Analiza ekonomiczna Ibrutynib (AWA Nr: OT.4351.37.2016)
	Leukopenia	1 646,82	1 716,94	
	Niedokrwistość	2 162,04	2 162,04	
	Trombocytopenia	485,79	485,79	
	Neutropenia	1 646,82	1 716,94	

* Koszty lenalidomidu przeliczony na 28 dni, bez uwzględnienia średniej względnej intensywności dawki RDI (ang. relative dose intensities) RDI (na podstawie wyników z badania MCL-002 – ██████████ w ramieniu lenalidomidu). Perspektywa NFZ jest równa perspektywie wspólnej NFZ i pacjenta; ** Ważona odsetkiem chorych ██████████ z perspektywy łącznej NFZ i chorego; *** Bez uwzględnienia RDI (na podstawie wyników z badania MCL-002 – ██████████ w ramieniu komparatora).

Komentarz Agencji:

W analizie wnioskodawcy ceny poszczególnych leków zaczerpnięto z aktualnego na dzień złożenia wniosku ██████████ oraz Komunikatu DGL za okres styczeń-sierpień 2018 r. Na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27.06.2019 r. limity finansowania dla wybranych produktów zawierających substancję czynną dokсорubicyna i bendamustyna uległy znacznemu obniżeniu. W wyniku porównania „rzeczywistych” cen leków zaimplementowanych do modelu wnioskodawcy (na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-sierpień 2018 r.) z „rzeczywistymi” cenami oszacowanymi na podstawie nowszych komunikatów DGL za styczeń-grudzień 2018 oraz za styczeń-luty 2019, należy stwierdzić, że „rzeczywiste” ceny leków nie uległy istotnemu obniżeniu. W związku z powyższym odstąpiono od aktualizacji kosztów substancji czynnych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	██████████	██████████	██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		██████████	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	██████████	██████████	██████████

* liczba chorych leczonych lenalidomidem w listopadzie 2018 r. (zgodnie z danymi Wnioskodawcy)

Komentarz:

W opinii profesora J. Walewskiego obecnie jest 300 dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Natomiast odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją na podstawie oszacowań własnych wyniosła 20%-30%.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant najbardziej prawdopodobny [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ██████████		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Koszty stosowania lenalidomidu	██████████	██████████	██████████
Koszty stosowania leków z wyboru lekarza	██████████	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████	██████████
Scenariusz nowy			
Koszty stosowania lenalidomidu	██████████	██████████	██████████
Koszty pozostałe*	██████████	██████████	██████████

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Koszty stosowania leków z wyboru lekarza			
Koszty sumaryczne			
Koszty inkrementalne			
Koszty stosowania lenalidomidu			
Koszty pozostałe*			
Koszty stosowania leków z wyboru lekarza			
Koszty sumaryczne			

* koszt lenalidomidu (substancji czynnej), podania i monitorowania w ramach programu lekowego.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały, iż objęcie finansowaniem produktu leczniczego Revlimid będzie związane z

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Uznano za zasadne, że odpowiednim komparatorem dla lenalidomidu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka powinny być leki stosowane w ramach wyboru lekarza („wybór lekarza”). Według opinii eksperta profesora J. Walewskiego aktualnie stosowaną technologią medyczną w ramach RDTL jest ibrutinib. Należy jednak zaznaczyć, iż na dzień złożenia niniejszego wniosku produkt leczniczy Imbruvica nie był finansowany w analizowanym wskazaniu, a pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w ramach RDTL otrzymał po wpłynięciu niniejszego wniosku (patrz również rozdz. 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii – komentarz pod tabelą).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Otrzymano odmowne pismo z NFZ dnia 21.06.2019 r., odnośnie danych dotyczących produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE/?	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Revlimid, wnioskodawca określił roczną wielkość dostaw <ul style="list-style-type: none"> ▪ leku 5 mg w 1 roku na 180 opakowań, w 2 roku na 204 opakowań; ▪ leku 10 mg w 1 roku na 348 opakowań, w 2 roku na 408 opakowań; ▪ leku 15 mg w 1 roku na 252 opakowań, w 2 roku na 288 opakowań; ▪ leku 25 mg w 1 roku na 1356 opakowań, w 2 roku na 1572 opakowań; <p>W wyniku oszacowania liczby opakowań w dawce 25 mg - roczna wie kość dostaw w 1 roku wynosi w 1 roku około [] opakowań, w 2 roku okoo [] opakowań, natomiast w 3 roku analizy [] opakowań.</p>
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, której wyniki zostały opisane w rozdziale 3.5.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu elektronicznego wnioskodawcy, nie zidentyfikowano błędów wpływających na wyniki analizy wpływu na budżet.

Wnioskodawca zakłada, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie, zatem nie uwzględniono odpłatności świadczeniobiorcy. Lenalidomid jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1120.0, Lenalidomid w ramach katalogu B. Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla lenalidomidu w ramach istniejącej grupy limitowej 1120.0.

Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdziału 5 BIA wnioskodawcy):

„Ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie liczby nowych pacjentów rozpoczynających leczenie oraz przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej. Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztowych modelu użyteczności kosztów bez dyskontowania.”

„Do ograniczeń analizy zaliczyć należy małą liczbę ekspertów klinicznych biorących udział w badaniu ankietowym. Należy jednak zaznaczyć, że dane w zakresie określenia struktury rynku leków w ramieniu wybór lekarza oraz zużycia zasobów odznaczały się wysoką spójnością, natomiast wysokie odsetki pacjentów kwalifikujących się do leczenia II i dalszych linii oraz do przyjmowania lenalidomidu nie wskazują na niedoszacowanie liczebności populacji.”

„Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych i spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wykonano jednokierunkową analizę wrażliwości w odniesieniu do niepewności głównych parametrów oraz perspektywy analizy. Opis parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości został opisany w rozdziale „6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy”. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości zamieszczono w BIA wnioskodawcy w rozdziale 2.7.

Największy wpływ na wyniki analizy mają

Wybrane wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC	III rok, PLN	Zmiana vs BC
BC						
1B						
3						
BC						
1B						
3						

BC - analiza podstawowa (ang. base case); **Scenariusz 1B** - koszty schematów włączonych w ramach wyboru lekarza (koszt najdroższego schematu); **Scenariusz 3** - względne intensywności dawki

Oszacowanie dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego finansowania lenalidomidu (Revlimid) w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą (ang. mantle-cell lymphoma, MCL) spełniających kryteria włączenia dla wnioskowanego programu lekowego.

W analizie wrażliwości wprowadzenie finansowania lenalidomidu w docelowej populacji chorych związane jest z

Największy wpływ na wyniki analizy mają

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

„Celem niniejszej analizy jest przedstawienie rozwiązania, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości odpowiadającej dodatkowym kosztom finansowania lenalidomidu w leczeniu chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.”

Autorzy AR wnioskodawcy rozpatrywali założenie odnośnie redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).

W analizie oszacowano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla adalimumabu, cetuksymabu oraz paliwizumabu. Wybór leków uwzględnionych w analizie wynika z wygaśnięcia praw ochronnej patentowej dla wymienionych substancji, co daje możliwość wprowadzenia odpowiedników, w związku z czym oszczędności mogą być generowane od rozpoczęcia programu. Wybrane leki są stosowane w ramach programu lekowego, w związku z czym są refundowane w 100%. Wprowadzenie tańszych odpowiedników spowoduje obniżenie limitu finansowania nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 ustawy refundacyjnej. Zgodnie z ustawą refundacyjną w przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu podstawą limitu w grupie limitowej jest cena hurtowa za DDD tego odpowiednika, a urzędowa cena zbytu z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leków będących przedmiotem analizy.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego, analogicznego dla horyzontu analizy wpływu na system opieki zdrowotnej (BIA), tj. dla 3-letniego horyzontu czasowego.

W ramach AR wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji: adalimumabu (Humira; grupa limitowa 1050.1), cetuksymabu (Erbix; grupa limitowa 1057.0) oraz paliwizumabu (Synagis; grupa limitowa 1073.0) (Obwieszczenie MZ). Roczne koszty refundacji adalimumabu, cetuksymabu i paliwizumabu oraz prognozowane oszczędności przedstawiono w tabeli poniższej. Oszacowania wnioskodawca przeprowadził na podstawie komunikatów DGL za okres wrzesień 2017-sierpień 2018 (DGL).

Tabela 43. Roczne koszty refundacji leków oraz prognozowane oszczędności.

Lek	Kwota refundacji w okresie ostatnich 12 mies., PLN	Kwota refundacji po redukcji cen, PLN	Oszczędności, PLN
adalimumab			
cetuksymab			
paliwizumab			
SUMA			

Według obliczeń wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w BIA wnioskodawcy. Łączny wzrost kosztów [redacted]. Natomiast uwolnione w tym horyzoncie zasoby, w związku z wprowadzeniem zaproponowanych w analizie racjonalizacyjnej rozwiązań, oszacowano na [redacted].

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 44. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL Revlimid

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
<p>Kryteria kwalifikacji: „Do programu kwalifikowani są pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.”</p> <p>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) „ciąża; 2) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn) 3) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.” 	<p>Produkt Revlimid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.</p>	<p>Wnioskowane wskazanie określone poprzez kryteria kwalifikacji do programu lekowego jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym.</p> <p>Należy jednak zaznaczyć, iż w głównym badaniu MCL-002/SPRINT kryteria kwalifikacji były dodatkowo zawężone, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mierzalna masa guza (węzły chłonne o wymiarach co najmniej ≥ 2 cm), mierzone obrazem CT lub rezonansem magnetycznym, • MCL potwierdzony ekspresją cykliny D1 (alternatywnie D2 lub D3) • stan kliniczny wg ECOG: 0-2, • przewidywana długość życia powyżej 3 miesięcy • Brak możliwości zastosowania intensywnej chemioterapii lub przeszczepu komórek macierzystych w ocenie badacza • pacjenci oporni (tzn. bez pełnej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi na poprzednie schematy) lub u których wystąpił nawrót 1-3 razy i po udowodnieniu postępującej choroby po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie chemioterapii skojarzonej ze środkiem alkilującym lub jedną lub więcej z następujących opcji: antracyklina, cytarabina i fludarabina (z lub bez rytuksymabu), • pacjenci po niepowodzeniu przeszczepu komórek macierzystych
	<p>Przeciwwskazania</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. • Kobiety ciężarne. • Kobiety mogące zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży 	-
	<p>Rozmiar guza</p> <p>Chłoniak z komórek płaszczka</p> <p>Lenalidomid nie jest zalecany w leczeniu pacjentów z dużym rozmiarem guza, jeśli możliwe jest zastosowanie innych schematów leczenia.</p> <p><i>Wczesny zgon</i></p> <p>W badaniu MCL-002 wystąpił znaczący, ogólny wzrost liczby wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni). U pacjentów z dużym rozmiarem guza w chwili rozpoczęcia leczenia występuje zwiększone ryzyko wczesnego zgonu; odnotowano 16/81 (20%) wczesnych zgonów w grupie otrzymującej lenalidomid i 2/28 (7%) wczesnych zgonów w grupie kontrolnej. W ciągu 52 tygodni wartości te wynosiły odpowiednio 32/81 (40%) oraz 6/28 (21%)</p> <p>Duży rozmiar guza zdefiniowano jako przynajmniej jedną zmianę o średnicy ≥ 5 cm lub 3 zmiany o średnicy ≥ 3 cm.</p>	<p>Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie EPAR, w populacji ITT odnotowano wyższy odsetek zgonów w ciągu pierwszych 20 tygodni w grupie LEN 22/170 (13%) w porównaniu do grupy kontrolnej 6/84 (7%). Obecność dużej objętości guza związana była z większym ryzykiem wczesnego zgonu: 16/81 (20%) wczesnych zgonów (ang. early deaths) w ramieniu LEN i 2/28 (7%) w ramieniu kontrolnym. Dla 52 tygodni wartości te wynosiły 32/84 (39,5%) oraz 6/28 (21%).</p> <p>Autorzy raportu EPAR wnioskują, że chociaż jednoznaczny związek pomiędzy leczeniem a wczesnymi zgonami nie został ustalony, ze względu na obecność różnych czynników zakłócających w badaniu MCL-002 i małą liczbę osób w analizowanych podgrupach, to nie zaleca się stosowania lenalidomidu u chorych z</p>

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
		<p>dużą objętością guza, jeśli dostępne są alternatywne opcje leczenia.⁸</p> <p>Zdaniem analityków, w związku z niepewnością odnośnie bezpieczeństwa stosowania leku w grupie pacjentów dużym rozmiarem guza, powinno się rozważyć zawężenie kryteriów kwalifikacji do programu, bądź kryteriów wykluczenia z udziału w programie, według wielkości guza.</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie: „Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leku, mimo zmniejszenia dawki zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego”</p>	<p><u><i>Chłoniak z komórek płaszczka</i></u> <u><i>Zalecana dawka</i></u> Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli.</p>	<p>W ChPL Revlimid nie zawężono czasu leczenia do wystąpienia progresji choroby. Jednak zapisy wnioskowanego programu są zgodne w tym aspekcie z badaniem MCL-002/SPRINT, w którym terapię lenalidomidem kontynuowano do progresji lub nieakceptowalnych działań toksycznych.</p>

Uwagi na podstawie opinii prof. Walewskiego:

- Monitorowanie leczenia: „Ocena przede wszystkim tych dolegliwości/objawów oraz parametrów choroby, były powodem kwalifikacji do leczenia i/lub które występowały przed jego rozpoczęciem.”
- Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa: „Zwracanie uwagi na możliwość wystąpienia drugiego nowotworu.”

⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp: 18.06.2019)

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: leczenie *dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka* przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – NICE, <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – SMC, <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – AWMSG, <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – NCPE, <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – CADTH, <http://www.cadth.ca/>
- Francja – HAS, <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – IQWiG, <https://www.iqwig.de/>
- Australia – PBAC, <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – PTAC, <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.06.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego revlimid/lenalidomide.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące stosowania lenalidomidu u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka, w tym 1 pozytywną (HAS 2017) i 1 negatywną (PBAC 2016). Pomimo pozytywnej rekomendacji, HAS wskazuje na brak dodatkowej korzyści ze stosowania lenalidomidu względem monochemioterapii. Ponadto zaleca, by w przypadku chorych z dużą objętością guza stosować Revlimid z zachowaniem ostrożności i jedynie przy braku innych opcji leczenia. Z kolei podstawą negatywnej rekomendacji PBAC była niepewność dla skuteczności klinicznej, brak przewagi w zakresie wydłużenia przeżycia OS oraz niepewność odnośnie efektywności kosztowej leku.

Ponadto trzy instytucje (NICE⁹, SMC 2016 i AWMSG 2016) poinformowały o braku rekomendacji dla leku w w/w wskazaniu, wynikającej z braku przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Revlimid

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2017	Nawrotowy i oporny chłoniak z komórek płaszczka	HAS rekomenduje umieszczenie lenalidomidu (Revlimid®) w monoterapii na liście leków refundowanych w leczeniu szpitalnym. Nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej z zastosowania leku w porównaniu do monochemioterapii. Wykazano nieznaczną poprawę w zakresie PFS w porównaniu do monochemioterapii, która nie jest już obecnie praktyką kliniczną leczenia nawrotowego i opornego MCL. Ponadto, nie wykazano poprawy w przeżyciu całkowitym OS względem monochemioterapii. REVLIMID, jako monoterapia, jest opcją leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (zgodnie z kryteriami wykluczenia badania). U pacjentów z dużą objętością guza jego stosowanie jest zalecane tylko przy braku dostępnej alternatywnej terapii i przy ścisłym monitorowaniu. Rodzaje chemioterapii podawane w monoterapii w ramieniu kontrolnym (cytarabina, gemcytabina, fludarabina, rytuksymab i chlorambucyl) uznano za leczenie nieoptymalne, które nie odzwierciedla już aktualnego postępowania i które nie umożliwia odniesienia wyników badania do praktyki francuskiej.
PBAC 2016	Pacjenci z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii	PBAC odrzuca umieszczenie lenalidomidu na liście leków refundowanych w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka na podstawie niepewnej skuteczności, braku wykazanego wydłużenia przeżycia całkowitego w badaniu klinicznym oraz niepewnej efektywności kosztowej.

⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag508>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Belgia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Bułgaria	Nd.	Nd.	Nd.
Chorwacja	Nie	Nd.	Nd.
Cypr	Nie	Nd.	Nd.
Czechy	Nie	Nd.	Nd.
Dania	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Estonia	Nie	Nd.	Nd.
Finlandia	Nie	Nd.	Nd.
Francja	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Grecja	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Hiszpania	Nie	Nd.	Nd.
Holandia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Irlandia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Islandia	Nie	Nd.	Nd.
Liechtenstein	Nie	Nd.	Nd.
Litwa	Nie	Nd.	Nd.
Luksemburg	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Łotwa	Nd.	Nd.	Nd.
Malta	Nie	Nd.	Nd.
Niemcy	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Norwegia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Portugalia	Nie	Nd.	Nd.
Rumunia	Nd.	Nd.	Nd.
Słowacja	Nie	Nd.	Nd.
Słowenia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Szwajcaria	Nie	Nd.	Nd.
Szwecja	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Węgry	Nie	Nd.	Nd.
Wielka Brytania	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Włochy	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie

Nd. – nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Revlimid jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Nie wskazano poziomu refundacji. We wszystkich krajach, w których lek jest refundowany, finansowanie jest ograniczone do wskazania zgodnego z ChPL. Innych ograniczeń nie wskazano. W żadnym z wymienionych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.05.2019, znak PLR.4600.4634.2018.12.AP, PLR.4600.4635.2018.11.AP, PLR.4600.4636.2018.11.AP, PLR.4600.4637.2018.11.AP (data wpływu do AOTMiT 17.05.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”.

Problem zdrowotny

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępem okresy remisji stają się coraz krótsze. Mediana przeżycia całkowitego wynosi ok. 5-6 lat (w zeszłej dekadzie ok. 3 lat).

Chłoniak z komórek płaszczka stanowi około 6-9% (są źródła, które podają szerszy przedział: 5-10%) wszystkich chłoniaków nieziarniczych w krajach Europy Zachodniej. Według różnych źródeł, roczna zapadalność na MCL wynosi 1-2/100 000 do 2-3/100 000 i ma tendencję wzrostową. MCL obserwuje się najczęściej wśród osób w średnim i starszym wieku; mediana w chwili rozpoznania to 68 lat. Choroba częściej występuje u mężczyzn (stosunek zachorowań M:K=3-4:1).

Rokowanie zależy w znacznej mierze od oceny stanu sprawności pacjenta (np. według WHO/ECOG), a w mniejszym stopniu od oceny stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), ponieważ w momencie rozpoznania u większości chorych stwierdza się stopień III lub IV. W badaniu Hoster 2008 zaobserwowano, że szczególną wartość dla określenia rokowania mają 4 czynniki: wiek, stopień sprawności, aktywność LDH i liczba leukocytów w μ l. Na ich bazie powstało narzędzie do określenia rokowania w MCL: indeks MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), który najdokładniej prognozuje rokowanie w MCL. Przeżycie całkowite chorych na MCL charakteryzuje się dużą zmiennością i jest zależne głównie od kategorii ryzyka według MIPI oraz typu nowotworu. Mediana przeżycia dla wszystkich MCL zawiera się w przedziale 3-7 lat; w przypadku typu indolentnego wzrasta do 5-12 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią prof. Walewskiego, aktualnie finansowany w ramach procedury RDTL jest ibrutynib. Jest on wskazywany przez eksperta oraz rekomendacje kliniczne jako technologia najskuteczniejsza. Należy jednak zaznaczyć, iż na dzień złożenia niniejszego wniosku produkt leczniczy Imbruvica nie był finansowany w analizowanym wskazaniu, a pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w ramach RDTL otrzymał po wpłynięciu niniejszego wniosku (patrz również rozdz. 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii – komentarz pod tabelą).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach wyszukiwania wnioskodawcy nie odnaleziono randomizowanych badań, które oceniałyby stosowanie polichemioterapii w ramach wyboru lekarza w analizowanej populacji chorych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją II fazy (MCL-002, SPRINT) przeprowadzone wśród pacjentów z opornością na zastosowane leczenie, lub u których doszło do wznowy od jednego do trzech razy. W badaniu tym porównywano lenalidomid z monoterapią lekiem w ramach wyboru badacza.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu MCL-002 (SPRINT) było przeżycie wolne od progresji.

PFS: W badaniu MCL-002 (SPRINT) wykazano, że w ocenie centralnej komisji czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu był **istotnie statystycznie** dłuższy w grupie chorych stosujących LEN w porównaniu do grupy kontrolnej. W ocenie komisji mediana PFS dla ramienia LEN wyniosła 8,7 mies. [95% CI: 5,5-12,1] w porównaniu do 5,2 mies. [95% CI: 3,7;6,9] w grupie stosującej monoterapię lekiem z wyboru badacza. Stosowanie LEN wiązało się z mniejszym o 39% ryzykiem progresji choroby lub zgonu w stosunku do grupy „wybór lekarza”: **HR=0,61; 95% CI: 0,44;0,84, p=0,004**.

OS: Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego między grupą leczoną LEN, a grupą stosującą leki z wyboru badacza. Dla okresu obserwacji 41,3 miesięcy mediana OS wyniosła 27,7 miesięcy (22,6; 35,2) w ramieniu LEN oraz 21,1 miesięcy (16,0; 31,6) w grupie „wybór lekarza”.

Odpowiedź na leczenie: W grupie leczonej LEN, odsetek ogólnej odpowiedzi ORR wyniósł 23% w porównaniu do 7% w grupie wybór lekarza; różnica ta była istotna statystycznie: dla 41,3 miesięcy obserwacji **OR=3,87 (1,57; 9,56), p=0,003** (ocena badacza). Odsetek osób, które uzyskały odpowiedź częściową w grupie LEN wyniósł 35% wobec 11% w grupie osób leczonych monochemioterapią. Szansa uzyskania odpowiedzi całkowitej była istotnie wyższa w grupie osób leczonych LEN w porównaniu do leków z wyboru lekarza: **OR: 4,55 (95% CI 2,13; 9,72), p<0,0001** (ocena komisji). Natomiast odsetek chorych uzyskujących stabilną chorobę był znamienne statystycznie niższy w grupie badanej (29%) w porównaniu do grupy kontrolnej (52%), co przełożyło się na mniejszą szansę osiągnięcia stabilnej choroby wśród leczonych LEN względem wyboru lekarza: **OR=0,38 (0,22; 0,65), p=0,0004** (ocena komisji). Odsetki pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie oraz u których wystąpiła progresja choroby wskazują na przewagę LEN, jednak obserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Czas do wystąpienia zdarzenia: Wykazano, że stosowanie LEN wiązało się z: krótszym czasem do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (mediana 4,3 miesiąca vs ne), dłuższym czasem trwania odpowiedzi (mediana 16,1 vs 10,4) oraz dłuższym czasem do wystąpienia progresji choroby w porównaniu do grupy stosującej leki w ramach wyboru lekarza (mediana 9,1 vs 5,7), jednak brak jest dowodów na istotność statystyczną różnic.

Jakość życia: W przypadku oceny jakości życia chorych wykazano, iż stosowanie LEN wiązało się z uzyskaniem $\geq 10\%$ poprawy u istotnie statystycznie większego odsetka badanych w dwóch domenach: funkcje fizyczne: 24% w grupie LEN vs 8% w grupie „wybór lekarza”, $p=0,003$ oraz ból: 29% w grupie LEN vs 18% w grupie „wybór lekarza” $p=0,047$.

Dodatkowo, w grupie stosujących LEN zaobserwowano istotny statystycznie mniejszy wzrost wielkości nowotworu w porównaniu z grupą kontrolną (MD=-48,5% [95%CI: -78,88; -18,12, $p=0,002$]).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu MCL-002 zdarzenia niepożądane ogółem występowały znamienne statystycznie częściej wśród chorych stosujących LEN (84%) w porównaniu do ramienia „wybór lekarza” (60%) (**OR=3,42 [1,87; 6,25]; p<0,0001**).

Odnotowano istotne statystycznie większą częstość występowania zmęczenia (**OR=4,86 [1,66; 14,24] p=0,004**), zaparc (**OR=3,14 [1,17; 8,47] p=0,02**) oraz zapalenia nosogardła (**OR=2,75 [1,01; 7,46] p=0,047**) w grupie LEN względem grupy „wybór lekarza”. Wszystkie te zdarzenia były 1-2 stopnia.

Dla zdarzeń o stopniu równym lub wyższym 3 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia w grupie LEN należały: neutropenia (44%), trombocytopenia (18%), leukopenia (8%) oraz anemia (8%).

Dodatkowe informacje na podstawie raportu EPAR:

Zgodnie z wyjściową charakterystyką pacjentów biorących udział w badaniu MCL-002/SPRINT, większy odsetek chorych z dużą wielkością guza był obecny w grupie lenalidomidu niż w grupie kontrolnej (47,6% [81/170] vs 33,3% [28/84]).

W populacji ITT odnotowano wyższy odsetek zgonów w ciągu pierwszych 20 tygodni w grupie LEN 22/170 (13%) w porównaniu do grupy kontrolnej 6/84 (7%). Obecność dużej objętości guza związana była z większym ryzykiem wczesnego zgonu: 16/81 (20%) wczesnych zgonów (ang. early deaths) w ramieniu LEN i 2/28 (7%) w ramieniu kontrolnym. Dla 52 tygodni wartości te wynosiły 32/84 (39,5%) oraz 6/28 (21%).

Analiza przeżycia całkowitego OS wykazała, iż w podgrupie chorych z małą objętością guza stosowanie LEN wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu $HR=0,71$ (95%CI: 0,42; 1,19, $p=0,196$). Natomiast w podgrupie z **dużą objętością guza** leczenie LEN związane było ze wzrostem ryzyka zgonu $HR=1,17$ (95%CI: 0,66; 2,08, $p=0,583$). Wyniki te nie były istotne statystycznie. Jak podkreślono w dokumencie EPAR, wyniki te należy interpretować z ostrożnością ze względu na mniejszą liczbę pacjentów z dużą wielkością guza w ramieniu kontrolnym ($n=28$) względem grupy badanej LEN ($n=81$).

Przedstawiona wieloczynnikowa analiza wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni od randomizacji) w obu ramionach badania (n=28) wykazała, że potencjalnym czynnikiem prognostycznym dla wczesnego zgonu może być duża wielkość guza, a nie zastosowane leczenie (OR=0,262, p=0,007). Jednakże, ze względu na małą liczbę pacjentów, szczególnie po podzieleniu na podgrupy do analizy post-hoc, wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością.

Chociaż jednoznaczny związek pomiędzy leczeniem a wczesnymi zgonami nie został ustalony, to nie zaleca się stosowania lenalidomidu u chorych z dużą objętością guza, jeśli dostępne są alternatywne opcje leczenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności przeprowadzoną z perspektywy zarówno NFZ, jak i wspólnej NFZ i pacjenta, w 20-letnim (tj. dożywotnym) horyzoncie czasowym, w której porównał lenalidomid z „wybozem badacza”. Należy zauważyć, że w analizie ekonomicznej „wybór badacza” ma efektywność kliniczną określoną w oparciu o badanie MCL-002, podczas gdy jego koszty oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych. Zatem komparator w analizie wnioskodawcy w aspekcie efektywności klinicznej jest zbiorem monoterapii, a kosztów – zazwyczaj politerapii.

Populacja została określona zgodnie z wnioskiem, jednak należy podkreślić, istotne różnice pomiędzy kryteriami włączenia do programu lekowego a kryteriami włączenia do badania MCL-002. W badaniu tym zawężono populację z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka do pacjentów nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii i/lub przeszczepu.

Jednym z podstawowych ograniczeń, jest uzyskanie w modelu ekonomicznym istotnej przewagi lenalidomidu nad wyborem badacza w efektach zdrowotnych (LYG, QALYs) pomimo nieistotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym zaobserwowanej w badaniu MCL-002. Zgodnie z obecnie obowiązującymi Wytycznymi HTA, analiza ekonomiczna nie powinna się opierać o parametry, w odniesieniu do których nie wykazano istotnej statystycznie przewagi jednej terapii nad drugą.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie lenalidomidu w miejsce „wyboru lekarza” jest droższe i przynosi większe korzyści wyrażone w jednostkach QALY. Oszacowany ICUR dla porównania LEN vs wybór badacza wyniósł ok. [redacted] i ok. [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted], o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego lenalidomid [redacted]

W wyniku przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wniosków z analizy podstawowej. Deterministyczna jednokierunkowa analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, iż lenalidomid [redacted] oraz bez względu na przyjętą perspektywę (NFZ i wspólna). Największy wpływ na oszacowany ICUR miał [redacted]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że przy przyjętym progu użyteczności kosztowej prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii w każdej z perspektyw, zarówno w scenariuszu [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego finansowania lenalidomidu (Revlimid) w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle-cell lymphoma, MCL) spełniających kryteria włączenia dla wnioskowanego programu lekowego.

W analizie wrażliwości wprowadzenie finansowania lenalidomidu w docelowej populacji chorych związane jest [redacted]. Największy wpływ na wyniki analizy mają [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowane wskazanie określone poprzez kryteria kwalifikacji do programu lekowego jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym. Należy jednak zaznaczyć, iż w głównym badaniu MCL-002/SPRINT kryteria kwalifikacji były dodatkowo zawężone.

Zdaniem analityków, w związku z niepewnością odnośnie bezpieczeństwa stosowania leku w grupie pacjentów dużym rozmiarem guza, powinno się rozważyć zawężenie kryteriów kwalifikacji do programu, bądź kryteriów wykluczenia z udziału w programie, według wielkości guza.

W ChPL Revlimid nie zawężono czasu leczenia do wystąpienia progresji choroby. Jednak zapisy wnioskowanego programu są zgodne w tym aspekcie z badaniem MCL-002/SPRINT, w którym terapię lenalidomidem kontynuowano do progresji lub nieakceptowalnych działań toksycznych.

Uwagi na podstawie opinii prof. Walewskiego:

- Monitorowanie leczenia: *„Ocena przede wszystkim tych dolegliwości/objawów oraz parametrów choroby, były powodem kwalifikacji do leczenia i/lub które występowały przed jego rozpoczęciem.”*
- Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa: *„Zwracanie uwagi na możliwość wystąpienia drugiego nowotworu.”*

Szczegółowe informacje zawarto w rozdz. 8. Uwagi do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące stosowania lenalidomidu u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczą, w tym 1 pozytywną (HAS 2017) i 1 negatywną (PBAC 2016). Pomimo pozytywnej rekomendacji, HAS wskazuje na brak dodatkowej korzyści ze stosowania lenalidomidu względem monochemioterapii. Ponadto zaleca, by w przypadku chorych z dużą objętością guza stosować Revlimid z zachowaniem ostrożności i jedynie przy braku innych opcji leczenia. Z kolei podstawą negatywnej rekomendacji PBAC była niepewność dla skuteczności klinicznej, brak przewagi w zakresie wydłużeni przeżycia OS oraz niepewność odnośnie efektywności kosztowej leku.

Ponadto trzy instytucje (NICE, SMC 2016 i AWMSG 2016) poinformowały o braku rekomendacji dla leku w w/w wskazaniu, wynikającej z braku przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza kliniczna:

Nie raportowano wyników przeżycia całkowitego nieskorygowanych o cross-over.

Populacja docelowa z wniosku była szersza niż populacja z badań klinicznych. Wynika to głównie z mało szczegółowych kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego w porównaniu do kryteriów włączenia do badania MCL-002/SPRINT.

Analiza ekonomiczna:

Nie przeprowadzono walidacji wewnętrznej modelu – ograniczenie opisane w rozdziale „5.3.3.Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej”.

Nie zidentyfikowano innych modeli dotyczące tego samego problemu – inne modele dotyczące zastosowania leczenia w opornym/ nawrotowym MCL zostały opisane w rozdziale „5.3.3.Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej”.

Wnioskodawca do oceny wyników zdrowotnych związanych z naturalnym przebiegiem choroby użył danych dotyczących efektywności praktycznej. Wykorzystywanie danych z prób klinicznych do opisanego naturalnego przebiegu choroby, nie zostało uzasadnione.

Wnioskodawca uwzględnił w modelu dane wejściowe, dla których nie uzyskał różnic istotnych statystycznie i nie przeprowadził w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej. Ograniczenie opisane zostało w rozdziale „5.3.2.Ocena danych wejściowych do modelu”.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

MCL-002/SPRINT	Trněný M. et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002, SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre. <i>The Lancet. Oncology</i> ; 2016; 17(3): 319-331.
MCL-001/EMERGE	Arcaini L, et al. Prospective subgroup analyses of the randomized MCL-002 (SPRINT) study: lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. <i>Br J Haematol</i> . 2018 Jan;180(2):224-235.
NHL-003	Goy A. et al. Single-Agent Lenalidomide in Patients With Mantle-Cell Lymphoma Who Relapsed or Progressed After or Were Refractory to Bortezomib: Phase II MCL-001 (EMERGE) Study, <i>J Clin Oncol</i> 31:3688-3695.
NHL-002	Zinzani P. L., Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/ refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study, <i>Annals of Oncology</i> 24: 2892–2897, 2013
Stefoni 2018	Wiernik P. H. et al. Lenalidomide Monotherapy in Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma, <i>J Clin Oncol</i> 26:4952-4957.
Wang 2017	Stefoni V, Pellegrini C, et al. Lenalidomide in Pretreated Mantle cell lymphoma Patients: An Italian Observational Multicenter Retrospective Study in Daily Clinical Practice, the Lenamant Study. <i>The Oncologist</i> , 2018, 23: 1 – 6.
Vose 2013	Wang M, Schuster S.J, et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). <i>Journal of Hematology & Oncology</i> (2017) 10:171.
Zinzani 2015	Vose J M et al. Single-agent lenalidomide is active in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma who received prior stem cell transplantation. <i>British Journal of Haematology</i> , 2013, 162, 639–647.
	Zinzani P L et al. Lenalidomide monotherapy in heavily pretreated patients with non-Hodgkin lymphoma: an Italian observational multicenter retrospective study in daily clinical practice. <i>Leukemia & Lymphoma</i> , June 2015, 56(6): 1671–167.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2016	All Wales Medicines Strategy Group, Lenalidomide (Revlimid®) Capsule, October 2016
BSH 2018	McKay P. et al. Guideline for the management of mantle cell lymphoma, <i>British Journal of Haematology</i> , 2018, 182, 46–62
ESMO 2017	Dreyling M. et al., Newly diagnosed and relapsed mantle cel lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 28 (Supplement 4): iv62–iv71, 2017.
ESMO 2018	Buske C., ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma, <i>Annals of Oncology</i> 29: 544–562, 2018
HAS 2017	Haute Autorité de Santé, Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion, REVLIMID (lenalidomide), March 2017
NCCN 2018	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas, Version 3.2018 – April 13,2018.
NICE 2018	Treating mantle cell lymphoma, NICE Pathway last updated: 20 March 2018
PBAC 2016	Public Summary Document – July 2016 PBAC Meeting, LENALIDOMIDE, oral capsules, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, Revlimid®, Celgene Pty Ltd.
PTOK 2013	Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium, Statement of Advice: lenalidomide (Revlimid®) 2.5mg, 5mg, 7.5mg, 10mg, 15mg, 20mg and 25mg hard capsules, No: 1211/16, 7 October 2016

Pozostałe publikacje

ChPL Revlimid	Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid (dostęp 28.05.2019)
EPAR 2016	Assessment report: Revlimid, EMA/CHMP/642878/2015, Procedure No. EMEA/H/C/000717/III/0079, 28 January 2016, na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp: 18.06.2019)
AWA Imbruvica nr OT.4351.37.2016	Analiza weryfikacyjna Agencji dla leku Imbruvica (brutinib) we wskazaniu w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)” – (zlecenie nr 204/2016 w BIP AOTMiT)

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego, Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, [REDACTED], Warszawa 2018.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej, Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, [REDACTED], Warszawa 2018.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna, Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, [REDACTED], Warszawa 2018.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet, Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, [REDACTED], Warszawa 2018.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna, Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, [REDACTED], Warszawa 2018.