

**Rekomendacja nr 54/2019****z dnia 16 lipca 2019 r.****Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji****w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid)****w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Skuteczność wnioskowanej technologii oparto o 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. Nie odnaleziono natomiast badań oceniających stosowanie lenalidomidu (LEN) w porównaniu z polichemioterapią w ramach wyboru lekarza w analizowanej populacji chorych, która stanowi aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Należy mieć na uwadze, że w przedstawionym badaniu w ramach monoterapii wykorzystano: rytuksymab, gemcytabinę, chlorambucyl, cytarabinę, fludarabinę. Aktualnie we wnioskowanym wskazaniu stosowane są schematy takie jak: R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę, prednizon), R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon), bendamustyna z rytuksymabem; R-HAD (rytuksymab, cytarabinę, deksametazon). Widać więc, że niektóre leki stosowane pojedynczo w badaniu aktualnie są stosowane łącznie w schematach, jednak ich skuteczność w politerapii może być znacząco różna. Tym samym nie jest możliwa relatywna ocena efektywności terapii lenalidomidem względem schematów stosowanych w polskiej praktyce klinicznej.

Niemniej jednak w przedstawionym badaniu wykazano, iż stosowanie lenalidomidu względem przyjętego w badaniu komparatora wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem o ponad 3 miesiące przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wyższą szansą uzyskania

obiektywnej odpowiedzi na leczenie, odpowiedzi częściowej oraz mniejszym wzrostem nowotworu. Nie wykazano natomiast różnic w przeżyciu całkowitym.

W zakresie bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie LEN w porównaniu z „wybozem lekarza” wiązało się ze statystycznie istotną wyższą szansą wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zmęczenia, zaparcia, zapalenia nosogardła. Ponadto odnotowano znaczący, ogólny wzrost liczby wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni) u pacjentów z dużym rozmiarem guza w chwili rozpoczęcia leczenia.

Wynik analizy ekonomicznej wskazuje, że wnioskowana technologia jest

Należy mieć na uwadze, że w ramach modelu użyto wyników pochodzących z bezpośredniego porównania lenalidomidu i „wyboru 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. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na 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.

Analiza wpływu na budżet wykazuje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o [redacted] każdego roku refundacji, lecz przewidziana przez wnioskodawcę roczna wielkość dostaw jest niższa niż prognozowana sprzedaż. Może to oznaczać problemy z dostępnością leku w praktyce.

Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania lenalidomidu u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka, z czego jedna była pozytywna (Haute Autorité de Santé 2017), a druga negatywna (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2016). Pomimo tego, że HAS pozytywnie odnosił się do finansowania wnioskowanej technologii to wskazał na brak dodatkowej korzyści ze stosowania lenalidomidu względem monochemioterapii. Ponadto zalecał, 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 całkowitego oraz niepewność odnośnie efektywności kosztowej leku.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086696 – dla którego proponowane cena zbytu netto wynosi [redacted] PLN
- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 10 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086702 – dla którego proponowane cena zbytu netto wynosi [redacted] PLN
- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 15 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086764 – dla którego proponowane cena zbytu netto wynosi [redacted] PLN

- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 25 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086771 – dla którego proponowane cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE] PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego w ramach istniejącej grupy limitowej 1120.0 Lenalidomid. [REDAKTOWANE]

### Problem zdrowotny

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarnicznych (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 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).

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  $\mu\text{l}$ . 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.

### Alternatywna technologia medyczna

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: bendamustyna, bleomycyna, bortezomib, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladribina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabuna, hydroksykarbamid, idarubicyna, ifosfamid, interferon alfa-2a, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, mitoksantron, pegaspargaza, pleryksafor, rytuksymab, tiotepa, tioguanina, winkrystyna.

Zgodnie z wytycznymi, brak jest standardu postępowania w nawrotach lub odpornej postaci MCL. Wybór terapii powinien zależeć od wieku i stanu zdrowia pacjenta oraz wcześniej zastosowanego leczenia. Stwierdzenie to pokrywa się z założeniami przedstawionymi przez wnioskodawcę. 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:

[REDAKTOWANE]

## Opis wnioskowanego świadczenia

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

Produkt leczniczy Revlimid jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.
- w terapii skojarzonej w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.
- w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.
- w monoterapii w leczeniu 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.
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku (ostatnie z ww.).

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

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  $\geq 1$  z następujących substancji: antracykliny, cytarabiny, fludarabiny (z/bez rytuksymabu). W badaniu tym porównywano lenalidomid z monoterapią lekiem w ramach wyboru badacza. Mediana okresu obserwacji wynosiła 15,9 miesiąca (7,6 – 31,7), a dla przedłużonej fazy 41,3 miesiąca. Do badania włączono 254 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione jako niskie dla większości domen. Wysokie ryzyko błędu zostało wskazane dla domeny dotyczącej zaślepienia pacjentów i personelu ze względu na brak zaślepienia w badaniu.

Dodatkowo do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 1 badanie Vose 2013 oraz 3 retrospektywne badania na temat skuteczności praktycznej ocenianej technologii: 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 nieziarniczych (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 miejsce Vose 2013 zaprezentowano 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 57 osób.

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 odstąpiono od przedstawienia jego wyników.

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.

Badania jednoramienne zostały ocenione w ośmiopunktowej skali NICE:

- Stefoni 2018 na 6/8 pkt,
- Zinzani 2015 na 5/8 pkt,
- Wang 2017 na 6/8 pkt,
- MCL-001/EMERGE (Goy 2013) na 7/8 pkt,
- NHL-003 (Zinzani 2013) na 7/8 pkt.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego

- RD – ang. Risk difference, różnica ryzyk.

W ramach wymienionego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite – ang. *Overall survival (OS)*, czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- przeżycie wolne od progresji – ang. *Progression free survival (PFS)*, czas od randomizacji do pierwszej obserwacji progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Ogólna odpowiedź na leczenie – ang. *Overall response ratio (ORR)*, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR – ang. *Complete response*), całkowitą niepotwierdzoną (CRu) oraz odpowiedzią częściową (PR – ang. *Partial response*).
- Czas trwania odpowiedzi – ang. *Duration of response (DOR)*, czas od uzyskania wstępnej odpowiedzi na leczenie (co najmniej PR) do progresji choroby lub zgonu.
- Stabilna choroba – ang. *Stable disease (SD)*, odpowiedź mniejsza niż częściowa (PR) ale bez progresji (PD – ang. *Progression disease*) lub nawrotu choroby.
- Czas do wystąpienia progresji – ang. *Time to progression (TTP)*, czas od randomizacji do progresji choroby. Nie zawiera zgonów.
- Czas do pierwszej odpowiedzi – ang. *Time to first response (TTFR)*, czas od randomizacji do wstępnej odpowiedzi na (CR+CRu+PR), jeśli odpowiedź została potwierdzona.
- Stabilna choroba – ang. *Stable disease (SD)*;
- Progresja choroby – ang. *Progression disease (PD)*.

Celem oceny jakości życia posłużono się kwestionariuszem EORTC QLQ C30. 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.

Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe jak: utrata apetytu, duszności, bezsenność, zaparcia, biegunka, trudności finansowe choroby.

Minimalna istotna różnica (ang. *minimal important difference, 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.

#### Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania stosowanie LEN w porównaniu z wyborem lekarza wiązało się ze statystycznie istotnymi:

- wydłużeniem PFS:
  - O 3,2 msc w ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 41,3 msc – 8,6 msc vs 5,4 msc, a HR=0,65 (95% CI: 0,47; 0,84);
  - O 3,5 msc w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,9 msc – 8,7 msc vs 5,2 msc, a HR=0,61 (95% CI: 0,44; 0,84);
- wyższą szansą uzyskania ORR:
  - prawie czterokrotnie wyższą w ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 41,3 msc – OR=3,87 (95% CI: 1,57; 9,56), a NNT=7 (95% CI: 5; 14);

- prawie sześciokrotnie wyższą w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,9 msc – OR=5,56 (95% CI: 2,61; 11,84), a NNT=4 (95% CI: 3; 6);
- wyższą szansą uzyskania PR:
  - ponad trzykrotnie wyższą w ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 41,3 msc – OR=3,19 (95% CI: 1,60; 6,34), a NNT=5 (95% CI: 4; 10);
  - prawie pięciokrotnie wyższą w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,9 msc – OR=4,55 (95% CI: 2,13; 9,72), a NNT=5 (95% CI: 3; 7);
- niższą szansą uzyskania SD:
  - o 58% w ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 41,3 msc – OR=0,42 (95% CI: 0,24; 0,74), a NNT=6 (95% CI: 4; 6);
  - o 62% w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,9 msc – OR=0,38 (95% CI: 0,22; 11,84), a NNT=4 (95% CI: 3; 6);
- mniejszym o 48,5% wzrostem wielkości nowotworu – MD= -48,5 (95% CI: -78,8; -18,12).

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy LEN vs wybór lekarza w zakresie:

- OS;
- Uzyskania CR i Cru
- Uzyskania PD;
- Czasu do wystąpienia zdarzenia;

Według publikacji Trneny 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”;
- ból: 29% w grupie LEN vs 18% w grupie „wybór lekarza”.

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)]. Zgodnie z publikacją Trneny 2016 wynik ten nie był statystycznie istotny.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności*

W badaniu MCL-001/EMERGE mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 4,0 mies. [3,6-5,6], zaś mediana przeżycia całkowitego 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%).

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*

W zakresie bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie LEN w porównaniu z „wybozem lekarza“ wiązało się ze statystycznie istotną:

- ponad trzykrotnie wyższą szansą wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem – OR=3,42 (95% CI: 1,87; 6,25), a NNH=4 (95% CI: 2; 8);

- prawie pięciokrotnie wyższą szansą wystąpienia zmęczenia stopnia 1-2 – OR=4,86 (95% CI: 1,66; 14,24), a NNH=6 (95% CI: 4; 13);
- ponad trzykrotnie wyższą szansą wystąpienia zaparcia stopnia 1-2 – OR=3,14 (95% CI: 1,17; 8,47), a NNH=9 (95% CI: 5; 32);
- prawie trzykrotnie wyższą szansą wystąpienia zapalenia nosogardła stopnia 1-2 – OR=2,75 (95% CI: 1,01; 7,46), a NNH=11 (95% CI: 6; 66);

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano różnic znamienych statystycznie.

W celu uzupełnienia danych odnośnie bezpieczeństwa z badania MCL-002 (SPRINT) zdecydowano przedstawić informacje na temat zgonów w badaniu MCL-002, które zawarto w raporcie EPAR 2016.

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.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

W badaniu MCL-001/EMERGE niemal wszyscy pacjenci (99%) doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, z czego 66% stanowiły zdarzenie  $\geq 3$  stopnia. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  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.

W badaniu NHL-003 u większości chorych 51/57 (90%) wystąpiły zdarzenia niepożądane, z czego 58% stanowiły zdarzenie  $\geq 3$  stopnia, 23% były ciężkimi zdarzeniami. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  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.

Zgodnie z ChPL ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą opiera się na danych pochodzących od 254 pacjentów uczestniczących w randomizowanym badaniu fazy II z grupą kontrolną, MCL-002. 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  $\geq 5$  cm lub 3 zmiany o średnicy  $\geq 3$  cm.

#### *Skuteczność praktyczna*

W przedstawionych 3 badaniach retrospektywnych na temat efektywności praktycznej lenalidomidu mediana przeżycia wolnego od progresji (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 Stefani 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).

#### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności jest fakt, iż 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.

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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 pierwszorzędowego 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;
- Wynik odnośnie przeżycia całkowitego (które nie było pierwszorzędowym punktem końcowym) w badaniu MCL-002 może być także zaburzony przez *crossover*, 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 występował 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 ze 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.

- 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.
- 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. Natomiast w załączonym do wniosku programie lekowym jedynym kryterium kwalifikacji jest nawrotowa lub oporna postać choroby.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).*

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego w dożywotnim (20 lat) horyzoncie czasowym. W związku z minimalnymi kosztami ponoszonymi przez pacjenta w trakcie leczenia uznano, że perspektywa ta jest równoważna perspektywie wspólnej NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- 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”).

Zgodnie z powyższymi założeniami oszacowany przez wnioskodawcę inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) wynosił:

[redacted]

[redacted]

Niezależnie od uwzględnienia RSS technologia [redacted]

Uwzględniając powyższy ICUR ceny progowe wynoszą:

[redacted]

[redacted]

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]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy wykonano 5000 iteracji.

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

#### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych analiz jest fakt, iż w analizie ekonomicznej wnioskodawcy wyniki skuteczności i bezpieczeństwa komparatora wzięto z bezpośredniego porównania lenalidomidu i „wybór 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.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na 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 przedstawionym przez wnioskodawcę 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 wytycznymi HTA, analiza ekonomiczna nie powinna się opierać o parametry, w odniesieniu do których nie wykazano istotnej statystycznie przewagi jednej terapii nad drugą. Wytyczne wskazują, że „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.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przyjął 20-letni horyzont czasowy. Horyzont wydaje się za długi w stosunku do rokowania u pacjentów z wioskowanym wskazaniem 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.
- 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 miesiącu 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. Ze względu na rozbieżności pomiędzy liczebnością pacjentów w danych okresach obserwacji oszacowania skuteczności klinicznej tej substancji w oparciu o krzywe PFS i OS obarczone są niepewnością.
- 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. Wartości dla mediany PFS, OS czy ORR raportowane w badaniu MCL-001 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%. Tym samym w modelu uwzględniono korzystniejsze efekty zdrowotne po zastosowaniu ocenianej interwencji.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku*

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż przedstawiono randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem.

## **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3 letnim horyzoncie czasowym. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za ocenianą technologię medyczną perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) jest tożsama z perspektywą NFZ. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem albo nowowłączanych do program wynosiłaby:



W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

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

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:



- Z uwzględnieniem RSS:

### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Revlimid, wnioskodawca określił roczną wielkość dostaw
  - o leku 5 mg w 1 roku na 180 opakowań, w 2 roku na 204 opakowań;
  - o leku 10 mg w 1 roku na 348 opakowań, w 2 roku na 408 opakowań;
  - o leku 15 mg w 1 roku na 252 opakowań, w 2 roku na 288 opakowań;
  - o leku 25 mg w 1 roku na 1356 opakowań, w 2 roku na 1572 opakowań;

W wyniku oszacowania liczby opakowań w dawce 25 mg - roczna wielkość dostaw w 1 roku wynosi około [redacted] opakowań, w 2 roku około [redacted] opakowań, natomiast w 3 roku analizy [redacted] opakowań.

- 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.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Uwagi do programu lekowego

W ramach wnioskowanego programu nie odniesiono się do kwestii wielkości guza. 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%).

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 dużą objętością guza, jeśli dostępne są alternatywne opcje leczenia. Dlatego też zasadnym wydaje się aby, w związku z niepewnością odnośnie bezpieczeństwa stosowania leku w grupie pacjentów dużym rozmiarem guza, rozważyć zawężenie kryteriów kwalifikacji do programu, bądź kryteriów wykluczenia z udziału w programie, według wielkości guza.

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

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma z objęcia refundacją odpowiedników dla: adalimumabu, cetuksymabu, paliwizumabu. Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej wskazują, że przedstawione rozwiązanie wygeneruje oszczędności wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją leku Revlimid we wnioskowanych wskazaniach.

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

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia MCL:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 i 2018;
- British Society for Haematology (BSH) 2018;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018,

Zgodnie z wytycznymi, brak jest standardu postępowania w nawrotach lub odpornej 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące stosowania lenalidomidu u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka, w tym:

- 1 pozytywną – Haute Autorité de Santé (HAS) 2017
- 1 negatywną – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (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 całkowitego oraz niepewność odnośnie efektywności kosztowej leku.

Ponadto trzy instytucje:

- NICE 2019;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2016.

poinformowały o braku oceny leku w w/w wskazaniu, wynikającej z braku przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę oceniania technologia jest aktualnie finansowana w 14 krajach UE i EFTA: Austria, Belgia, Francja, Grecja, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy. W tym w 1 kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Grecja. W żadnym z tych krajów nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.05.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.4634.2018.12.AP; PLR.4600.4635.2018.11.AP; PLR.4600.4636.2018.11.AP; PLR.4600.4637.2018.11.AP; PLR.4600.3452.2018.14.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”
2. Raport nr OT.4331.29.2019. 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