



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### 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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych*

- *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,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem*

*w odniesieniu do wszystkich programów lekowych obejmujących Revlimid.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

#### **Uzasadnienie**

#### *Problem decyzyjny*

*Wnioskowany program lekowy obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7). Produkt Revlimid jest zarejestrowany przez EMA i wskazany w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Posiada status leku sierociego, we wskazaniach:*

- *zespoły mielodysplastyczne (EMA opinion on orphan designation MDS),*
- *chłoniak z komórek płaszczka (EMA opinion on orphan designation MCL).*



Ponadto Revlimid jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza iż wymagane jest okresowe aktualizowanie sprawozdania dotyczącego bezpieczeństwa.

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, ale Rada wnioskuje o obniżenie kosztów leczenia dla wszystkich wskazań tak, aby koszt uzyskania QALY [REDAKCYJNE]

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

#### Dowody naukowe

W 2013 roku oceniano lek Revlimid [REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE] Lek otrzymał wtedy pozytywną rekomendację, zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT.

Natomiast w 2015 roku lek Revlimid oceniano 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”. Lek otrzymał wtedy negatywną rekomendację, zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT, z tym że, z uwagi na fakt, że jest to jedyna terapia we wnioskowanym wskazaniu, biorąc pod uwagę jej dotychczasowe finansowanie, Prezes zarekomendował ewentualne objęcie refundacją 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.

W 2016 r. oceniano program „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. Ibrutynib jest wskazywany przez ekspertów i niektóre wytyczne jako najskuteczniejsza technologia.

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.

Nie odnaleziono randomizowanych badań, które oceniałyby stosowanie polichemioterapii w ramach wyboru lekarza w analizowanej populacji chorych. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło 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.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu MCL-002 (SPRINT) było przeżycie wolne od progresji (PFS) – 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. 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”.

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 stabilizację choroby 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.

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%.

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 istotnie statystycznie 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  $\geq 3$  stopnia w grupie LEN należały: neutropenia (44%), trombocytopenia (18%), leukopenia (8%) oraz anemia (8%).

### Problem ekonomiczny

Stosowanie lenalidomidu w miejsce „wyboru lekarza” jest [redacted]  
[redacted] Oszacowany ICUR dla  
porównania LEN vs wybór badacza wyniósł [redacted]  
i [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted]  
pragu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego  
lenalidomid [redacted].

W opinii eksperta 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%.

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

### Główne argumenty decyzji

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

Lek ten stosowany jest w dwóch programach lekowych i powoduje bardzo duże  
obciążenie budżetu płatnika.

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
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)»”. 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 2016 r., poz. 1764 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., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Celgene Europe B.V.).