



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Revlimid (lenalidomid)**  
**w skojarzeniu z deksametazonem**

**we wskazaniu:**

„Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych  
z nieleczonym uprzednio szpiczakiem  
plazmocytowym (ICD-10: C90.0)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.7.2020

Data ukończenia: 3 lipca 2020 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. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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. 2019 poz. 1429) 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.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADCC</b>	Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. antibody-dependent cell cytotoxicity)
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AIAT/AspAT</b>	Aminotransferaza alanionowa/asparaginianowa
<b>AOTMiT/Agencja</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AR</b>	Analiza Racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>auto-HSCT</b>	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)
<b>AWA</b>	Analiza Weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BP</b>	schemat bendamustyna, deksametazon
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCO</b>	Cancer Care Ontario
<b>CHMP</b>	Committee for Medicinal Products for Human Use
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności
<b>CLL</b>	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. Chronic Leucocytic Leukemia)
<b>CUA</b>	Analiza kosztów-użyteczności
<b>CrCl</b>	klirens kreatyniny
<b>CTd</b>	schemat cyklofosfamid, talidomid, deksemetazon
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekowej
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
<b>DRESS</b>	Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FISH</b>	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HBV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B
<b>HMRN</b>	Haematological Malignancy Research Network
<b>HR</b>	Iloraz ryzyka (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
<b>IHIT</b>	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
<b>IMWG</b>	International Myeloma Working Group
<b>IS</b>	Istotny statystycznie

<b>ISS</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. international staging system)
<b>ITT</b>	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-To-Treat)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499 z późn. zm.)
<b>MGUS</b>	Gammapatia monoklonalna (ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance)
<b>MPR-R</b>	Schemat melfalan, prednizon, lenalidomid i lenalidomid w podtrzymywaniu
<b>MPT</b>	Schemat melfalan, prednizon, talidomid
<b>MRD</b>	Minimalna choroba resztkowa (ang. Minimal residual disease)
<b>MSAG</b>	Medical Scientific Advisory Group
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NDMM</b>	Noworozpoznany szpiczak plazmocytowy (ang. newly diagnosed multiple myeloma)
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIHR</b>	National Institute for Health Research
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji (leczeniu) przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. Number Needed to Treat)
<b>ns</b>	Nieistotne statystycznie
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	Obiektywna odpowiedź na leczenie
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite
<b>OW</b>	Oddział wojewódzki
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>pCORD</b>	Pan-Canada Oncology Drug Review
<b>PCM</b>	Szpiczak plazmocytowy (ang. plasma cell myeloma)
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby
<b>PGSz</b>	Polska Grupa Szpiczakowa
<b>PKB</b>	Produkt Krajowy Brutto
<b>PML</b>	Leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy)
<b>PP</b>	Po progresji (ang. post-progression)
<b>PSM</b>	Partitioned survival model
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	Rok życia skorygowany o jakość (ang. quality-adjusted life year)
<b>Rd</b>	Schemat lenalidomide, deksametazon
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>RDI</b>	Względna intensywności dawki leku (ang. Relative Dose Intensity)
<b>R-ISS</b>	Zmodyfikowany system oceny zaawansowania (ang. revised international staging system)

<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. relative risk)
<b>RTG</b>	Radiografia
<b>SBU</b>	Statens beredning för medicinsk utvärdering
<b>SJS</b>	Zespół Stevensa-Johnsona
<b>SLiM CRAB</b>	Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMPT</b>	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
<b>SPM</b>	Drugi nowotwór pierwotny (ang. second primary malignancies)
<b>Technologia</b>	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
<b>TEN</b>	Toksyczna rozplywna martwica naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis)
<b>TFR</b>	Tumour Flare Reaction
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>TLS</b>	Rozpad guza (ang. Tumour Lysis Syndrome)
<b>TTF</b>	Czas do niepowodzenia leczenia
<b>TTP</b>	Czas do progresji choroby
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. O refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. O świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 z późn. zm.)
<b>VCD</b>	Schemat bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
<b>Vd</b>	Schemat bortezomib, deksametazon
<b>VMP</b>	Schemat bortezomib, melfalan, prednizon
<b>VRd</b>	Schemat bortezomib, lenalidomid, deksametazon
<b>WHO</b>	Światowa organizacja zdrowia (world health organization)
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
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 .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	24
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>26</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	39
4.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	43
4.3. Komentarz Agencji .....	48

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>53</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	53
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	53
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	54
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	59
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	59
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	60
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	60
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	63
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	63
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	64
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	64
5.4. Komentarz Agencji .....	65
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>67</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	67
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	67
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	67
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	70
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy .....	71
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	72
6.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	73
6.4. Komentarz Agencji .....	74
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>75</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>76</b>
<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>77</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>80</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>84</b>
<b>12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>89</b>
<b>13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>94</b>
<b>14. Źródła.....</b>	<b>95</b>
<b>15. Załączniki.....</b>	<b>100</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 07.02.2020 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami  
PLR.4600.1713.2019.12.AP  
PLR.4600.1716.2019.12.AP  
PLR.4600.1715.2019.12.AP  
PLR.4600.1723.2019.13.AP  
PLR.4600.1714.2019.12.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, 2,5 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909991185626;
    - Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086696;
    - Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 10 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086702;
    - Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 15 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086764;
    - Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 25 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086771;
  - Wnioskowane wskazanie: „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10: C90.0)”
- 

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 2,5 mg x 21 kaps. – [REDACTED]
  - Revlimid 5 mg x 21 kaps. – [REDACTED]
  - Revlimid 10 mg x 21 kaps. – [REDACTED]
  - Revlimid 15 mg x 21 kaps. – [REDACTED]
  - Revlimid 25 mg x 21 kaps. – [REDACTED]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny

Celgene Europe B.V.

Winthontlaan 6 N,

3526 KV Utrecht

Holandia

---



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

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 07.02.2020.r., znak PLR.4600.1713.2019.12.AP, PLR.4600.1716.2019.12.AP, PLR.4600.1715.2019.12.AP, PLR.4600.1723.2019.13.AP oraz PLR.4600.1714.2019.12.AP 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 2,5 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909991185626;
- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086696;
- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 10 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086702;
- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 15 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086764;
- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 25 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086771;

w skojarzeniu z deksametazonem w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10: C90.0)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 09.03.2020 r., znak OT.4331.7.2020.OZ.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.03.2020 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ Lenalidomid (Revlimid) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest. Warszawa, marzec 2020
- ██████████ Lenalidomid (Revlimid) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza kliniczna. HealthQuest. Warszawa, marzec 2020
- ██████████ Lenalidomid (Revlimid) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza ekonomiczna. HealthQuest. Warszawa, marzec 2020
- ██████████ Lenalidomid (Revlimid) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. HealthQuest. Warszawa, marzec 2020
- ██████████ Lenalidomid (Revlimid) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest. Warszawa, marzec 2020

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 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 Revlimid

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 2,5 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909991185626 Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086696 Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 10 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086702 Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 15 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086764 Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 25 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086771																					
<b>Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna</b>	L04AX04 Inne leki o działaniu immunosupresyjnym																					
<b>Substancja czynna</b>	lenalidomid																					
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodne z treścią wnioskowanego programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10: C90.0)”, obejmującego dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), y(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek																					
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, podawany do progresji choroby u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu</u></p> <p>Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) wynosi <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> i (lub) liczba płytek krwi wynosi <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych cykli,</li> <li>zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 powtarzanych 28-dniowych cykli.</li> </ul> <p>Pacjenci mogą kontynuować leczenie lenalidomidem i deksametazonem do progresji choroby lub nietolerancji.</p> <p><u>Etapy zmniejszania dawki</u> (dawkowanie można zmniejszać niezależnie dla obu produktów)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Lenalidomid</th> <th>Deksametazon</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka początkowa</td> <td>25 mg</td> <td>40 mg</td> </tr> <tr> <td>Poziom dawki -1</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> </tr> <tr> <td>Poziom dawki -2</td> <td>15 mg</td> <td>12 mg</td> </tr> <tr> <td>Poziom dawki -3</td> <td>10 mg</td> <td>8 mg</td> </tr> <tr> <td>Poziom dawki -4</td> <td>5 mg</td> <td>4 mg</td> </tr> <tr> <td>Poziom dawki -5</td> <td>2,5 mg</td> <td>Nie dotyczy</td> </tr> </tbody> </table>		Lenalidomid	Deksametazon	Dawka początkowa	25 mg	40 mg	Poziom dawki -1	20 mg	20 mg	Poziom dawki -2	15 mg	12 mg	Poziom dawki -3	10 mg	8 mg	Poziom dawki -4	5 mg	4 mg	Poziom dawki -5	2,5 mg	Nie dotyczy
	Lenalidomid	Deksametazon																				
Dawka początkowa	25 mg	40 mg																				
Poziom dawki -1	20 mg	20 mg																				
Poziom dawki -2	15 mg	12 mg																				
Poziom dawki -3	10 mg	8 mg																				
Poziom dawki -4	5 mg	4 mg																				
Poziom dawki -5	2,5 mg	Nie dotyczy																				
<b>Droga podania</b>	Doustna																					
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W komórkach hematopoetycznych lenalidomid, wiążąc się z cereblonem, rekrutuje białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje bezpośrednią cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym.</p> <p>W szczególności lenalidomid hamuje proliferację i indukuje apoptozę niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym nowotworowych komórek plazmatycznych szpiczaka mnogiego, komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego oraz tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NK, T i NKT. W MDS z delecją 5q lenalidomid wybiórczo hamuje aktywność nieprawidłowego klonu, nasilając apoptozę komórek z delecją 5q. Skojarzenie lenalidomidu i rytuksymabu zwiększa cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. ADCC – antibody-dependent cell cytotoxicity) w przypadku komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego.</p>																					

	Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje także inne rodzaje aktywności, takie jak właściwości antyangiogenne i proerytropoetyczne. Lenalidomid 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.
--	---

Źródło: ChPL Revlimid

Obecnie w Polsce dopuszczone do obrotu są także następujące opakowania produktu leczniczego Revlimid:

- 7,5 mg x 21 kaps., kod EAN 05909991185640,
- 20 mg x 7 kaps., kod EAN 07640133687704,
- 20 mg x 21 kaps., kod EAN 07640133687575.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny produktu leczniczego Revlimid

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia: 14 czerwca 2007, EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2017
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Szpiczak mnogi</u> Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>Produkt Revlimid w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem 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 delekcji 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><u>Chłoniak grudkowy</u> Produkt Revlimid w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma) (stopnia 1–3a).</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Brak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy Revlimid jest oznaczony znakiem czarnego trójkąta. Oznacza to, że lek jest objęty dodatkowym monitorowaniem, w celu szybkiego zidentyfikowania nowych informacji o bezpieczeństwie. Znakiem czarnego trójkąta są oznaczane leki, dla których nie ma wystarczających informacji o bezpieczeństwie np.: brak jest dla nich długoterminowych danych dotyczących stosowania. Ten produkt wymaga przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Revlimid

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Revlimid był kilkukrotnie przedmiotem oceny w Agencji, w tym dwukrotnie w leczeniu szpiczaka mnogiego. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 209, 210,</b>	Rada uważa za <b>zasadne</b> finansowanie leku Revlimid (lenalidomid) ze środków publicznych [ ] [ ] Lek powinien być [ ]

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>211, 212/2013 z dnia 14 października 2013 r</b></p>	<p>dostępny bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p> <p>Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednizonem, 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.</p> <p>Lenalidomid jest terapią doustną o poznanym profilu bezpieczeństwa stosowaną najczęściej ambulatoryjnie.</p> <p>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><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 136/2013</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696;</li> <li>• Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702;</li> <li>• Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086764;</li> <li>• Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771;</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p><b>Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid)</b></p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do monoterapii deksametazonem zarówno u pacjentów stosujących wcześniej <math>\geq 1</math> oraz <math>\geq 2</math> terapie, w odniesieniu do takich punktów końcowych jak m.in. wydłużenie czasu do progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej i częściowej) oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia: stabilizacji choroby, progresji choroby. (...)</p> <p>Jednocześnie Prezes uważa za konieczne docelowe stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego, obejmującego ki ka schematów leczenia.</p> <p>Zdaniem Prezesa, zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jest niewystarczający i powinien zostać zmodyfikowany.</p>
<p><b>Uchwała nr 54/15/2008 z dnia 16 października 2008 r.</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje <b>niefinansowanie</b> lenalidomidu (Revlimid) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim w ramach wykazu leków refundowanych. Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie lenalidomidu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii talidomidem z deksametazonem w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, po obniżeniu kosztów terapii do poziomu terapii bortezomibem.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dostępne analizy wykazują, że lenalidomid jest skuteczny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, a ponadto ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do talidomidu w zakresie neurotoksyczności. Jednakże koszt uzyskania efektów zdrowotnych przy cenie leku zaproponowanej przez wnioskodawcę jest bardzo wysoki i znacznie przekracza poziom efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<p><b>Proponowana cena zbytu netto</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revlimid 2,5 mg x 21 kaps. – [redacted]</li> <li>• Revlimid 5 mg x 21 kaps. – [redacted]</li> <li>• Revlimid 10 mg x 21 kaps. – [redacted]</li> <li>• Revlimid 15 mg x 21 kaps. – [redacted]</li> <li>• Revlimid 25 mg x 21 kaps. – [redacted]</li> </ul>
<p><b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b></p>	<p>W ramach nowego programu lekowego</p>

<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca grupa limitowa 1120.0, Lenalidomid
	[Redacted content]

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	„Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C90.0)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.
<b>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. bezwzględna liczba neutrofilii <math>&lt;1,0 \times 10^9/l</math> lub liczba płytek krwi <math>&lt;50 \times 10^9/l</math> o ile nie wynika to z aktywności choroby;</li> <li>2. ciąża;</li> <li>3. niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn);</li> <li>4. nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>5. obecność zaburzeń chromosomalnych: del (17p), t(4;14), t(14;16)</li> <li>6. ciężka niewydolność nerek.</li> </ol>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	Progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia.
<b>Dawkowanie</b>	<p>Dawkowanie i sposób modyfikowania dawek w programie lekowym zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta.</p>
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2. stężenia kreatyniny wapnia w surowicy;</li> <li>3. AspAT, ALAT;</li> <li>4. stężenie bilirubiny;</li> <li>5. stężenie kreatyniny;</li> <li>6. klirens kreatyniny;</li> <li>7. stężenie białka M;</li> <li>8. niskodawkowa TK układu kostnego lub badania RTG;</li> <li>9. badanie cytogenetyczne (metodą klasyczną lub FISH)</li> </ol> <p>Badania winny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p>W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zajść w ciążę należy wykonać test ciążyowy o czułości min. 25 mIU/ml.</p>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<u>Przed każdym cyklem leczenia:</u>

	<p>1) morfologia krwi ze wzorem odsetkowym;</p> <p>2) w przypadku leczenia lenalidomidem – test ciążowy o czułości min. 25 mIU/ml u pacjentek mogących zająć w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <p>W przypadku leczenia lenalidomidem po 6. cyklu leczenia należy wykonać:</p> <p>1) stężenie wapnia w surowicy;</p> <p>2) AspAT, ALAT;</p> <p>3) stężenie bilirubiny;</p> <p>4) stężenie kreatyniny;</p> <p>5) klirens kreatyniny;</p> <p>6) stężenie białka M;</p> <p>7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza).</p> <p>Zalecane jest oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia.</p>
--	--

Skróty: ALAT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginowa, FISH - Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, SMPT - System Monitorowania Programów Terapeutycznych, OW – oddział wojewódzki, RTG – radiografia, TK – tomografia komputerowa

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne definiowane jest przez kryteria włączenia i kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C90.0)”, opisane w rozdziale powyżej.

Wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego leku Revlimid. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosuje się w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Natomiast zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem ma być zastosowany u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych:

- u których brak jest zaburzeń chromosomalnych del (17p), t(4;14), t(14;16),
- u których nie występuje ciężka niewydolność nerek.

Tym samym wnioskowane wskazanie zostało zawężone do pacjentów bez zaburzeń chromosomalnych del (17p), t(4;14), t(14;16) i ciężkiej niewydolności nerek. Jednakże w treści programu lekowego nie przedstawiono wartości granicznej parametrów, które wskazywałyby na ciężką niewydolność nerek.

Ponadto warto nadmienić, że wskazanie rejestracyjne leku Revlimid w nowo rozpoznanym szpiczaku mnogim dopuszcza stosowanie leku w skojarzeniu z deksametazonem lub z deksametazonem i bortezomibem lub z melfalanem i prednizonem. Natomiast treść wnioskowanego programu lekowego zakłada stosowanie leku Revlimid wyłącznie w skojarzeniu z deksametazonem.

#### Cena, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Produkt leczniczy Revlimid jest obecnie refundowany w ramach dwóch programów lekowych: B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового (ICD10 C90.0)” i B.84 „Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (D46)”. Wnioskowane jest objęcie refundacją leku Revlimid w ramach nowego programu lekowego.

W ramach programu lekowego B.54 refundowane są następujące prezentacje leku: 5 mg x 21 kaps., 10 mg x 21 kaps., 15 mg x 21 kaps. i 25 mg x 21 kaps. Natomiast w ramach programu lekowego B.84 refundowane są prezentacje: 2,5 mg x 7 kaps., 2,5 mg x 21 kaps., 5 mg x 21 kaps. oraz 10 mg x 21 kaps. Proponowane we wniosku ceny zbytu netto dla poszczególnych prezentacji leku Revlimid

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Revlimid w leczeniu nowo zdiagnozowanego szpiczaka mnogiego, produkt leczniczy Revlimid będzie dostępny w ramach programu lekowego i zostanie zakwalifikowany do odpłatności określonej jako lek wydawany bezpłatnie. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

#### Grupa limitowa

Wnioskowane warunki zakładają rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla lenalidomidu finansowanego obecnie w ramach grupy limitowej 1120.0 Lenalidomid, w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego. Tym samym nie ma konieczności utworzenia nowej grupy limitowej.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 (szpiczak plazmocytowy, ang. plasma cell myeloma, PCM) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M. Nowotwór ten charakteryzuje się niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. [raport OT.4331.41.2019, PTOK 2013]

Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku, pozwala na stratyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie), pośredniego i małego (standardowe). Aberracje cytogenetyczne del(17p), t(4;14), t(14;16) wiążą się z gorszym rokowaniem u pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego. Współobecność trisomii chromosomów nieparzystych może w pewnej mierze znosić cechy wysokiego ryzyka cytogenetycznego u pacjentów obciążonych delecją TP53 czy translokacjami t(4;16) i t(4;20). W kilku badaniach wykazano również, że białeliczna del(17p) jest związana ze znacznie gorszym rokowaniem, podobnie jak utrata funkcji genu TP53 będąca skutkiem mutacji pogarsza rokowanie chorych z del(17p). Nie wszystkie analizy potwierdziły jednak negatywne znaczenie rokownicze t(4;14) i w erze nowych terapii chorzy mogą mieć podobne rokowanie jak grupa standardowego ryzyka. [PGSz 2018]

Zajęcie nerek występuje u ponad 50% chorych na szpiczaka mnogiego, około 20% pacjentów w chwili rozpoznania ma niewydolność nerek. Nawet do 10% pacjentów w momencie rozpoznania wymaga dializoterapii. W sytuacji gdy u chorego w okresie rozpoznania lub nawrotu PCM stwierdzono niewydolność nerek, oprócz leczenia objawowego kluczową rolę odgrywa szybkie włączenie terapii przeciwszpiczakowej. Celem jest zahamowanie produkcji wybitnie nefrotoksycznych łańcuchów lekkich, co może ograniczyć postęp niewydolności i spowodować poprawę funkcji nerek. [PTOK 2013, Kumiega 2010]

### Klasyfikacja

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację zaawansowania objawowego szpiczaka plazmocytozy według Duriego i Salmona.

**Tabela 6. Klasyfikacja zaawansowania objawowego szpiczaka plazmocytozy według Duriego i Salmona [źródło: PTOK 2013]**

Stadium	Definicja
Stadium I (mała masa nowotworu)	Spełnione wszystkie poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie Hb &gt; 10 g/dl (6,205 mmol/l)</li> </ul>



Stadium	Definicja
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie białka M: IgG &lt; 50 g/l</li> <li>• stężenie białka M: IgA &lt; 30 g/l</li> <li>• stężenie wapnia w surowicy &lt; 11 mg/dl (2,75 mmol/l)</li> <li>• dobowe wydalanie wapnia z moczem &lt; 150 mg (4 mmol/l)</li> <li>• dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich &lt; 4 g</li> <li>• bez zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne</li> </ul>
<b>Stadium II (średnia masa nowotworu)</b>	Parametry nieodpowiadające stadium I i III
<b>Stadium III (duża masa nowotworu)</b>	Spełnione przynajmniej jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie Hb &lt; 8,5 g/dl (5,27 mmol/l)</li> <li>• stężenie białka M: IgG &gt; 70 g/l</li> <li>• stężenie białka M: IgA &gt; 50 g/l</li> <li>• stężenie wapnia w surowicy &gt; 11 mg/dl (2,75 mmol/l)</li> <li>• dobowe wydalanie wapnia z moczem &gt; 150 mg (4 mmol/l)</li> <li>• dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich &gt; 12 g</li> <li>• liczne zmiany osteolityczne</li> </ul>
<b>Wydolność nerek</b>	
<b>A</b>	Stężenie kreatyniny w surowicy < 2 mg/dl (176,9 mmol/l)
<b>B</b>	Stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl (176,9 mmol/l)

## Epidemiologia

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 6/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, ryzyko wystąpienia jest około 1,5-krotnie większe niż u kobiet. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Zachorowania w wieku poniżej 50 lat obejmują mniej niż 10% wszystkich przypadków.

Szpiczak plazmocytowy bezobjawowy (tłący się) dotyczy około 8% chorych, a ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania i następnie maleje. Pierwotna białaczka plazmocytoza występuje w 2–5% przypadków wszystkich rozpoznań szpiczaka plazmocytozy.

W Polsce wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 1600 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) (zachorowalność 4,16/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1407 zgonów (umieralność 3,66/100 000). [raport OT.4331.41.2019, PTOK 2013, PGSz 2018]

## Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza PCM pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Oprócz ekspozycji środowiskowej istotną rolę odgrywa również predyspozycja genetyczna, ponieważ ryzyko zachorowania na PCM u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tym rozpoznaniem jest zwiększone prawie 4-krotnie.

Wstępny etap choroby jest prawdopodobnie konsekwencją przewlekłej stymulacji antygenowej związanej z infekcjami, chorobami przewlekłymi lub narażeniem na karcynogeny chemiczne oraz promieniowanie i polega na powstaniu licznych łagodnych klonów plazmocytozy. Następnie, prawdopodobnie przy udziale translokacji obejmujących różne onkogeny i sekwencje wzmacniające ekspresję w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGH), rozwija się gammapatia monoklonalna (ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS). Poprzedza ona wystąpienie PCM prawdopodobnie u wszystkich chorych, jednak ze względu na brak objawów klinicznych najczęściej pozostaje nierozpoznana.

W kolejnym etapie u części chorych na MGUS (ok. 1% rocznie) dochodzi do dalszej ewolucji klonu nowotworowego i jego proliferacji, co manifestuje się najpierw jako bezobjawowy, a następnie objawowy PCM. Procesy te są konsekwencją narastającej niestabilności genetycznej, która odpowiada za dalsze wtórne mutacje onkogenów i genów supresorowych oraz aberracje chromosomowe (np. del13, trisomie chromosomów nieparzystych). Ponadto bardzo istotne w podtrzymywaniu progresji PCM są bezpośrednie i pośrednie (cytokinowe) interakcje klonu nowotworowego z mikrośrodowiskiem szpiku kostnego. Najprawdopodobniej rodzaj pierwotnych i — szczególnie — wtórnych zaburzeń molekularnych (np. delecje genu TP53), a także rodzaj oddziaływań z mikrośrodowiskiem szpiku kształtują tempo progresji i bardzo heterogenny obraz choroby u poszczególnych pacjentów. [PTOK 2013]

## Obraz kliniczny

Objawowy PCM z definicji wymaga wystąpienia jednego lub więcej objawów narządowych zależnych od choroby. Do tych objawów zalicza się hiperkalcemię, niedokrwistość, niewydolność nerek, zmiany kostne, a także amyloidozę, zespół nadlepkoci oraz nawracające infekcje bakteryjne.

Klinicznie najbardziej typową prezentacją PCM są bóle kostne, obecne u około 70% chorych w czasie rozpoznania. Są one spowodowane zmianami osteolitycznymi, które mogą prowadzić do złamań patologicznych, w tym stosunkowo często kompresyjnych złamań kręgow. Bóle kostne mogą dotyczyć każdej lokalizacji, ale dość często są umiejscowione w lędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20% pacjentów), hiperkalcemia (ok. 13% chorych) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10 razy częściej niż w populacji kontrolnej). Niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstych rozpoznań PCM w bardzo zaawansowanym stadium. [PTOK 2013]

## Rozpoznanie i diagnostyka

Zgodnie z aktualnymi kryteriami przyjętymi przez Światową Organizację Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) rozpoznanie PCM objawowego lub bezobjawowego opiera się na stwierdzeniu obecności białka M w surowicy i/lub moczu (zwykle > 30 g/l), potwierdzeniu klonalnego nacieku patologicznych plazmacytów w szpiku kostnym (zwykle > 10%) oraz obecności lub braku objawów narządowych zależnych od choroby. Do rozpoznania białaczki plazmacytowej, zarówno w postaci pierwotnej, jak i wtórnej, wymagane jest stwierdzenie co najmniej 20% krążących plazmacytów we krwi obwodowej lub ich bezwzględnej liczby większej lub równej 2 g/l. [PTOK 2013]

## Leczenie

Wybór pierwszej linii leczenia chorych na szpiczaka plazmacytowego zależy od tego, czy chory jest kandydatem do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT) czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM. W przypadku pacjentów niebędących kandydatami do auto-HSCT wybór terapii zależy nie tylko od obecności cytopenii czy wielkości stężenia IgM, ale także od występowania chorób towarzyszących. Celem leczenia pierwszego rzutu jest uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz całkowitego przeżycia chorych. [PGSz 2018] Szczegóły leczenia chorych niekwalifikujących się do auto-HSCT przedstawiono w rozdziale 3.4.1.

## Rokowanie i przebieg naturalny

Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Według Szczeklik 2018 mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-7 lat zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Szacuje się, że mediana przeżycia chorych, u których obecnie rozpoznaje się MM, dzięki nowym lekom wyniesie 10 lat.

Według aktualnych danych American Cancer Society, mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium I, II i III wynosi według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ang. international staging system, ISS), odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy. W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania (ang. revised international staging system, R-ISS) 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III. Szczegóły poniżej.

**Tabela 7. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmacytowego (ISS) i zmodyfikowana międzynarodowa (źródło PGSz 2018)**

Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmacytowego (ISS)		
Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia
ISS 1	$\beta$ 2-M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl	62 miesiące
ISS 2	$\beta$ 2-M < 3,5 mg/l albumina < 3,5 g/dl lub $\beta$ 2-M 3,5-5,5 mg/l	44 miesiące
ISS 3	$\beta$ 2-M > 5,5 mg/l	29 miesięcy

Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego ( R-ISS)		
Stadium	Parametr	Odsetek przeżycia 5-letniego
R-ISS 1	$\beta 2$ -M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl brak aberracji wysokiego ryzyka (patrz R-ISS 3) stężenie LDH w normie	82%
R-ISS 2	niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3	62%
R-ISS 3	$\beta 2$ -M > 5,5 mg/l i del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16)] lub/i LDH powyżej normy	40%

Wyróżnia się wiele klinicznych i laboratoryjnych czynników rokowniczych. Uszkodzenie nerek, które występuje nawet u 50% chorych na szpiczaka jest ważnym czynnikiem ryzyka, determinującym krótszy czas przeżycia w tej chorobie.

Za najbardziej istotny parametr, mogący wpływać na wybór terapii, uznaje się obecność niektórych anomalii cytogenetycznych. Ze względu na rodzaj aberracji cytogenetycznych PCM dzieli się na 2 duże kategorie:

- typ hiperdiploidalny, obejmujący trisomie chromosomów nieparzystych, o lepszym rokowaniu;
- typ niehiperdiploidalny, obejmujący translokacje genów immunoglobulinowych i charakteryzujący się agresywnym przebiegiem klinicznym.

Podczas progresji i kolejnych nawrotów w klonie nowotworowym pojawiają się wtórne aberracje, w tym związane ze złym rokowaniem delecja 17p (TP53), delecje 13q, delecja 1p i amplifikacja 1q. Na podstawie stwierdzanych zmian cytogenetycznych powstały różne klasyfikacje ryzyka cytogenetycznego, z których najbardziej kompletna jest klasyfikacja opracowana przez badaczy z Mayo Clinic (Tabela 8).

Należy podkreślić, że nowe leki, takie jak talidomid, lenalidomid i bortezomib, poprawiają wyniki leczenia w grupie wysokiego ryzyka cytogenetycznego, jednak nadal ta grupa chorych rokuje gorzej niż pozostali pacjenci. Najgorszym rokowaniem obarczeni są pacjenci z del17p. [PTOK 2013, Giannopoulos 2018, Szczeklik 2018]

**Tabela 8. Klasyfikacja mSMART 2.0 – podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytoowego na grupy ryzyka zaproponowany przez badaczy z Mayo Clinic**

Wysokie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Standardowe ryzyko
FISH • del 17p • t(14;16) • t(14;20) Niekorzystny profil ekspresji genów	del 13 w badaniu metafazalnym Hipodiploidia t(4;14) metodą FISH Indeks znakowania plazmocytoów > 3%	Pozostałe, w tym: • Hiperdiploidia • t(11;14) • t(6;14)

Skróty: FISH - fluorescencyjna hybrydyzacja in situ

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z raportem NFZ z 2019 r. „Szpiczak plazmocytoowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego” w 2016 r. w systemie płatnika publicznego odnotowano blisko 2,6 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego. Była to wartość nieznacznie wyższa niż w latach 2014–2015. Spośród nowo rozpoznanych 2528 pacjentów blisko 60% (1531 osób) było leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi. Przeszczepienie autoHSCT sprawozdane było u 18% nowo rozpoznanych pacjentów (450 osób). Wyniki zaprezentowane w powyższym raporcie wskazały, że z 2528 osób u których zdiagnozowany szpiczaka plazmocytoowego w 2016 r. osób, które do końca 2018 r. otrzymały chemioterapię dedykowaną szpiczakowi, ale nie otrzymały przeszczepienia było 1082 (43%).

### 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/>);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (<http://kce.fgov.be>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- European Society Medical Oncology (<https://www.esmo.org/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org>);
- National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/en>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>).

Ponadto przeszukano strony organizacji oraz towarzystw naukowych mających w obszarze swoich zainteresowań leczenie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.05.2020 r. Do przeglądu włączono publikacje w języku polskim lub angielskim. Ponadto w związku z rejestracją lenalidomidu w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego w pierwszej linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji w 2015 r. w opracowaniu uwzględniono wytyczne opublikowane w okresie ostatnich 5 lat. Ograniczono się do poszukiwania wytycznych, polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych, w tym 2 polskie (Polskiej Grupy Szpiczakowej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii) i 6 zagranicznych: NCCN, NCI i ASCO/CCO (amerykańskie), dwie rekomendacje NICE (brytyjskie) i ESMO 2018 (europejskie).

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne polskie</b>	
<b>PGSz 2018/2019</b> <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	<p><b>Wytyczne dotyczą rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych. Poniżej opisano zalecenia odnoszące się do leczenia pierwszego rzutu pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>u wszystkich chorych rozpoznanych na podstawie kryteriów SLiM CRAB (Tabela 1) objawowym szpiczakiem plazmocytozowym powinno się rozpocząć leczenie;</i></li> <li>• <i>leczenie grupy chorych niekwalifikujących się do procedury auto-HSCT bazuje na protokołach opartych na melfalanie w małych dawkach z dodatkiem nowszych leków tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu. Protokoły te to: VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i MPT (melfalan, prednizon, talidomid) oraz <b>Rd (lenalidomid deksametazon)</b> lub MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid); w praktyce klinicznej, w tej grupie chorych używane są też schematy VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) lub VCD-Lite, a niekiedy VTD (bortezomid, talidomid, deksametazon) z redukcją dawek cyklofosfamidu, talidomidu i bortezomibu zależnie od wieku i stanu sprawności ogólnej;</i></li> </ul> <p>Wytyczne dzielą schematy leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do auto-HSCT na preferowane i inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>preferowane protokoły w pierwszej linii to: VMP, VRd (bortezomid, lenalidomid, deksametazon), <b>Rd</b>, VMP + daratumumab do 9 cykli;</i></li> <li>• <i>inne zalecane protokoły to: MPT, MPR-R, VCD, CTd (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), Vd (bortezomid, deksametazon), BP (bendamustyna, deksametazon)</i></li> </ul> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie dotyczy</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<b>IHIT</b> <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	<p><b>Zalecenia dotyczą rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego. Poniżej opisano zalecenia odnoszące się do pierwszej linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji.</b></p> <p><i>Chorzy nie będący kandydatami do leczenia za pomocą auto-HSCT powinni otrzymywać w pierwszym rzucie schemat lekowy zawierający talidomid: CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) lub MPT (melfalan, prednizon, talidomid). W tej grupie chorych preferowane jest stosowanie łagodniejszej formy CTD – CTDa</i></p>

	<p><i>(attenuated). Nie należy kontynuować leczenia dłużej niż 6-8 cykli (29-31). Wszyscy chorzy otrzymujący talidomid powinni otrzymywać profilaktykę zakrzepową.</i></p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie dotyczy</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
<p><b>NCCN v4 2020 (amerykańskie)</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Poniżej opisano zalecenia dotyczące pierwszej linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji.</b></p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej.</p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib / lenalidomid / deksametazon (kategoria 1)<sup>1</sup></li> <li>• Daratumumab / lenalidomid / deksametazon (kategoria 1)</li> <li>• <b>Lenalidomid / niskie dawki deksametazonu</b> (kategoria 1)<sup>2,3</sup></li> <li>• Bortezomib / cyklofosamid / deksametazon<sup>4</sup></li> </ul> <p><u>Inne rekomendowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karfilzomib / lenalidomid / deksametazon</li> <li>• Iksazom b / lenalidomid / deksametazon</li> <li>• Daratumumab / bortezomib / melfalan / prednizon (kategoria 1)</li> </ul> <p><u>Użyteczne w niektórych przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib / deksametazon<sup>2</sup></li> <li>• Cyklofosamid / lenalidomid / deksametazon</li> <li>• Karfilzomib / cyklofosamid / deksametazon<sup>5</sup></li> </ul> <p><sup>1</sup> to jest jedyny schemat leczenia, który wykazał korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (HR OS dla porównania RVd vs Rd, 0,73; 95%CI: 0,57; 0,94; p=0,014 dla mediany czasu obserwacji 84,2 miesiąca wśród pacjentów, którzy przeżyli)</p> <p><sup>2</sup> schemat trójlekowy powinien być terapią standardową u pacjentów ze szpiczakiem mnogim; jednakże pacjenci, u których nie można rozpocząć leczenia terapią trójlekową powinni na początku otrzymać terapię dwulekową z dodatkiem trzeciego leku w momencie poprawy stanu ogólnego pacjenta</p> <p><sup>3</sup> przyjmowanie terapii należy kontynuować do progresji</p> <p><sup>4</sup> preferowany pierwotnie jako początkowa opcja leczenia u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek oraz u pacjentów, którzy nie mają dostępu do terapii bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem. Należy rozważyć zmianę terapii na bortezomib + lenalidomid + deksametazon w przypadku poprawy funkcji nerek.</p> <p><sup>5</sup> opcja u pacjentów z niewydolnością nerek oraz obwodową neuropatią</p> <p><u>Kategoria zaleceń:</u></p> <p>1 <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</i></p> <p>2A <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p><b>NCI 2020 (amerykańskie)</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Zalecenia dotyczą leczenia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym. Poniżej opisano zalecenia odnoszące się do leczenia pacjentów w gorszym stanie sprawności, niekwalifikujących się do transplantacji.</b></p> <p>Schematy trójlekowe, takie jak lenalidomid, bortezomib, deksametazon (VRd) i cyklofosamid, bortezomib, deksametazon (CVD) mogą być zastosowane u pacjentów w odpowiednim stanie ogólnym, u których współistniejące choroby są minimalne. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do zastosowania podanych schematów trójlekowych można zastosować schematy dwulekowe, takie jak VD (bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem) lub Rd (<b>lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem</b>), a nawet schemat trójlekowy taki jak VMP (bortezomib, melfalan, prednizon). Daratumumab w skojarzeniu z wyżej wymienionymi schematami dwulekowymi i trójlekowymi był badany w badaniach klinicznych II i III fazy.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie dotyczy</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p><b>ASCO/CCO 2019 (amerykańskie)</b></p> <p>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Poniżej opisano zalecenia odnoszące się do pierwszej linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomendacje dotyczące leczenia początkowego pacjentów ze szpiczakiem mnogim, niekwalifikujących się do przeszczepu powinny być zindywidualizowane na podstawie wspólnej decyzji lekarza i pacjenta. Należy wziąć pod uwagę wiele czynników; czynniki związane z chorobą, takie jak: stadium choroby, ryzyko cytogenetyczne, oraz czynniki związane z pacjentem takie jak: wiek, choroby towarzyszące, stan sprawności, stanu kruchości (ang. frailty status) i preferencje pacjenta (typ rekomendacji: oparte na dowodach; jakość dowodów: pośrednia, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: silna).</li> <li>• Leczenie początkowe pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu powinno uwzględniać co najmniej nowy lek (immunomodulujący lub inhibitor proteasomu) i steroid, jeśli to możliwe (typ rekomendacji: oparte na dowodach; jakość dowodów: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: silna).</li> <li>• W leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu należy rozważyć schematy trójlekowe zawierające bortezom b, lenalidomid, deksametazon. Można rozważyć</li> </ul>

	<p>również daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (typ rekomendacji: oparte na dowodach; jakość dowodów: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: silna).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lekarze /pacjenci powinni równoważyć potencjalną poprawę w odpowiedzi i kontrolę choroby z możliwym wzrostem toksyczności. Początkowe dawkowanie należy zindywidualizować na podstawie wieku pacjenta, czynności nerek, chorób współistniejących, stanu funkcjonalnego i stanu kruchości. Kolejne dawki można dostosować na podstawie początkowej odpowiedzi i tolerancji (typ rekomendacji: oparte na dowodach; jakość dowodów: pośrednia, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana).</li> <li>• Podczas rozpoczynania leczenia immunomodulującego lub opartego na inhibitorze proteasomu należy zaoferować ciągłe leczenie przed terapią o ustalonym czasie trwania (typ rekomendacji: oparte na dowodach; jakość dowodów: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: silna).</li> <li>• Celem terapii początkowej u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia powinno być osiągnięcie najlepszej jakości i poziomu remisji (typ rekomendacji: oparte na dowodach; jakość dowodów: pośrednia, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana).</li> <li>• Poziom odpowiedzi na leczenie należy ocenić zgodnie z kryteriami IMGW niezależnie od kwalifikowania się chorego do przeszczepienia (typ rekomendacji: oparte na dowodach; jakość dowodów: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana).</li> <li>• Po rozpoczęciu terapii należy określić specyficzne dla pacjenta cele terapii. Ocena jakości życia (w tym kontrola objawów i tolerancja leczenia) powinna być oceniana podczas każdej wizyty w celu ustalenia czy cele terapii są utrzymane/spełnione, co powinno wpłynąć na intensywność i czas trwania leczenia. Zaleca się prospektywnie redefiniowanie celów w oparciu o odpowiedź, objawy i jakość życia (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana).</li> <li>• Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów z rozważeniem modyfikacji dawki w oparciu o poziomy toksyczności, neutropenię, gorączkę/infekcje, tolerancję działań niepożądanych, stan sprawności, czynność wątroby i nerek oraz utrzymaniem celów leczenia (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana).</li> </ul> <p><u>Typ rekomendacji</u></p> <p><i>Oparte na dowodach</i> W opublikowanych badaniach odnaleziono wystarczające dowody naukowe, pozwalające na ich sformułowanie na ich podstawie zaleceń.</p> <p><i>Formalny konsensus</i> Dostępne dowody naukowe zostały uznane za niewystarczające, aby pozwolić na sformułowanie zaleceń. Dlatego panel ekspertów przeprowadził proces formalnego osiągnięcia konsensusu, aby opracować to zalecenie, które w chwili obecnej stanowi najlepsze aktualne postępowanie. Panel ekspertów może zdecydować o wyznaczeniu siły zalecenia (tj. „silne”, „umiarkowane” lub „słabe”). Wyniki procesu są podsumowane w wytycznych i opisane w Data Supplement.</p> <p><i>Nieformalny konsensus</i> Dostępne dowody naukowe zostały uznane za niewystarczające, aby pozwolić na sformułowanie zaleceń. Zalecenie w chwili obecnej stanowi najlepsze aktualne postępowanie. Panel ekspertów zgodził się, że proces formalnego konsensusu nie jest potrzebny ze względu na informacje opisane w przeglądzie literatury i dyskusji. Panel ekspertów może zdecydować o wyznaczeniu siły zalecenia (tj. „silne”, „umiarkowane” lub „słabe”).</p> <p><u>Siła zaleceń</u></p> <p><i>Silna</i> Jest wysoki poziom pewności, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Bazuje to na (1) silnych dowodach na efekty końcowe (np. korzyści przewyższają szkody); (2) spójnych wynikach z małymi lub nielicznymi wyjątkami; (3) małych lub nielicznych zastrzeżeniach odnośnie do jakości badania; i/lub (4) stopniu zgody ekspertów. Inne przekonujące czynniki (omówione w przeglądzie literatury i analizach) mogą również uzasadniać uznanie zalecenia za silne.</p> <p><i>Umiarkowana</i> Jest umiarkowany poziom pewności, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Bazuje to na (1) ograniczonych dowodach na efekty końcowe (np. korzyści przewyższają szkody); (2) spójnych wynikach z istotnymi wyjątkami; (3) małych lub nielicznych zastrzeżeniach odnośnie do jakości badania; i/lub (4) stopniu zgody ekspertów. Inne przekonujące czynniki (omówione w przeglądzie literatury i analizach) mogą również uzasadniać uznanie zalecenia za umiarkowane.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> fundusze niezbędne na administrację projektu zostały zapewnione przez ASCO.</p>
<p><b>NICE 2019</b> Technology appraisal guidance <b>(Wielka Brytania)</b> <u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie mogli mieć konfliktu interesów, aby uczestniczących w</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą oceny zastosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym.</b></p> <p><b>Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem</b> jest rekomendowany jako opcja w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie talidomidu jest przeciwwskazane (uwzględniając występujące wcześniej schorzenia, które mogą się nasilać) lub</li> <li>• pacjent nie toleruje talidomidu, i</li> </ul>

<p>tworzeniu wytycznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>firma dostarczy lenalidomid zgodnie z ustaleniami handlowymi.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie dotyczy</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p><b>NICE 2016 (aktualizacja 2018) (Wielka Brytania)</b>  <u>Konflikt interesów:</u>                  autorzy nie mogli mieć konfliktu interesów, aby uczestniczących w tworzeniu wytycznych</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Poniżej opisano zalecenia dotyczące pierwszej linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Talidomid w skojarzeniu z lekiem a kilującym i kortykosteroidem jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w pierwszej linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim, niekwalifikujących się do chemioterapii wysokimi dawkami z przeszczepieniem komórek macierzystych.</li> <li>Bortezomib w skojarzeniu z lekiem a kilującym i kortykosteroidem jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w pierwszej linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim u pacjentów:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>niekwalifikujących się do stosowania chemioterapii w wysokich dawkach z przeszczepieniem komórek macierzystych oraz</li> <li>z brakiem tolerancji lub przeciwskazaniem do stosowania talidomidu.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie dotyczy</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p><b>ESMO 2017 (europejskie)</b>  <u>Konflikt interesów:</u>                  autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Poniżej opisano wytyczne odnoszące się do pierwszej linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji</b></p> <p>Leczenie należy wdrożyć u wszystkich pacjentów zdiagnozowanych na szpiczaka plazmocytoowego zgodnie z definicją zaproponowaną przez IMGW w 2014 r.<sup>1</sup></p> <p><u>Pierwsza opcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schemat VMP (bortezomib (podawany podskórnie)/ melfalan / prednizon) [I,A] lub <b>Rd (lenalidomid / deksametazon)</b> [I,A] lub VRd (bortezomib / lenalidomid / deksametazon);             <ul style="list-style-type: none"> <li>Schemat Rd porównano prospektywnie ze schematem Rd z dodatkiem bortezomibu, wykazano, że dodanie bortezomibu skutkuje znaczącą statystycznie poprawą w zakresie OS i PFS i ma akceptowalny stosunek korzyści do ryzyka;</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Druga opcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schemat MPT (melfalan /prednizon / talidomid) lub VCD (bortezomid / cyklofosfamid / deksametazon) [III, A]             <ul style="list-style-type: none"> <li>Schemat MPT jest gorszy niż schemat Rd w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS);</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Inne opcje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schemat CTD (cyklofosfamid / talidomid/ deksametazon) lub MP (melfalan / prednizon) lub bendamustyna / prednizon             <ul style="list-style-type: none"> <li>Schemat bendamustyna i prednizon jest zatwierdzony przez EMA u pacjentów z kliniczną neuropatią w momencie diagnozy, co wyklucza zastosowanie talidomidu wchodzące w skład schematu MPT i bortezomibu wchodzące w skład schematu VMP [II, C];</li> <li>Schemat CTD porównano ze schematem MP i wykazano wyższość w zakresie odsetka odpowiedzi, ale nie uzyskano wyraźnej przewagi w zakresie przeżycia w porównaniu z MP [II, C];</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</li> <li>Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</li> <li>Badania kohortowe prospektywne</li> </ol> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><b>A</b> Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</p> <p><b>C</b> Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty...), rekomendacja opcjonalna</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

Skróty: ASCO/CCO - American Society of Clinical Oncology/ Cancer Care Ontario; auto-HSCT - autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplant), BP – schemat bendamustyna, deksametazon CTD – schemat cyklofosfamid, talidomid, deksametazon, EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency); ESMO – European Society for Medical Oncology; HR – iloraz ryzyka (ang. hazard ratio), IHIT – Instytut Hematologii i Transfuzjologii, IMWG - International Myeloma Working Group, MPR-R – schemat melfalan, prednizon, lenalidomid; MPT – schemat melfalan, prednizon, talidomid, MRD - minimal residual disease, MSAG - Medical Scientific Advisory Group; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; NCI - National Cancer Institute, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival); PGSz – Polska Grupa Szpiczakowa; Rd – schemat lenalidomid, deksametazon, SLiM CRAB - zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytoowym; VCD – schemat bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon, Vd – schemat bortezomib, deksametazon, VMP – schemat bortezomib, melfalan, prednizon; VRd – schemat bortezomib, lenalidomid, deksametazon

<sup>1</sup> Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–e548.

Odnalezione wytyczne wskazują, iż u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmacytowego niekwalifikujących się do transplantacji należy rozpocząć leczenie. Amerykańskie wytyczne NCCN 2020, ASCO/CCO 2019 oraz NCI 2020 zaznaczają, iż w pierwszej kolejności u pacjentów w dobrym stanie klinicznym nie mających przeciwwskazań należy rozpocząć terapię trójlekową, a w przypadku gdy nie jest to możliwe, terapię dwulekową. W Wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej 2018/2019 wskazano, leczenie chorych niekwalifikujących się do procedury auto-HSCT bazuje na protokołach opartych na małych dawkach melfalanu z dodatkiem najnowszych leków tj bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu.

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazon (Rd) został wymieniony jako jeden z preferowanych schematów stosowanych w I linii leczenia w większości odnalezionych wytycznych, a rekomendacje te oparto na dowodach wysokiej jakości. Warto podkreślić, że wytyczne PGSz 2018/2019 oraz ESMO 2017 wskazują na istotną statystycznie poprawę w zakresie OS i PFS<sup>2</sup> u pacjentów stosujących terapię lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem (VRd) w porównaniu z pacjentami stosującymi terapię dwulekową Rd. Ponadto w wytycznych NCCN 2020 zaznaczono, iż VRd to jedyny schemat leczenia, który wykazał korzyści w zakresie przeżycia całkowitego.

Wśród innych niż Rd protokołów preferowanych w I linii leczenia znalazły się: VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid), VRd, Rd + daratumumab, VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VD (bortezomib, deksametazon).

Nieco odmienne stanowisko odnaleziono na stronie Instytutu Hematologii i Transfuzjologii. Wskazano w nim, że chorzy nie kwalifikujący się do transplantacji powinni w pierwszej kolejności otrzymać terapie oparte na talidomidzie takie jak CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) lub MPT. Należy jednakże wskazać, iż na stronie IHIT nie podano daty opracowania rekomendacji. Podobne stanowisko przedstawiono w wytycznych NICE 2016/2018 w których wskazano, że w pierwszej kolejności pacjentom niekwalifikującym się do transplantacji należy podać schematy oparte na talidomidzie w skojarzeniu z lekiem alkilującym i kortykosteroidem.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad analizą weryfikacyjną otrzymano opinie od dwóch ekspertów klinicznych, ale z uwagi na konflikt interesów nie zostały one uwzględnione

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. w Polsce jest jeden program lekowy dedykowany chorym na szpiczaka plazmacytowego, obejmujący wyłącznie osoby z oporną i nawrotową postacią choroby – B.54 Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego (ICD-10 C90.0). W ramach powyższego programu dostępne są następujące schematy leczenia:

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem,
- pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem,
- daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
- karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.

Ponadto w ramach katalogu chemioterapii (katalog C) w leczeniu szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90) refundowane są następujące substancje czynne: bendamustyna, bleomycyna, bortezomib, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, karboplatyna, melfalan, pleryksafor, winkrystyna. Chemioterapia dedykowana szpiczakowi plazmacytowemu jest również refundowana w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe”.

Ponadto talidomid zgodnie z załącznikiem 1t Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii jest refundowany na drodze importu docelowego.

<sup>2</sup> Zgodnie z wytycznymi PGSz 2018/2019 mediana PFS dla porównania VRd vs Rd była istotna statystycznie i wyniosła 43 mies. vs 30 mies., mediana OS wyniosła odpowiednio 75 mies. vs 64 mies.

Dane z ChPL Revlimid wskazują dla porównania VRd vs Rd: HR dla PFS 0,76 (95%CI: 0,62; 0,94); p=0,010; HR dla OS 0,73 (95% CI 0,57; 0,94) p = 0,014



### 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
<p><u>Komparatory główne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VMP (bortezom b, melfalan, prednizon);</li> </ul> <p><u>Komparatory uzupełniające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VTD (bortezom b, talidomid, deksametazon),</li> <li>MPT (melfalan, prednizon, talidomid)</li> </ul>	<p><i>Autorzy polskich i międzynarodowych wytycznych, dotyczących leczenia dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych zalecają przede wszystkim schematy MPT (melfalan, prednizon, talidomid) i VMP (bortezomib, melfalan, prednizon).</i></p> <p><i>Zgodnie z raportem NFZ z 2019 roku spośród 2,6 tys. rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w 2016 r. ok. 1,5 tys. (60%) było leczonych w latach 2016–2018 chemioterapią dedykowaną szpiczakowi. W leczeniu pacjentów najczęściej wykorzystywano schematy VTD (32%), VCD (21%), CTD (18%), VD (15%) i VMP (14%).</i></p> <p><i>Zgodnie z opiniami ekspertów najczęściej stosowanymi w warunkach polskich schematami terapeutycznymi leczenia dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek są schematy [redacted]</i></p>	<p>Komparatory przyjęte przez wnioskodawcę stanowią 3 schematy leczenia możliwe do zastosowania u nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do auto-HSCT. Wszystkie schematy zalecane są przez wytyczne, ale nie stanowią jedynych rekomendowanych opcji leczenia.</p> <p>Komparator przyjęty jako główny, zgodnie z danymi NFZ (patrz komentarz pod tabelą) nie jest najczęściej stosowanym pierwszym schematem leczenia. Ponadto schemat MPT nie znalazł się w czwórce najczęściej stosowanych jako pierwszych schematów chemioterapii w Polsce. Dodatkowo wnioskodawca nie uwzględnił jako komparatorów schematów VCD i CTD, stosowanych w ocenianym wskazaniu w Polsce.</p> <p>Ze względu na powyższe wybrane przez wnioskodawcę komparatory będą uznane w analizie za komparatory równorzędne.</p>

**Komentarz:**

Zgodnie z raportem NFZ z 2019 r. najczęściej wykorzystywanym jako pierwszy schematem chemioterapii w leczeniu nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w 2016 r. w Polsce, niepoddawanych następnie auto-HSCT, był schemat VTD (28%). Kolejnymi najczęściej wykorzystywanymi schematami były schematy VCD (16%), CTD (13%) i VMP (11%).

## 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 (AKL) wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa terapii lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych:

- bez obecności mutacji del(17p), t(4;14), t(14;16), odpowiadających chorym z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (high-risk cytogenetic profile),
- bez ciężkiej niewydolności nerek (określonej klirensem kreatyniny na poziomie co najmniej 30 ml/min).

W analizie klinicznej przedłożonej wraz z wnioskiem skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem zostały porównane bezpośrednio ze schematem leczenia opartym na talidomidzie, melfalanie i prednizonie (MPT) oraz pośrednio ze schematem leczenia opartym na bortezomibie, melfalanie i prednizonie (VMP). Dodatkowo przedstawiono wyniki bezpośredniego porównania schematu opartego na bortezomibie, melfalanie i talidomidzie (VTD) ze schematem opartym na bortezomibie, melfalanie i prednizonie (VMP).

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy efektywności klinicznej i praktycznej oraz kryteria ich wykluczenia.

**Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niespełnienie kryteriów włączenia;</li> <li>• badania przeprowadzone w populacji chorych z Chin/Japonii</li> </ul>	<p>Populacja jest szersza niż populacja z wniosku refundacyjnego, która ogranicza się do pacjentów bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek. Wnioskodawca wskazał, że ze względu na dość specyficzną definicję populacji wnioskowanej do analizy włączono badania przeprowadzone w populacji szerszej, bez względu na obecność mutacji i funkcje nerek.</p> <p>W AKL brak ciężkiej niewydolności nerek określono klirensem kreatyniny na poziomie co najmniej 30 ml/min. Nie jest to zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego, w którym nie podano wartości granicznej przyjmowanej za ciężką niewydolność nerek.</p>
Interwencja	lenalidomid w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych cykli w skojarzeniu z deksametazonem w dawce 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 powtarzanych 28-dniowych cykli, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (pacjenci mogą kontynuować leczenie lenalidomidem i deksametazonem do progresji choroby lub nietolerancji)	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Komparatory	<b>Komparator główny:</b> - schemat VMP: bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonom*	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Komparatory wybrano w oparciu o polskie i międzynarodowe wytyczne kliniczne, dotyczące leczenia chorych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<b>Komparatory dodatkowe:</b> - schemat MPT: talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem* - schemat VTD: bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem*		wcześniej nieleczonych ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych oraz w oparciu o ankietę przeprowadzoną wśród 9 ekspertów klinicznych. Bardziej obiektywnym sposobem wyboru komparatorów byłoby przedstawienie danych NFZ dotyczących udziału w rynku poszczególnych schematów leczenia. Opublikowane dane NFZ z 2016 r. (raport NFZ 2019) nie wskazują, że najczęściej stosowanym schematem w Polsce jest VMP. Z tego względu analitycy Agencji wszystkie komparatory traktują jako równorzędne.
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Punkty końcowe oceniane w ramach analizy skuteczności:</b> - przeżycie wolne od progresji (PFS), - przeżycie całkowite (OS), - czas do progresji choroby (TTP), - czas do niepowodzenia leczenia (TTF), - czas do II i kolejnych linii leczenia, - chorzy wymagający stosowania II i kolejnych linii leczenia, - przeżycie wolne od progresji choroby podczas stosowania II linii leczenia, - odpowiedź na leczenie, - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), - ocena jakości życia. <b>Zdarzenia oceniane w ramach analizy bezpieczeństwa:</b> - zdarzenia niepożądane łącznie, - zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie, - zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 związane z leczeniem, - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, - zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki, - zdarzenia niepożądane powodujące czasowe przerwanie leczenia, - poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane, - poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane, - drugie pierwotne nowotwory.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych;</li> <li>• badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia.</li> </ul>	Brak uwag.
<b>Typ badań</b>	Do analizy efektywności klinicznej włączano prospektywne, randomizowane kontrolowane badania kliniczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• artykuły przeglądowe i pogładowe.</li> </ul>	Brak uwag
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim;</li> <li>• w przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych,</li> <li>• badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia lenalidomidem.</li> </ul>	Brak uwag.

\* – dawkowanie schematu VMP: bortezomib podawany dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32 w cyklach 1-4 oraz w dniach 1, 8, 22 i 29 w cyklach 5-9, w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem (melfalan w dawce 9 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>/d w dniach 1-4);

– dawkowanie schematu MPT: talidomid w dawce 100-200 mg na dobę w dniach 1-42 każdego 42-dniowego cyklu, w skojarzeniu z melfalanem w dawce 0,10-0,25 mg/kg oraz prednizonem w dawce 2 mg/kg raz na dobę w dniach od 1. do 4. każdego 42-dniowego cyklu (maksymalnie 12 6-tygodniowych cykli);

– dawkowanie schematu VTD: bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 28 dniowym cyklu leczenia, deksametazon 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. cyklu, talidomid 50 mg na dobę w dniach 1-14 (jeśli dawka jest tolerowana zwiększa się ją następnie do 100 mg na dobę w dniach 15-28, a następnie do 200 mg na dobę od cyklu 2; podaje się 4-6 cykli leczenia skojarzonego) – do analizy włączono badania, z różnym dawkowaniem schematu VTD

Skróty: OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival), TTP - czas od progresji choroby (ang. time to progression), TTF- czas do niepowodzenia leczenia (ang. time to treatment failure).

Wnioskodawca przeprowadził również wyszukiwanie opublikowanych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w szerszej niż wnioskowana populacji chorych (dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych).

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie opublikowanych badań wtórnych, w których oceniano skuteczność eksperymentalną i/lub praktyczną i/lub bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w szerszej niż wnioskowana populacji chorych. Kryteria włączenia oraz wykluczenia dla badań wtórnych były zgodne pod względem populacji, interwencji oraz punktów końcowych z kryteriami włączenia badań pierwotnych przedstawionymi w tabeli powyżej. Jako typ badań wskazano:

- opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej,
- raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

##### Badania pierwotne:

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych dla interwencji oraz komparatorów dokonano przeszukania baz: Cochrane Library, Medline (Pubmed), Embase (Elsevier) oraz Centre for Reviews and Dissemination. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 12 marca 2020 r.

##### Badania wtórne

Wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny w celu odnalezienia opracowań wtórnych dla interwencji w dniu 12 marca 2020 r., przeszukując bazy: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination.

##### Dodatkowe źródła:

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym: NICE (National Institute for Health and Care Excellence), NIHR (National Institute for Health Research), SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), SMC (Scottish Medicines Consortium), AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group). W procesie wyszukiwania wykorzystano również z bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, strony internetowej producenta leku: <https://www.celgene.com/researchdevelopment/clinical-trials/celgene-sponsored-trials/>, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu; w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 12 marca 2020 r.

##### Ocena wyszukiwania:

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatorów w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, wnioskodawca odnalazł 8 przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem spełniających kryteria włączenia do AKL oraz 3 raporty HTA. W ramach AKL przedstawiono wyniki wszystkich włączonych prac wtórnych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca włączył jedno badanie dotyczące lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem – FIRST (7 publikacji oraz 4 abstrakty) oraz 6 badań dla komparatorów (23 publikacje i 17 abstraktów).

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono następujące publikacje:

1. Badanie dotyczące lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) oraz talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT) – porównanie bezpośrednie
  - badanie FIRST (Benboubker 2014, Hulin 2016, Facon 2018, Delforge 2015, Dimopoulos 2016, Bahlis 2017, Lu 2017, Belch 2019a, Belch 2019b, Facon 2019, Manier 2019).
2. Badania dotyczące bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (VMP) i bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem (VTD) :
  - badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego Rd z VMP:
    - badanie IFM 99-06 – talidomid + melfalan + prednizon (MPT) vs melfalan + prednizon (MP) - (Facon 2007);
    - badanie IFM 01-01 – talidomid + melfalan + prednizon (MPT) vs melfalan + prednizon (MP) - (Hulin 2009);
    - badanie Sacchi 2011 – talidomid + melfalan + prednizon (MPT) vs melfalan + prednizon (MP) – (Sacchi 2011);
    - badanie VISTA – bortezomib + melfalan + prednizonem (VMP) vs melfalan + prednizon (MP) – (San Miguel 2008, Mateos 2010, San Miguel 2013, Delforge 2012, Delforge 2011, Dimopoulos 2009, Dimopoulos 2011, Harousseau 2010, Mateos 2015, Mateos 2016, Richardson 2011, Spicka 2011);
  - badanie wykorzystane do porównania VTD z VMP :
    - badanie UPFRONT – bortezomib + deksametazonem + talidomid (VTD) vs bortezomib + melfalan + prednizonem (VMP) - (Niesvizky 2015, Niesvizky 2013, Niesvizky 2011a, Niesvizky 2011b, Niesvizky 2011c, Niesvizky 2011d, Niesvizky 2011e, Niesvizky 2011f, Niesvizky 2010a, Niesvizky 2010b, Niesvizky 2010c, Niesvizky 2010d).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania FIRST dotyczącego lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) w porównaniu do melfalanu w skojarzeniu z prednizonem i talidomidem (MPT).

Charakterystyka pozostałych badań pierwotnych włączonych do przeglądu wnioskodawcy znajduje w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.2.

**Tabela 12. Charakterystyka badania dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT), włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>FIRST</b> (NCT00689936) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Celgene	<u>Typ badania:</u> międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia (badanie otwarte) <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Interwencja (grupa I):</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieleczeni uprzednio objawowy i mierzalny szpiczak plazmocytowy,</li> <li>• wiek ≥65 lat lub &lt;65 lat u chorych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u>	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> </ul> <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• odpowiedź na leczenie – liczba chorych, którzy osiągnęli co najmniej</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Lenalidomid w dawce 25 mg/d w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu, deksametazon w dawce 40 mg w dniach 1, 8, 15, 22 stosowany do czasu progresji choroby</p> <p><u>Interwencja (grupa II):</u> Lenalidomid w dawce 25 mg/d w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu, deksametazon w dawce 40 mg w dniach 1, 8, 15, 22 stosowany przez 72 tyg. (18 cykli)</p> <p><u>Komparator:</u> Melfalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 2 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4, talidomid w dawce 200 mg/d stosowany przez 72 tyg. (12 cykli)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Mediany okresów obserwacji: 37 mies. (Benboubker 2014); 45,5 mies. (Hulin 2016); 67 mies. (Facon 2018).</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u> Analiza statystyczna dla populacji ITT (intent to treat) dla pierwszorzędnego punktu końcowego; Bezpieczeństwo: analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie szpiczaka (z wyjątkiem radioterapii i terapii bifosfonianami lub jednego kursu glikokortykosteroidów);</li> <li>skala sprawności ECOG &gt;2;</li> <li>niewydolność nerek wymagająca dializy;</li> <li>bezwzględna liczba neutrofilii &lt;1000/mm<sup>3</sup>;</li> <li>liczba płytek (bez transfuzji) &lt;50000/mm<sup>3</sup>;</li> <li>poziom aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej w surowicy wyższy niż 3x górna granica normy;</li> <li>neuropatia obwodowa stopnia ≥2;</li> <li>brak możliwości przyjmowania profilaktyki przeciwzakrzepowej.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja ITT</li> </ul> <p>Grupa 1: 535, Grupa 2: 547.</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (zakres):</u></p> <p>Grupa 1: 73 (44-91); Grupa 2: 73 (51-92).</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u></p> <p>Grupa 1: 461 (87%); Grupa 2: 523 (96%).</p>	<p>częściową odpowiedź zgodnie z kryteriami International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>czas do progresji choroby;</li> <li>czas do niepowodzenia leczenia;</li> <li>czas do II linii terapii;</li> <li>odsetek chorych wymagających II linii terapii;</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby podczas II linii terapii;</li> <li>leki stosowane w ramach II linii terapii;</li> <li>jakość życia;</li> <li>bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).</li> </ul>

Skróty: ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, ITT – intent to treat, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival)

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania FIRST za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny popełniania błędów systematycznych. Wynik przeprowadzonej oceny przedstawiono poniżej. Analitycy Agencji są zgodni z oceną wnioskodawcy.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane Collaboration przeprowadzona przez Wnioskodawcę

Oceniany element	FIRST
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	nieznane
Niekompletne dane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Ogółem	wysokie

Badanie FIRST charakteryzuje się wysokim ryzykiem popełnienia błędów systematycznych z uwagi na brak zaślepienia badaczy i pacjentów.

#### Jakość badań dotyczących komparatorów

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka popełnienia błędów systematycznych badań dotyczących komparatorów. Z przeprowadzonej oceny wynika, iż jedynie badania IFM 99-06 oraz IFM 01-01 charakteryzują się nieznanym ryzykiem popełnienia błędów, pozostałe badania odznaczają się wysokim ryzykiem popełnienia błędów. Analitycy Agencji są zgodni z oceną wnioskodawcy. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration dla komparatorów

Oceniany element	Rd vs MPT	MPT vs MP			VMP vs MP	VTD vs VMP
	FIRST	IFM 99-06	IFM 01-01	Sacchi 2011	VISTA	UPFRONT
Metoda randomizacji	niskie	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie	nieznane	nieznane	wysokie	wysokie	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane
Niekompletne dane	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
ogółem	wysokie	nieznane	nieznane	wysokie	wysokie	wysokie

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 237 w AKL wnioskodawcy):**

- *Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek. Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych;*
- *Wszystkie badania włączone do analizy zostały przeprowadzone bez zaślepienia próby (badania otwarte lub brak danych o zaślepieniu). Warto zauważyć jednak, że ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie, również w ocenie progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji) brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników.*

**Komentarz Agencji:**

Brak zaślepienia pacjentów i badaczy może wpływać na faworyzowanie interwencji w zakresie punktów końcowych, których ocena zależy od subiektywnej opinii lekarza lub pacjenta. Takim punktem może być również przeżycie wolne od progresji choroby.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia syntezy wyników według wnioskodawcy (str. 237 w AKL wnioskodawcy):**

- *Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem schematu VMP i VTD. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (schemat MPT) jako komparator pośredni. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących schematy MPT i VMP, co skutkowało koniecznością przeprowadzenia dwustopniowego porównania pośredniego. Porównanie pośrednie ze schematem VMP możliwe było poprzez badania MPT vs MP (IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011) oraz VMP vs MP (VISTA). Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rd vs VMP;*
- *Mediana okresu obserwacji w badaniu FIRST wynosiła 37 miesięcy (publikacja Benboubker 2014), 45,5 miesiąca (publikacja Hulin 2016) lub 67 miesięcy (publikacja Facon 2018). Mediany okresów obserwacji w pozostałych badaniach włączonych do analizy wynosiły:*
  - *IFM 99-06: 36,8 miesiąca oraz 51,5 miesiąca;*
  - *IFM 01-01: 47,5 miesiąca;*

- *Sacchi 2011: 30 miesięcy;*
- *VISTA: 16,3 miesiąca (publikacja Miguel 2008), 36,7 miesiąca (publikacja Mateos 2010), 60,1 miesiąca (publikacja Miguel 2013);*
- *UPFRONT: 42,7 miesiąca.*

*W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach;*

- *Ograniczenie porównania pośredniego stanowią różnice w stosowanych kryteriach odpowiedzi na leczenie. W badaniach FIRST i VISTA stosowano kryteria International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma, przy czym w badaniu VISTA ocena odpowiedzi na leczenie przy pomocy tych kryteriów została przeprowadzona jako analiza post hoc. W badaniu Sacchi 2011 odpowiedź na leczenie oceniano jedynie przy pomocy kryteriów European Group for Blood and Marrow Transplantation. W badaniach IFM 9906 oraz IFM 01-01 stosowano kryteria odpowiedzi na leczenie zbliżone do kryteriów International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma. Do porównania pośredniego w zakresie odpowiedzi na leczenie włączono zatem badania FIRST, IFM 9906, IFM 01-01 oraz VISTA;*
- *W niniejszej analizie nie analizowano częstości stosowania poszczególnych leków w ramach II linii leczenia ani wyników w subpopulacjach chorych w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie (publikacja Bahlis 2017 do badania FIRST) i wieku (publikacja Facon 2018 do badania FIRST) oraz w subpopulacji chorych z Azji (publikacja Lu 2017 do badania FIRST). W przypadku badania UPFRONT nie analizowano danych dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, z wyjątkiem danych dotyczących parametrów HR (nieдостаępnych w publikacji głównej);*
- *Ograniczenie przeprowadzonego porównania pośredniego stanowią różnice w schematach leczenia MP w poszczególnych badaniach – pod względem długości cyklu (badanie Sacchi 2011: cykle 28-dniowe; pozostałe badania: cykle 42-dniowe) oraz dawkowania (melfalan: 0,20-0,25 mg/kg oraz 9 mg/m<sup>2</sup>; prednizon: 2 mg/kg oraz 60 mg/m<sup>2</sup>). Brak istotnej heterogeniczności potwierdzona statystyką (12 powyżej 70%) oraz zbliżone wyniki badań IFM 99-06, IFM 01-01 i Sacchi 2011 podnoszą jednak wiarygodność przeprowadzonej analizy;*
- *Populacja ITT (ang. intention-to-treat) w 3 badaniach (FIRST, IFM 99-06, VISTA) objęła wszystkich randomizowanych pacjentów. W pozostałych badaniach populację ITT zdefiniowano jako chorych, którzy otrzymali leczenie;*
- *W badaniu IFM 01-01 obserwowano istotną statystycznie różnicę w odsetkach mężczyzn w obu grupach (38% w grupie MPT i 53% w grupie MP), natomiast w badaniu Sacchi 2011 – istotną statystycznie różnicę w stadium choroby wg Duriego i Salmona (stadium IIA-B 62% w grupie MPT i 42% w grupie MP).*

#### Komentarz Agencji:

Brak jest badań, w których bezpośrednio porównano przedmiotową interwencję ze schematem VMP oraz ze schematem VTD. Wnioskodawca dokonał porównania bezpośredniego Rd ze schematem MPT oraz dwustopniowego porównania pośredniego Rd ze schematem VMP. Ponadto wnioskodawca na podstawie wyników porównania bezpośredniego schematu VTD ze schematem VMP (brak różnic w zakresie OS i PFS porównywanych schematów) przyjął, że wyniki porównania Rd ze schematem VTD będą tożsame z wynikami porównania Rd ze schematem VMP.

W przypadku porównania Rd z VMP ocena skuteczności i bezpieczeństwa tych terapii w oparciu o wyniki dwustopniowego porównania pośredniego może nie dostarczać w pełni wiarygodnych danych, a wyniki takiego porównania są obciążone ograniczeniami porównania pośredniego. Ponadto porównanie skuteczności Rd ze schematem VMP opiera się jedynie na kilku punktach końcowych – brak możliwości porównania tych terapii pod względem wpływu na jakość życia oraz innych niż OS, PFS i całkowita/częściowa odpowiedź na leczenie punktów końcowych dotyczących przebiegu choroby.

Ponadto porównanie Rd z VTD jest porównaniem jakościowym a nie ilościowym. Wnioskodawca na podstawie badania UPFRONT, w którym porównano VTD z VMP próbuje wnioskować, że skuteczność Rd względem VTD jest taka sama jak Rd względem VMP. Biorąc pod uwagę, że porównanie Rd z VMP jest porównaniem pośrednim cechującym się licznymi ograniczeniami trudno uznać takie podejście za prowadzące do właściwych wniosków.



## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach wyniki istotne statystycznie (IS) wyróżniono pogrubioną czcionką. Jeśli było to możliwe przedstawiono wyniki dla podgrup pacjentów bez ciężkiej niewydolności nerek określonej przez wnioskodawcę klirensiem kreatyniny na poziomie co najmniej 30 ml/min oraz dla podgrupy bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16), czyli podgrup zgodnych z populacją docelową.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **Lenalidomid + deksametazon (Rd) vs talidomid + melfalan + prednizon (MPT) – porównanie bezpośrednie**

Porównanie bezpośrednie lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) z talidomidem stosowanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT) zostało przeprowadzone na podstawie danych z badania FIRST.

##### Istotne klinicznie punkty końcowe

##### **Przeżycie całkowite (OS)**

W badaniu FIRST, wyniki dla całej badanej populacji z najdłuższego okresu obserwacji wskazały na istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT. Mediana OS wyniosła 59,1 mies. w grupie Rd i 49,1 mies. w grupie MPT (HR=0,78; 95%CI: 0,67; 0,92; p<0,05).

Ponadto w podgrupach pacjentów: z klirensiem kreatyniny w zakresie 50-80 ml/ min, z klirensiem kreatyniny powyżej 80 ml/ min oraz bez mutacji t(4;14), t(14,16) lub del 17p leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem uzyskali IS lepsze wyniki przeżycia całkowitego w porównaniu do leczonych talidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. U pacjentów z klirensiem kreatyniny w zakresie 30-50 ml/min nie uzyskano IS różnicy w zakresie przeżycia całkowitego w zależności od terapii. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (CrCl <30 ml/min) oraz u pacjentów z mutacjami t(4;14), t(14,16) lub del 17p nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania (szczegóły w AKL wnioskodawcy na str. 114).

**Tabela 15. Wynik porównania bezpośredniego lenalidomid + deksametazon (Rd) vs talidomid + melfalan + prednizon (MPT) z badania FIRST – przeżycie całkowite (OS)**

Analizowana grupa	Horyzont (mies.)	Rd		MPT		HR (95%CI) wartość p
		Mediana (95%CI), mies	N	Mediana (95%CI), mies	N	
Cała populacja	mediana: 67	59,1 (bd)	535	49,1 (bd)	547	<b>0,78 (0,67; 0,92)</b> p<0,05
Analiza w podgrupach						
CrCl 30-50 ml/min	mediana: 67	bd	126	bd	126	0,82 (0,61; 1,12) ns
CrCl 50-80 ml/min		bd	241	bd	222	<b>0,75 (0,59; 0,96)</b> p<0,05
CrCl≥80 ml/min		bd	123	bd	144	<b>0,66 (0,46; 0,94)</b> p<0,05
brak wysokiego ryzyka*		bd	205	bd	206	<b>0,69 (0,53; 0,91)</b> p<0,05

Skróty: Rd - lenalidomid + deksametazon, MPT - talidomid + melfalan + prednizon, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – iloraz ryzyka (ang. hazard ratio), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), bd – brak danych

\*brak wysokiego ryzyka cytogenetycznego zdefiniowano jako brak mutacji t(4;14), t(14,16) lub del 17p

##### **Jakość życia zależna od zdrowia**

Jakość życia zależną od zdrowia w badaniu FIRST badano dla całej populacji pacjentów włączonych do badania. Wnioskodawca do analizy wybrał 7 klinicznie istotnych domen: zdrowie ogólne, funkcjonowanie fizyczne, ból,

zmęczenie (EORTC QLQ-C30), objawy choroby, skutki uboczne (EORTC QLQ- MY20) oraz użyteczność zdrowia (EQ-5D).

W publikacji Benboubker 2014 wskazano, że obserwowano poprawę ( $p \leq 0,05$ ) ocen jakości życia względem wartości początkowych w analizowanych grupach (Rd i MPT) w 6 z 7 istotnych klinicznie domen: oceny bólu (po 18 mies.), ocena objawów choroby (po 18 mies.), ocena zdrowia ogólnego (po 18 mies.), ocena funkcjonowania fizycznego (po 18 mies.), użyteczności zdrowia (po 18 mies.) oraz ocena zmęczenia (po 12 mies.). Dla domeny dotyczącej działań niepożądanych stosowanie MPT związane było pogorszeniem oceny od wartości początkowej po 18 mies. terapii ( $p \leq 0,05$ ). Wyniki dotyczące oceny skutków ubocznych były istotnie gorsze w grupie lenalidomidu stosowanego do progresji choroby po 12 miesiącach leczenia ( $p \leq 0,05$ ). Progresja choroby związana była z pogorszeniem ocen wszystkich domen w obu grupach ( $p < 0,001$ )

W publikacji Delforge 2015 podano, iż stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z MPT związane było z istotnie mniejszym pogorszeniem wyniku domeny dotyczącej skutków ubocznych po 12 mies., ale nie po 18 mies. terapii. Nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie domen takich jak: zdrowie ogólne, funkcjonowanie fizyczne, zmęczenie, ból, objawy choroby oraz jakość życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D po 18 mies. terapii.

Punkty końcowe dotyczące przebiegu choroby

**Przeżycie wolne od progresji (PFS)**

W badaniu FIRST, wyniki dla całej badanej populacji z najdłuższego okresu obserwacji wskazały na istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT. Mediana PFS wyniosła 26,0 mies. w grupie Rd i 21,9 mies. w grupie MPT (HR=0,69; 95%CI: 0,59; 0,79;  $p < 0,00001$ ).

Ponadto analiza w całej populacji badania wskazała, iż w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem odnotowano istotnie statystycznie większe niż w grupie MPT odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 4 latach. Odsetki dla mediany okresu obserwacji 67 mies. wyniosły 32,6% w grupie Rd i 13,6% w grupie MPT (OR=3,08; 95%CI: 2,27; 4,18,  $p < 0,00001$ ; RD=0,19; 95%CI: 0,14; 0,24;  $p < 0,00001$ ).

Wyniki dla podgrup pacjentów bez ciężkiej niewydolności nerek i bez wysokiego ryzyka cytogenetycznego przedstawiono w tabeli poniżej. Różnica PFS między grupami była istotna statystycznie na korzyść terapii lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w podgrupach pacjentów bez ciężkiej niewydolności nerek oraz bez wysokiego ryzyka cytogenetycznego (szczegóły w tabeli poniżej). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (CrCl <30 ml/min) oraz u pacjentów z mutacjami t(4;14), t(14,16) lub del 17p nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania (szczegóły w AKL Wnioskodawcy na str. 109).

**Tabela 16. Wynik porównania bezpośredniego lenalidomid + deksametazon (Rd) vs talidomid + melfalan + prednizon (MPT) z badania FIRST – przeżycie wolne od progresji (PFS)**

Analizowana grupa	Horyzont (mies.)	Rd		MPT		HR (95%CI) wartość p
		Mediana (95%CI), mies	N	Mediana (95%CI), mies	N	
Cała populacja	mediana: 67	26,0 (bd)	535	21,9 (bd)	547	<b>0,69 (95%CI: 0,59; 0,79) p&lt;0,01</b>
Analiza w podgrupach						
CrCl 30-50 ml/min	mediana: 67	bd	126	bd	126	<b>0,63 (0,47; 0,85) p&lt;0,05</b>
CrCl 50-80 ml/min		bd	241	bd	222	<b>0,69 (0,55; 0,87) p&lt;0,05</b>
CrCl ≥80 ml/min		bd	123	bd	144	<b>0,67 (0,49; 0,91) p&lt;0,05</b>
brak wysokiego ryzyka*		bd	205	bd	206	<b>0,66 (0,52; 0,84) p&lt;0,05</b>

Skróty: Rd - lenalidomid + deksametazon, MPT - talidomid + melfalan + prednizon, CrCl – klirens kreatyniny, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – iloraz ryzyka (ang. hazard ratio), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), bd – brak danych

\*brak wysokiego ryzyka cytogenetycznego zdefiniowano jako brak mutacji t(4;14), t(14,16) lub del 17p

### Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)

W badaniu FIRST wyniki dla całej badanej populacji z najdłuższego okresu obserwacji wskazały na istotnie statystycznie większe odsetki chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w grupie chorych leczonych Rd w porównaniu grupą leczonych MPT (OR=2,02; 95%CI: 1,53; 2,68, p<0,001).

Analiza w podgrupach po 45,5 miesiąca obserwacji wykazała lepsze wyniki dotyczące ogólnej odpowiedzi na leczenie u chorych bez ciężkiej niewydolności nerek (CrCl 30-50 ml/min: OR=3,96; 95%CI: 2,16; 7,23, p<0,05; CrCl 50-80 ml/min: OR=1,66; 95%CI: 1,08; 2,55, p<0,05; CrCl≥80 ml/min: OR=1,78; 95%CI: 0,97; 3,27, p=ns) niż u chorych z ciężką niewydolnością (CrCl<30 ml/min: OR=1,51; 95%CI: 0,67; 3,39, p=ns). Tymczasem IS różnice w zakresie ORR pomiędzy interwencjami obserwowano jedynie u chorych z CrCl 50-80 ml/min oraz CrCl 50-80 ml/min na korzyść schematu Rd. Ponadto w podgrupie pacjentów bez wysokiego ryzyka cytogenetycznego zaobserwowano różnice w zakresie ogólnej odpowiedzi na leczenie na korzyść schematu Rd. Szczegóły w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Wynik porównania bezpośredniego lenalidomid + deksametazon (Rd) vs talidomid + melfalan + prednizon (MPT) z badania FIRST – ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)**

Analizowana grupa	Horyzont (mies.)	Rd		MPT		OR (95%CI) wartość p	RD (95%CI) wartość p	NNT (95%CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
Cała populacja	mediana: 67	432 (81)	535	369 (67)	547	<b>2,02 (1,53; 2,68)</b> p<0,0000	<b>0,13 (0,08; 0,18)</b> p<0,01	<b>8 (6; 13)</b>
Analiza w podgrupach								
CrCl 30-50 ml/min	mediana: 45,5	bd	126	bd	126	<b>3,96 (2,16; 7,23)</b> p<0,05	bd	bd
CrCl 50-80 ml/min		bd	241	bd	222	<b>1,66 (1,08; 2,55)</b> p<0,05	bd	bd
CrCl≥80 ml/min		bd	123	bd	144	1,78 (0,97; 3,27) ns	bd	bd
brak wysokiego ryzyka*	mediana: 67	166 (81)	205	146 (71)	206	<b>1,75 (1,10; 2,77)</b> p=0,02	<b>0,10 (0,02; 0,18)</b> p=0,02	<b>10 (6; 53)</b>

Skróty: Rd - lenalidomid + deksametazon, MPT - talidomid + melfalan + prednizon, CrCl – klirens kreatyniny, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), bd – brak danych

\*brak wysokiego ryzyka cytogenetycznego zdefiniowano jako brak mutacji t(4;14), t(14,16) lub del 17p

Poniżej zaprezentowano wyniki badania FIRST dla całej badanej populacji pod względem oceny odpowiedzi na leczenie dla najdłuższego okresu obserwacji.

**Tabela 18. Wynik porównania bezpośredniego lenalidomid + deksametazon (Rd) vs talidomid + melfalan + prednizon (MPT) z badania FIRST – odpowiedź na leczenie**

Punkt końcowy	Horyzont (mies.)	Rd		MPT		OR (95%CI) wartość p	RD (95%CI) wartość p	NNT (95%CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
Całkowita odpowiedź na leczenie	mediana: 67	119	535	68	547	<b>2,02 (1,46; 2,79)</b> p<0,01	<b>0,10 (0,05; 0,14)</b> p<0,01	<b>11 (7; 19)</b>
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie		141	535	99	547	<b>1,62 (1,21; 2,17)</b> p<0,01	<b>0,08 (0,03; 0,13)</b> p<0,01	<b>13 (8; 31)</b>
Częściowa odpowiedź na leczenie		172	535	202	547	0,81 (0,63; 1,04) ns	-0,05 (-0,10; 0,01) ns	na
Stabilizacja choroby		66	535	116	547	<b>0,52 (0,38; 0,73)</b> p<0,01	<b>-0,09 (-0,13; -0,04)</b> p<0,01	na
Progresja choroby		10	535	17	547	0,59 (0,27; 1,31) ns	-0,01 (-0,03; 0,01) ns	na
Brak oceny odpowiedzi na leczenie		27	535	45	547	<b>0,59 (0,36; 0,97)</b> p=0,04	<b>-0,03 (-0,06; -0,002)</b> p=0,04	<b>32 (17; 449)</b>

Skróty: Rd - lenalidomid + deksametazon, MPT - talidomid + melfalan + prednizon, CrCl – klirens kreatyniny, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference) bd – brak danych

\*brak wysokiego ryzyka cytogenetycznego zdefiniowano jako brak mutacji t(4;14), t(14,16) lub del 17p

### Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane drugorzędowe punkty końcowe z AKL wnioskodawcy. W sytuacji, gdy nie były dostępne wyniki w podgrupach, przedstawiono wyniki wyłącznie dla całej populacji z badania FIRST (szerszej niż wnioskowana).

**Tabela 19. Wynik porównania bezpośredniego lenalidomid + deksametazon (Rd) vs talidomid + melfalan + prednizon (MPT) z badania FIRST – przeżycie wolne od progresji choroby podczas stosowania II linii leczenia (PFS2), czas do progresji (TTP), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), czas do II linii leczenia**

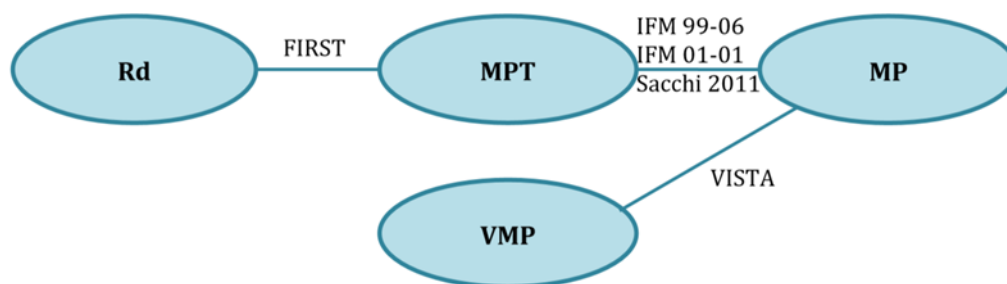
Punkt końcowy	Okres obserwacji (mies.)	Podgrupa	Rd		MPT		HR (95%CI) wartość p
			Mediana (95%CI), mies.	N	Mediana (95%CI), mies.	N	
DOR	45,5	cała populacja	32 (26; 37)	432	22 (20; 25)	368	<b>0,60 (0,51; 0,72)</b> p<0,05
TTP	37	cała populacja	32,5 (bd)	535	23,9 (bd)	547	<b>0,68 (bd)</b> p<0,001
Czas do II linii leczenia	67	cała populacja	36,7 (bd)	535	26,7 (bd)	547	<b>0,63 (0,54; 0,73)</b> p<0,05
	45,5	CrCl 30-50 ml/min	brak danych	126	brak danych	126	<b>0,55 (0,39; 0,78)</b> p<0,05
		CrCl 50-80 ml/min	brak danych	241	brak danych	222	<b>0,66 (0,52; 0,84)</b> p<0,05
		CrCl≥80 ml/min	brak danych	123	brak danych	144	<b>0,66 (0,47; 0,92)</b> p<0,05
		brak wysokiego ryzyka*	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych
PFS podczas II linii leczenia (PFS2)	67	cała populacja	42,9 (bd)	535	35,0 (bd)	547	<b>0,74 (0,64; 0,85)</b> p<0,05

Skróty: Rd - lenalidomid + deksametazon, MPT - talidomid + melfalan + prednizon, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio), PFS - Przeżycie wolne od progresji choroby, TTP – czas do progresji (ang. time-to-progression), DOR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)

\*brak wysokiego ryzyka cytogenetycznego zdefiniowano jako brak mutacji t(4;14), t(14,16) lub del 17p

### Lenalidomid + deksametazon (Rd) vs bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (VMP) – porównanie pośrednie

Z uwagi na brak badania bezpośrednio porównującego oba schematy, w celu porównania schematu Rd ze schematem VMP wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie metodą Buchera przedstawione na poniższym rysunku. Wykonane porównania pośrednie odnoszą się do całkowitej populacji badanej (szerszej niż wnioskowana).



**Rysunek 1. Schemat porównania pośredniego Rd vs VMP (źródło: AKL wnioskodawcy)**

#### Istotne kliniczne punkty końcowe

##### **Przeżycie całkowite**

Przeprowadzone porównanie pośrednie Rd z VMP w zakresie przeżycia całkowitego wykazało brak istotnej statystycznie różnicy (HR=0,70, 95%CI: 0,45; 1,06).Szczegóły porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Wynik porównania pośredniego lenalidomid + deksametazon (Rd) vs bortezomib + melfalan + prednizon (VMP) - przeżycie całkowite (OS)**

Porównanie bezpośrednie Rd vs MPT HR (95% CI), p	Porównanie bezpośrednie MPT vs MP HR (95%CI), p	Porównanie bezpośrednie VMP vs MP HR (95%CI), p	Porównanie pośrednie Rd vs VMP HR (95%CI), p
0,78 (0,67; 0,91), p<0,05	0,62 (0,44; 0,87), p=0,006	0,695 (0,567; 0,852), p<0,001	0,70 (0,45; 1,06), p=ns

Skróty: Rd - lenalidomid + deksametazon, MPT - talidomid + melfalan + prednizon, MP – melfalan + prednizon, VMP- bortezomib + melfalan + prednizon, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival)

### Jakość życia

Wnioskodawca nie przedstawił wyników porównania schematu Rd ze schematem VMP w zakresie jakości życia.

### Punkty końcowe dotyczące przebiegu choroby

#### Przeżycie wolne od progresji

Wyniki porównania pośredniego wykazały, że lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji choroby w porównaniu ze schematem bortezomib + melfalan + prednizon (VMP). Szczegóły porównania pośredniego przedstawionego przez wnioskodawcę przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Wynik porównania pośredniego lenalidomid + deksametazon (Rd) vs bortezomib + melfalan + prednizon (VMP) – przeżycie wolne od progresji (PFS)**

Porównanie bezpośrednie Rd vs MPT HR (95% CI), p	Porównanie bezpośrednie MPT vs MP HR (95%CI), p	Porównanie bezpośrednie VMP vs MP HR (95%CI), p	Porównanie pośrednie Rd vs VMP HR (95%CI), p
0,69 (0,59; 0,79), p<0,001	0,53 (0,45; 0,63), p<0,00001	0,56 (0,40; 0,78), p=0,0005	<b>0,65 (0,44; 0,98), p&lt;0,05</b>

Skróty: Rd - lenalidomid + deksametazon, MPT - talidomid + melfalan + prednizon, MP – melfalan + prednizon, VMP- bortezomib + melfalan + prednizon, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)

### Pozostałe punkty końcowe

W AKL wnioskodawcy dodatkowo przedstawiono porównanie pośrednie schematu Rd ze schematem VMP w zakresie odpowiedzi na leczenie: całkowitej odpowiedzi na leczenie, bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie. U pacjentów leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem częściej występowała bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie niż w grupie pacjentów leczonych schematem VMP (OR=4,04, 95%CI: 1,53; 10,68, p<0,05; RD=0,23, 95%CI: 0,14; 0,32, p<0,05). Dla pozostałych parametrów nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Szczegóły znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 148).

### **Bortezomib + deksametazonem + talidomid (VTD) vs bortezomib + melfalan + prednizonem (VMP) – porównanie bezpośrednie**

Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rd vs VMP. Z uwagi na brak danych dotyczących subpopulacji pacjentów bez ciężkiej niewydolności nerek oraz bez wysokiego ryzyka cytogenetycznego, przedstawione wyniki dotyczą całej populacji z badania UPFRONT (szerszej niż wnioskowana).

### Istotne klinicznie punkty końcowe

#### Przeżycie całkowite

W badaniu UPFRONT mediana przeżycia całkowitego wynosiła 51,5 mies. (95%CI: 38,5; nie osiągnięto) w grupie VTD oraz 53,1 mies. (95%CI: 41,1; nie osiągnięto) w grupie VMP (HR=1,09, 95%CI: 0,77; 1,54, p=ns). Uzyskany wynik przeprowadzonego porównania nie uzyskał istotności statystycznej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Wynik porównania bezpośredniego bortezomib + deksametazonem + talidomid (VTD) vs bortezomib + melfalan + prednizonem (VMP) z badania UPFRONT w całej badanej populacji – przeżycie całkowite (OS)**

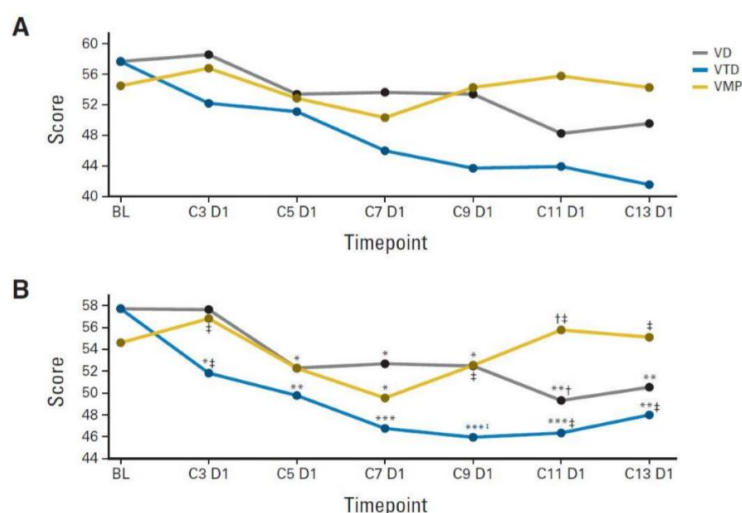
Punkt końcowy	Horyzont (mies.)	VTD		VMP		HR (95%CI) wartość p
		Mediana (95%CI), mies.	N	Mediana (95%CI), mies.	N	
Przeżycie całkowite	42,7	51,5 (38,5; NE)	167	53,1 (41,1; NE)	167	1,09 (95%CI: 0,77; 1,54) ns

Skróty: VTD - bortezomib + deksametazonem + talidomid, VMP - talidomid + melfalan + prednizon, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival)

**Jakość życia zależna od zdrowia**

Jakość życia zależną od zdrowia w badaniu UPFRONT badano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz wypełniano pierwszego dnia leczenia, każdego pierwszego dnia każdego nieparzystego cyklu, na koniec leczenia oraz co 12 tygodni do progresji choroby.

Pacjenci leczeni schematem VMP mieli IS wyższą jakość życia niż pacjenci leczeni VTD m.in. w cyklu 13. Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.



A – dane obserwowane; B – średnie wartości oszacowane w liniowym modelu mieszanym.

**Rysunek 2. Jakość życia w publikacji UPFRONT mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 przedstawiona w AKL wnioskodawcy**

Punkty końcowe dotyczące przebiegu choroby

**Przeżycie wolne od progresji**

W badaniu UPFRONT nie odnotowano IS różnic w zakresie PFS pomiędzy grupą chorych otrzymujących schemat VTD a grupą leczoną schematem VMP. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Wynik porównania bezpośredniego bortezomib + deksametazonem + talidomid (VTD) vs bortezomib + melfalan + prednizonem (VMP) z badania UPFRONT w całej badanej populacji - przeżycie wolne od progresji (PFS)**

Punkt końcowy	Horyzont (mies.)	VTD		VMP		HR (95%CI) wartość p
		Mediana (95%CI), mies.	N	Mediana (95%CI), mies.	N	
Przeżycie wolne od progresji choroby	42,7	15,4 (12,6; 24,2)	167	17,3 (14,8; 20,3)	167	0,88 (0,65; 1,20), p=ns

Skróty: VTD - bortezomib + deksametazonem + talidomid, VMP - talidomid + melfalan + prednizon, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio),

**Ogólna odpowiedź na leczenie**

W badaniu UPFRONT obserwowano porównywalne odsetki chorych z ogólną; całkowitą lub bardzo dobrą częściową; całkowitą; prawie całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie w grupie chorych leczonych schematami VTD i VMP. Nie obserwowano także istotnych statystycznie różnic w częstości występowania progresji choroby oraz braku odpowiedzi na leczenie. Jednakże stabilizacja choroby występowała istotnie

statystycznie częściej w grupie chorych leczonych VMP (OR=0,13; 95%CI: 0,04; 0,44, p=0,001; RD=-0,13, 95%CI: -0,19; -0,07, p<0,0001). Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronie 157.

#### Pozostałe punkty końcowe w badaniu UPFRONT

W AKL wnioskodawcy podano, że w badaniu UPFRONT mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 22,4 mies. (95%CI: 12,7; 29,1) w grupie VTD oraz 19,8 mies. (95%CI: 16,4; 23,3) w grupie VMP, natomiast mediana czasu do II linii leczenia wynosiła 24,5 mies. (95%CI: 16,6; 27,6) w grupie VTD oraz 19,0 mies. (95%CI: 15,2; 23,1) w grupie VMP. Szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 5.3. w AKL wnioskodawcy.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### **Lenalidomid + deksametazon (Rd) vs talidomid + melfalan + prednizon (MPT) – porównanie bezpośrednie**

###### Zdarzenia niepożądane ogółem

W AKL wnioskodawcy analizę bezpieczeństwa dokonano na podstawie danych dla całej populacji z badania FIRST, w którym bezpośrednio porównano schemat Rd ze schematem MPT. Jednakże podano dodatkowo informację z publikacji Dimopoulos 2016 (ocena wpływu niewydolności nerek na wyniki w badaniu FIRST), w której przedstawiono, że wyniki po 45,5 miesiąca obserwacji wykazał zbliżony profil bezpieczeństwa pomiędzy grupami chorych z poszczególnymi poziomami niewydolności nerek. Wyjątek stanowiły anemia oraz wysypka, których częstości wzrastały wraz ze stopniem niewydolności nerek (anemia: CrCl $\geq$ 80 ml/min: 15% vs 15%; CrCl 50-80 ml/min: 18% vs 15%; CrCl 30-50 ml/min: 22% vs 23%; CrCl<30 ml/min: 27% vs 35%; wysypka: CrCl $\geq$ 80 ml/min: 4% vs 4%; CrCl 50-80 ml/min: 5% vs 4%; CrCl 30-50 ml/min: 7% vs 9%; CrCl<30 ml/min: 20% vs 6%).

W grupie wszystkich chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w badaniu FIRST obserwowano IS mniejszą niż w grupie chorych leczonych schematem MPT częstość występowania: zgonów, zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych powodujących redukcję dawki oraz zdarzeń niepożądanych powodujących czasowe przerwanie leczenia, dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano IS różnic. Szczegóły porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 24. Wynik porównania bezpośredniego lenalidomid + deksametazon (Rd) vs talidomid + melfalan + prednizon (MPT) z badania FIRST w całej badanej populacji - zgony i zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia**

Zdarzenie niepożądane	Horyzont czasowy (mies.)	Rd N=532 n (%)	MPT N=541 n (%)	OR (95%CI) wartość p	RD (95%CI) wartość p
zgony	67	286 (54)	337 (62)	<b>0,72 (0,56; 0,91)</b> <b>p&lt;0,01</b>	<b>-0,08 (-0,14; -0,02)</b> <b>p&lt;0,01</b>
zdarzenia niepożądane ogółem	37	529 (99)	539 (100)	0,65 (0,11; 3,93), p=ns	-0,002 (-0,01; 0,01), p=ns
zdarzenia niepożądane stopnia 3-4	37	453 (85)	480 (89)	0,73 (0,51; 1,04), p=ns	-0,04 (-0,08; 0,005), p=ns
zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 związane z leczeniem	37	373 (70)	423 (78)	<b>0,65 (0,50; 0,86),</b> <b>p=0,003</b>	<b>-0,08 (-0,13; -0,03),</b> <b>p=0,002</b>
zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	37	157 (30)	153 (28)	1,06 (0,82; 1,38), p=ns	0,01 (-0,04; 0,07), p=ns
zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki	37	279 (52)	349 (64)	<b>0,61 (0,48; 0,78),</b> <b>p&lt;0,0001</b>	<b>-0,12 (-0,18; -0,06)</b> <b>p&lt;0,0001</b>
zdarzenia niepożądane powodujące czasowe przerwanie leczenia	37	368 (69)	419 (77)	<b>0,65 (0,50; 0,86),</b> <b>p=0,002</b>	<b>-0,08 (-0,14; -0,03),</b> <b>p=0,002</b>

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

###### Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4

Najczęstszymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 obserwowanymi w badaniu FIRST były: neutropenia, anemia i trombocytopenia. W badaniu FIRST IS rzadziej w grupie chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem niż z grupą chorych leczonych MPT występowały: neutropenia, gorączka neutropeniczna i leukopenia. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Nie odnotowano IS różnic w zakresie częstości występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 takich jak: anemia,

trombocytopenia i limfopenia. Szczegóły oraz wyniki uzyskane w krótszych okresach obserwacji znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronie 172.

**Tabela 25. Wynik porównania bezpośredniego lenalidomid + deksametazon (Rd) vs talidomid + melfalan + prednizon (MPT) z badania FIRST w całej badanej populacji - hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4, dla których wykazano IS różnice pomiędzy badanymi grupami**

Zdarzenie niepożądane stopnia 3-4	Horyzont czasowy (mies.)	Rd N=532 n (%)	MPT N=541 n (%)	OR (95%CI) wartość p	RD (95%CI) wartość p
neutropenia	67	160 (30)	243 (45)	0,53 (0,41; 0,68), p<0,00001	-0,15 (-0,21; -0,09), p<0,00001
leukopenia	45,5	24 (4,5)	53 (10)	0,44 (0,26; 0,72) p=0,001	-0,05 (-0,08; -0,02), p=0,0007
gorączka neutropeniczna	67	5 (1)	16 (3)	0,31 (0,11; 0,86), p=0,02	-0,02 (-0,04; -0,004), p=0,02

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

#### Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

Najczęstszymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 obserwowanymi w badaniu FIRST były: infekcje i zaburzenia serca. W badaniu FIRST w grupie stosujących schemat Rd w porównaniu z grupą stosujących schemat MPT wśród odnotowanych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 IS częściej występowały: infekcje, zaćma, biegunka, zakrzepica żył głębokich, hipokalemia, hiperglikemia oraz zawał mięśnia sercowego/choroba niedokrwienna serca, natomiast IS rzadziej występowały zaparcia oraz neuropatia czuciowa. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Nie odnotowano różnic między grupami w zakresie częstości występowania: zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej lub obu; osłabienia, zmęczenia, bólu pleców, wysypki, duszności, zapalenia płuc. Ponadto IS częściej w grupie Rd w porównaniu z grupą MPT występowała zaćma i zakrzepica żył głębokich, dowolnego stopnia nasilenia. Szczegóły oraz wyniki uzyskane z wszystkich okresów obserwacji znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronie 181.

**Tabela 26. Wynik porównania bezpośredniego lenalidomid + deksametazon (Rd) vs talidomid + melfalan + prednizon (MPT) z badania FIRST w całej badanej populacji - niehematologiczne zdarzenia niepożądane, dla których wykazano IS różnice pomiędzy badanymi grupami**

Zdarzenie niepożądane	Horyzont czasowy (mies.)	Rd N=532 n (%)	MPT N=541 n (%)	OR (95%CI) wartość p	RD (95%CI) wartość p
<b>stopnia 3-4</b>					
infekcje	67	170 (32)	93 (17)	2,26 (1,70; 3,02), p<0,00001	0,15 (0,10; 0,20), p<0,00001
zaćma	67	37 (7)	5 (1)	8,01 (3,12; 20,55), p<0,0001	0,06 (0,04; 0,08), p<0,00001
biegunka	67	27 (5)	5 (1)	5,73 (2,19; 15,00), p=0,0004	0,04 (0,02; 0,06), p<0,0001
zaparcia	67	11 (2)	27 (5)	0,40 (0,20; 0,82), p=0,01	-0,03 (-0,05; -0,01), p=0,009
neuropatia czuciowa	67	5 (1)	49 (9)	0,10 (0,04; 0,24), p<0,00001	-0,08 (-0,11; -0,06), p<0,00001
zakrzepica żył głębokich	37	29 (5)	14 (3)	2,17 (1,13; 4,15) p=0,02	0,03 (0,01; 0,05) p=0,02
hipokalemia	37	35 (7)	11 (2)	3,39 (1,70; 6,75) p=0,0005	0,05 (0,02; 0,07) p=0,0002
hiperglikemia	37	28 (5)	9 (2)	3,28 (1,53; 7,03) p=0,002	0,04 (0,01; 0,06) p=0,001
zawał mięśnia sercowego/ choroba niedokrwienna serca	37	43 (8)	16 (3)	2,89 (1,60; 5,19) p=0,0004	0,05 (0,02; 0,08) p=0,0002
<b>dowolnego stopnia</b>					
zaćma	45,5	33	3	11,86 (3,61; 38,91) p<0,0001	0,06 (0,04; 0,08) <0,00001
zakrzepica żył głębokich	45,5	29	14	2,17 (1,13; 4,15) p=0,02	0,03 (0,01; 0,05) p=0,02

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

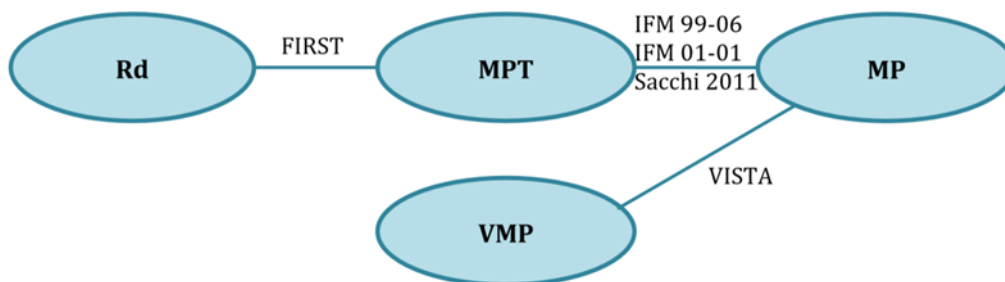


Drugie pierwotne nowotwory

W badaniu FIRST w okresie obserwacji 67 mies. w grupie stosującej schemat Rd IS rzadziej występowały drugie pierwotne nowotwory hematologiczne (wystąpiły u 4 (1%) chorych leczonych schematem Rd oraz u 14 (3%) chorych leczonych schematem MPT; OR=0,29, 95%CI: 0,09; 0,87, p=0,03; RD=-0,02, 95%CI: -0,03; -0,003, p=0,02). Nie zaobserwowano IS różnic w częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów inwazyjnych oraz drugich pierwotnych nowotworów litych. Szczegółowe informacje na temat liczby zdarzeń drugich pierwotnych nowotworów oraz dane z krótszych okresów obserwacji znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronie 193.

**Lenalidomid + deksametazon (Rd) vs bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (VMP) – porównanie pośrednie**

Z uwagi na brak badania bezpośrednio porównującego oba schematy, w celu porównania schematu Rd ze schematem VMP wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie metodą Buchera przedstawione na poniższym rysunku.



**Rysunek 3. Schemat porównania pośredniego Rd vs VMP (źródło: AKL Wnioskodawcy)**

Zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż w grupie leczonej schematem Rd IS częściej występowały zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwanie leczenia (OR=4,83, 95%CI: 2,12; 11,04, p<0,05; RD=0,30, 95%CI: 0,17; 0,43, p<0,05), przy czym różnice mogą wynikać z różnej długości stosowania analizowanych schematów leczenia. Wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach przedstawiono w AKL wnioskodawcy na str. 205. Nie przedstawiono wyników dla innych zdarzeń niepożądanych ogółem niż przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 27. Wynik porównania pośredniego lenalidomid + deksametazon (Rd) vs bortezomib + melfalan + prednizon (VMP) - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia**

Zdarzenie niepożądane	OR (95%CI), wartość p	RD (95%CI), wartość p
<b>zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</b>	<b>4,83 (2,12; 11,04), p&lt;0,05</b>	<b>0,30 (0,17; 0,43), p&lt;0,05</b>

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż hematologiczne zdarzenia niepożądane występujące w 3 lub 4 stopniu nasilenia takie jak anemia, neutropenia i trombocytopenia występowały z podobną częstością w obu grupach. Szczegóły oraz wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach przedstawiono w AKL wnioskodawcy na stronie 205.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż w grupie leczonej schematem Rd IS rzadziej występowała neuropatia czuciowa stopnia 3-4 niż w grupie leczonej schematem VMP. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Pozostałe niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 tj. zapalenie płuc, zakrzepica żył głębokich, zaparcia występowały z porównywalną częstością w obu grupach. Szczegóły przeprowadzonych porównań oraz wyniki dla poszczególnych badań przedstawiono w AKL wnioskodawcy na str. 205.

**Tabela 28. Wynik porównania pośredniego lenalidomid + deksametazon (Rd) vs bortezomib + melfalan + prednizon (VMP) - niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4, dla których wykazano IS różnice pomiędzy grupami**

Zdarzenie niepożądane	OR (95%CI), wartość p	RD (95%CI), wartość p
neuropatia czuciowa stopnia 3-4	0,01 (0,0002; 0,12), p<0,05	-0,18 (-0,23; -0,13), p<0,05

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

### **Bortezomib + deksametazonem + talidomid (VTD) vs bortezomib + melfalan + prednizonem (VMP) – porównanie bezpośrednie**

Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD, wnioskodawca przedstawił jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego Rd vs VMP.

#### Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu UPFRONT nie odnotowano różnic między grupą leczonych VTD a grupą leczonych VMP pod względem częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia. Szczegóły przedstawiono w AKL wnioskodawcy na str. 151 i 210.

#### Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Wyniki badania UPFRONT wskazują, że w grupie leczonych schematem VTD w porównaniu z grupą leczonych schematem VMP IS rzadziej występowały neutropenia i trombocytopenia, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$ . Szczegóły przeprowadzonego porównania przedstawiono w tabeli poniżej. Nie odnotowano IS różnic w zakresie częstości występowania anemii zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$ . Szczegóły znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronie 213.

**Tabela 29. Wynik porównania bezpośredniego bortezomib + deksametazonem + talidomid (VTD) vs bortezomib + melfalan + prednizonem (VMP) z badania UPFRONT - hematologiczne zdarzenia niepożądane, dla których wykazano IS różnice pomiędzy grupami**

Zdarzenie niepożądane	Horyzont czasowy (mies.)	VTD N=158 n (%)	VMP N=163 n (%)	OR (95%CI) wartość p	RD (95%CI) wartość p
neutropenia	42,7	6 (4)	38 (23)	0,13 (0,05; 0,32), p<0,00001	-0,20 (-0,27; -0,12), p<0,00001
trombocytopenia	42,7	10 (6)	30 (18)	0,21 (0,10; 0,45), p<0,0001	-0,18 (-0,25; 0,10), p<0,00001
neutropenia stopnia $\geq 3$	42,7	4 (3)	31 (19)	0,11 (0,04; 0,32), p<0,0001	-0,16 (-0,23; -0,10), p<0,00001
trombocytopenia stopnia $\geq 3$	42,7	6 (4)	24 (15)	0,23 (0,09; 0,58), p=0,002	-0,11 (-0,17; -0,05), p=0,0006

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

#### Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

Wyniki badania UPFRONT wskazują, że w grupie leczonych schematem VTD IS częściej niż w grupie leczonych schematem VMP występował obrzęk obwodowy oraz zawroty głowy, zarówno niezależnie od stopnia nasilenia jak i stopnia  $\geq 3$ , a także neuropatia obwodowa dowolnego stopnia nasilenia. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 30. Wynik porównania bezpośredniego bortezomib + deksametazonem + talidomid (VTD) vs bortezomib + melfalan + prednizonem (VMP) z badania UPFRONT - niehematologiczne zdarzenia niepożądane, dla których zaobserwowano IS różnice pomiędzy badanymi grupami.**

Zdarzenie niepożądane	Horyzont czasowy (mies.)	RD N=532 n (%)	MPT N=541 n (%)	OR (95%CI) wartość p	RD (95%CI) wartość p
neuropatia obwodowa	42,7	95 (60)	77 (47)	1,68 (1,08; 2,62) p=0,02	0,13 (0,02; 0,24) p=0,02
obrzęk obwodowy	42,7	35 (22)	11 (7)	3,93 (1,92; 8,06) 0,0002	0,15 (0,08; 0,23) <0,0001
zawroty głowy	42,7	18 (11)	5 (3)	4,06 (1,47; 11,23) p=0,007	0,08 (0,03; 0,14) p=0,004
obrzęk obwodowy stopnia $\geq 3$	42,7	10 (6)	1 (<1)	10,95 (1,38; 86,54) p=0,02	0,06 (0,02; 0,10) p=0,005

Zdarzenie niepożądane	Horyzont czasowy (mies.)	RD N=532 n (%)	MPT N=541 n (%)	OR (95%CI) wartość p	RD (95%CI) wartość p
<b>zawroty głowy stopnia <math>\geq 3</math></b>	42,7	13 (8)	1 (<1)	<b>14,52 (1,88; 112,40) p=0,01</b>	<b>0,08 (0,03; 0,12) p=0,0008</b>

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Nie zaobserwowano różnic między badanymi grupami pod względem częstości występowania:

- zaburzeń układu pokarmowego (biegunka, zaparcia i nudności, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$ );
- infekcji (zapalenie płuc i półpasiec, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$ );
- neuropatii obwodowej stopnia  $\geq 3$  ;
- zmęczenia zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$ ;
- bólu pleców zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$ ;
- odwodnienia zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$ ;
- zakrzepicy żył głębokich zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$
- zatorowości płucnej zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$ .

Szczegółowe informacje na temat niehematologicznych zdarzeń niepożądanych znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 214-227.

#### 4.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego przedstawiono poniżej.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku na podstawie ChPL Revlimid:

- Ostrzeżenia dotyczące ciąży

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu, tj substancji czynnej o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Dlatego kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia lenalidomidem i nawet w przypadku przerwy w stosowaniu leku, jeśli pacjentka nie zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzanej co miesiąc.

W przypadku mężczyzn zażywających lenalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia oraz, że jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie.

- Zawał mięśnia sercowego

U pacjentów przyjmujących lenalidomid zgłaszano zawały mięśnia sercowego, szczególnie u tych ze znanymi czynnikami ryzyka oraz w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia u pacjentów stosujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem.

- Epizody choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszczą leczenie lenalidomidem w monoterapii było związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (głównie zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej) w porównaniu do pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem

- Neutropenia i trombocytopenia

Głównymi działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkę lenalidomidu są neutropenia i trombocytopenia.

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z niższą częstością występowania neutropenii 4. stopnia niż po zastosowaniu terapii porównawczej (8,5%

w grupach Rd [leczenie ciągłe] i Rd18 [leczenie w 18 czterotygodniowych cyklach], w porównaniu do 15% w grupie leczonej melfalanem, prednizonem, talidomidem. Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano z podobną częstością jak w grupie odniesienia (0,6% u pacjentów z grup Rd i Rd18 leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,7% w grupie otrzymującej melfalan, prednizon, talidomid, patrz punkt 4.8). Trombocytopenię 3. i 4. stopnia obserwowano rzadziej u pacjentów z grup Rd i Rd18, niż u pacjentów z grupy odniesienia (odpowiednio, 8,1% vs 11,1%).

- Zaburzenia czynności tarczycy

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

- 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 ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednizonem, monoterapią lenalidomidem lub długotrwałym stosowaniem lenalidomidu w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznanym 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).

- Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

U pacjentów leczonych lenalidomidem odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej i ciężkich reakcji skórnych, takich jak zespołu Stevensa-Johnsona SJS, toksycznej rozplywnej martwicy naskórka TEN i wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi DRESS.

- Drugie nowotwory pierwotne

W badaniach klinicznych dotyczących nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu obserwowano 4,9-krotne zwiększenie częstości występowania hematologicznych SPM (przypadki ostrej białaczki szpikowej, zespołów mielodysplastycznych) u osób otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem do progresji (1,75 na 100 osobołat) w porównaniu z melfalanem w skojarzeniu z prednizonem (0,36 na 100 osobołat).

U pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do progresji lub do 18 miesięcy, częstość występowania hematologicznych SPM (0,16 na 100 osobołat) nie była zwiększona w porównaniu do pacjentów otrzymujących melfalan w skojarzeniu z prednizonem (0,79 na 100 osobołat).

- Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów leczonych lenalidomidem w terapii skojarzonej odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostra niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby i mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby.

- Zakażenia z neutropenią lub bez neutropenii

Pacjenci ze szpiczakiem mnogim są narażeni na zakażenia, włączając zapalenie płuc. U pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano wyższą częstość występowania w porównaniu z pacjentami z NDMM, niekwalifikującymi się do przeszczepu, oraz u pacjentów z NDMM po przeszczepie, otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem w porównaniu z placebo.

- Reaktywacja zakażenia wirusowego

U pacjentów otrzymujących lenalidomid zgłaszano występowanie reaktywacji zakażenia wirusowego, w tym ciężkich przypadków reaktywacji zakażenia wirusem półpaśca lub zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV). W niektórych przypadkach reaktywacja zakażenia wirusowego zakończyła się zgonem.

- Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia

Podczas stosowania lenalidomidu odnotowano przypadki postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (PML, ang. progressive multifocal leukoencephalopathy), w tym przypadki śmiertelne. Najczęściej przypadki te

zgłaszano u pacjentów przyjmujących jednocześnie deksametazon lub u tych, u których wcześniej stosowano inną chemioterapię immunosupresyjną.

- Pacjenci z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim

Częstość występowania przypadków nietolerancji (działania niepożądane 3. lub 4. stopnia, ciężkie działania niepożądane, przerwanie leczenia) była wyższa w przypadku pacjentów w wieku > 75 lat, ze szpiczakiem III stopnia, zgodnie z międzynarodowym systemem stopniowania, sprawnością w skali ECOG ≥ 2 lub klirensem kreatyniny <60 ml/min, przy podawaniu lenalidomidu w terapii skojarzonej. Pacjenci powinni zostać poddani szczególnej obserwacji pod kątem tolerancji lenalidomidu w terapii skojarzonej, z uwzględnieniem wieku, szpiczaka III stopnia zaawansowania, sprawności w skali ECOG ≥ 2 lub klirensu kreatyniny <60 ml/min.

- Zaćma

Zgłaszano większą częstość występowania zaćmy u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu. Zaleca się regularne kontrolowanie wzroku.

- Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej (≥5%) podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu (Rd – leczenie ciągle oraz Rd18 – leczenie w 18 tygodniowych cyklach), niż przy stosowaniu melfalanu, prednizonu i talidomidu (MPT). Należały do nich:

- Zapalenie płuc (9,8%);
- Niewydolność nerek (włączając postać ostrą) (6,3%)

Do działań niepożądanych obserwowanych częściej w grupach Rd lub Rd18, niż w grupie MPT, należały: biegunka (45,5%), zmęczenie (32,8%), ból pleców (32,0%), astenia (28,2%), zaburzenia snu (27,6%), wysypka (24,3%), osłabione łąknienie (23,1%), kaszel (22,7%), gorączka (21,4%) oraz skurcze mięśni (20,5%).

Neutropenia i trombocytopenia

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim jest związane z mniejszą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (8,5% w grupach Rd i Rd18), w porównaniu do grupy MPT (15%). Gorączkę neutropeniczną 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% w grupach Rd i Rd18 w porównaniu do 0,7% w grupie MPT).

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim jest związane z mniejszą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (8,1% w grupach Rd i Rd18), w porównaniu do grupy MPT (11,1%).

W poniższej tabeli zestawiono w formie tabelarycznej działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, występujące bardzo często ≥1/10. Szczegóły dla zdarzeń występujących bardzo często ogółem oraz działania niepożądane stopnia 3-4 występujące zawarto w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Działania niepożądane i klasyfikacja układów i narządów na podstawie ChPL Revlimid na podstawie badań pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, deksametazonem lub melfalanem i prednizonem**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane występujące bardzo często	Działania niepożądane 3.–4. stopnia występujące bardzo często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie płuc<sup>A, B</sup></li> <li>• zakażenie górnych dróg oddechowych<sup>A</sup>, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)<sup>A</sup>,</li> <li>• zapalenie jamy nosowogardłowej,</li> <li>• zapalenie gardła,</li> <li>• zapalenie oskrzeli<sup>A</sup>,</li> <li>• zapalenie błony śluzowej nosa</li> </ul>	zapalenie płuca <sup>A</sup> , zakażenie neutropeniczne

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane występujące bardzo często	Działania niepożądane 3.–4. stopnia występujące bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<ul style="list-style-type: none"> <li>neutropenia<sup>A, B</sup>,</li> <li>trombocytopenia<sup>A, B</sup>,</li> <li>niedokrwistość<sup>A</sup>,</li> <li>zaburzenia krwotoczne<sup>A</sup>,</li> <li>leukopenia,</li> <li>limfopenia</li> </ul>	neutropenia <sup>A, B</sup> , trombocytopenia <sup>A, B</sup> , niedokrwistość <sup>A</sup> , leukopenia, limfopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<ul style="list-style-type: none"> <li>hipokaliemia<sup>A, B</sup>,</li> <li>hiperglikemia,</li> <li>hipoglikemia,</li> <li>hipokalcemia<sup>A</sup>,</li> <li>hiponatremia<sup>A</sup>,</li> <li>odwodnienie<sup>B</sup>,</li> <li>zmniejszone łaknienie<sup>B</sup>,</li> <li>zmniejszenie masy ciała</li> </ul>	-
Zaburzenia psychiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>depresja,</li> <li>bezsenność</li> </ul>	
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>neuropatie obwodowe<sup>B</sup>,</li> <li>parestezja,</li> <li>zawroty głowy<sup>B</sup>,</li> <li>drżenie,</li> <li>zaburzenia smaku,</li> <li>ból głowy</li> </ul>	-
Zaburzenia oka	<ul style="list-style-type: none"> <li>zaćmy,</li> <li>niewyraźne widzenie</li> </ul>	
Zaburzenia naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej<sup>A</sup>, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej<sup>A, B</sup>,</li> <li>niedociśnienie tętnicze<sup>B</sup></li> </ul>	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<ul style="list-style-type: none"> <li>duszność<sup>A, B</sup>,</li> <li>krwawienie z nosa<sup>A</sup>,</li> <li>kaszel</li> </ul>	
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> <li>biegunka<sup>A, B</sup>,</li> <li>zaparcie<sup>A</sup>,</li> <li>ból brzucha<sup>B</sup>,</li> <li>nudności,</li> <li>wymioty<sup>B</sup>,</li> <li>niestrawność,</li> <li>suchość w jamie ustnej,</li> <li>zapalenie jamy ustnej</li> </ul>	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększona aktywność</li> <li>aminotransferazy</li> <li>alaninowej, zwiększona</li> <li>aktywność</li> <li>aminotransferazy</li> <li>asparaginianowej</li> </ul>	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>wysypki<sup>B</sup>,</li> <li>świąd</li> </ul>	-

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane występujące bardzo często	Działania niepożądane 3.–4. stopnia występujące bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> <li>osłabienie mięśni<sup>B</sup>,</li> <li>kurcze mięśni,</li> <li>ból kości<sup>A</sup>,</li> <li>ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowoszkieletową oraz łączną (włączając ból pleców<sup>A,B</sup>),</li> <li>ból kończyny,</li> <li>ból mięśni,</li> <li>ból stawów,<sup>A</sup></li> </ul>	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>niewydolność nerek (włączając ostre przypadki)<sup>A,B</sup></li> </ul>	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmęczenie<sup>A,B</sup>,</li> <li>obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy),</li> <li>gorączka<sup>A,B</sup></li> <li>astenia,</li> <li>objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, ból mięśni, ból mięśniowoszkieletowy, ból głowy, dreszcze)</li> </ul>	zmęczenie <sup>A,B</sup>
Badania diagnostyczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi</li> </ul>	-

<sup>B</sup> Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów z NDMM, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

<sup>A</sup> Patrz punkt 4.8 ChPL Revlimid Opis wybranych działań niepożądanych.

<sup>A</sup> Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, lub z melfalanem i prednizonem.

## **Komunikaty bezpieczeństwa**

### URPL

Wnioskodawca odnalazł 3 komunikaty bezpieczeństwa na stronach URPL związane ze stosowaniem leku Revlimid dotyczące :

- potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego,
- ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby,
- reaktywacji zakażenia wirusowego.

Wszystkie powyższe doniesienia na temat zwiększonego ryzyka są uwzględnione w ChPL Revlimid.

Analitycy Agencji nie odnaleźli nowych komunikatów bezpieczeństwa na stronach URPL.

### EMA

Wnioskodawca w analizie wskazał, że w związku z podejrzeniem ryzyka występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid Komisja CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) ponownie przeprowadziła ocenę korzyści i ryzyka stosowania lenalidomidu w zatwierdzonym wskazaniu i uznała, 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.

Analitycy Agencji zidentyfikowali na stronach EMA kilka sygnałów bezpieczeństwa dotyczących:

- choroby parkinsona,
- krwawień płucnych,
- limfocytomy hemofagocytarnej,

Komisja CHMP zwraca się do podmiotu odpowiedzialnego o dostarczenie więcej informacji na temat ww. sygnałów bezpieczeństwa. Pozostałe komunikaty odnalezione na stronach EMA zostały uwzględnione w ChPL.

#### FDA

Wnioskodawca w analizie wskazał, że na stronach FDA odnalazł informację z maja 2012 roku o zwiększonym ryzyku wystąpienia drugiego nowotworu złośliwego, zwłaszcza białaczki, zespołów mielodysplastycznych i chłoniaka Hodgkina, u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym. Ponadto odnalazł również informację z 2008 roku, że po wprowadzeniu lenalidomidu na rynek obserwowano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych, w tym zespołu Stevens-Jonsona, toksycznej rozplywanej martwicy naskórka i rumienia wielopostaciowego. Wszystkie wymienione wyżej sygnały zostały uwzględnione w ChPL Revlimid.

Analizy Agencji nie odnalazły nowych komunikatów bezpieczeństwa na stronach FDA.

### 4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca włączył do AKL 1 badanie RCT dotyczące porównania schematu Rd z MPT – FIRST oraz 5 dodatkowych badań RCT, które posłużyły do porównania Rd z pozostałymi komparatorami: IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011 porównujące MPT z melfalanem i prednizonem (MP), badanie VISTA porównujące VMP z MP oraz badanie UPFRONT porównujące bortezomib z deksametazonem i talidomidem (VTD) z VMP. Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano schemat Rd ze schematem VTD oraz ze schematem VMP, dlatego dla porównania wnioskowanej technologii ze schematem VMP wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera na podstawie dostępnych badań, a w przypadku porównania ze schematem VTP wnioskodawca przedstawił wyniki bezpośredniego porównania schematów VMP i VTD, które miało posłużyć do wnioskowania o skuteczności Rd względem VTD.

Wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej Rd z VMP wskazały na brak IS różnic między grupami w zakresie wpływu terapii na przeżycie całkowite oraz częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie i częściowej odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie wyniki przeprowadzonego porównania wskazały na przewagę Rd w porównaniu z VMP w zakresie wydłużenia przeżycia wolego od progresji oraz częstości uzyskiwania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie.

Wyniki porównania bezpośredniego Rd z MPT w zakresie skuteczności klinicznej wskazują na przewagę ocenianej technologii w zakresie:

- przeżycia całkowitego w całej populacji badanej oraz w podgrupach z klirensiem kreatyniny (CrCl) w zakresie 50-80 ml/ min, z CrCl powyżej 80 ml/ min oraz bez mutacji t(4;14), t(14,16) lub del 17p,
- jakości życia w domenie dotyczącej skutków ubocznych leczenia kwestionariusza EORTC QLQ- MY20 po 18 mies. terapii,
- przeżycia wolnego od progresji w całej badanej populacji oraz w podgrupach bez ciężkiej niewydolności nerek i bez wysokiego ryzyka cytogenetycznego,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w całej populacji badanej oraz w podgrupach chorych z CrCl 30-50 ml/min, z CrCl 50-80 ml/min oraz bez wysokiego ryzyka cytogenetycznego,
- czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),
- czasu do progresji (TTP),
- czasu do II linii leczenia w całej populacji oraz w podgrupach chorych bez ciężkiej niewydolności nerek (CrCl 30-50 ml/min, CrCl 50-80 ml/min, CrCl≥80 ml/min).

Jednocześnie nie odnotowano IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie:

- przeżycia całkowitego u pacjentów z CrCl w zakresie 30-50 ml/min,
- jakości życia w domenach: zdrowie ogólne, funkcjonowanie fizyczne, zmęczenie, ból kwestionariusza EORTC QLQ-C30, objawy choroby kwestionariusza EORTC QLQ- MY20 oraz jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D po 18 mies. terapii,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w podgrupie chorych z CrCl≥80 ml/min,
- przeżycia wolnego od progresji choroby podczas stosowania II linii leczenia (PFS2).



Wyniki przeprowadzonego porównania bezpośredniego schematu VTD ze schematem VMP w zakresie skuteczności klinicznej wskazują na brak IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz częstości występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie. Ponadto wskazują na IS wyższą jakość życia w grupie VMP w porównaniu z VTD mierzoną kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w cyklu 13.

W zakresie bezpieczeństwa, wyniki porównania pośredniego Rd ze schematem VMP wskazują na mniejsze ryzyko wystąpienia podczas terapii Rd neuropatii czuciowej i większe ryzyko wyćpania podczas terapii Rd zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia. Ponadto nie zaobserwowano różnic w zakresie:

- hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia takich jak: neutropenia, anemia i trombocytopenia,
- niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia takich jak: zapalenie płuc, zakrzepica żył głębokich, zaparcia.

Wyniki porównania bezpośredniego Rd ze schematem MPT w zakresie bezpieczeństwa wskazują IS mniejsze ryzyko wystąpienia podczas terapii Rd:

- zgonów,
- zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 związanych z leczeniem,
- zdarzeń niepożądanych powodujących redukcję dawki oraz zdarzeń niepożądanych powodujących czasowe przerwanie leczenia,
- hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 takich jak: neutropenia, gorączka neutropeniczna, leukopenia,
- niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 takich jak: zaparcia i neuropatia czuciowa oraz drugich pierwotnych nowotworów hematologicznych.

Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4,
- zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia,
- hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 takich jak: anemia, trombocytopenia i limfopenia,
- niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 takich jak: zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej lub obu; osłabienia, zmęczenia, bólu pleców, wysypki, duszności, zapalenia płuc
- częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów inwazyjnych oraz drugich pierwotnych nowotworów litych.

Schemat Rd okazał się IS statystycznie gorszy niż schemat MPT w zakresie częstości występowania takich niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 jak: infekcje, zaćma, biegunka, zakrzepica żył głębokich, hipokalemia, hiperglikemia zawał mięśnia sercowego/choroba niedokrwienna serca.

Wyniki porównania bezpośredniego schematu VTD ze schematem VMP w zakresie bezpieczeństwa wskazują, iż podczas stosowania schematu VTD IS rzadziej występowały hematologiczne zdarzenia niepożądane takie jak neutropenia i trombocytopenia, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$ , a IS częściej występował obrzęk obwodowy oraz zawroty głowy, zarówno niezależnie od stopnia nasilenia jak i stopnia  $\geq 3$ , a także neuropatia obwodowa dowolnego stopnia nasilenia

Nie obserwowano IS różnic w zakresie częstości występowania:

- zgonów,
- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4,
- zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia,
- anemii zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$ ,

- zaburzeń układu pokarmowego (biegunka, zaparcia i nudności, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$ );
- infekcji (zapalenie płuc i płułpasiec, zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$ );
- neuropatii obwodowej stopnia  $\geq 3$  ;
- zmęczenia zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$ ;
- bólu pleców zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$ ;
- odwodnienia zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$ ;
- zakrzepicy żył gęłbokich zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$
- zatorowości płucnej zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia  $\geq 3$ .

**Analiza wyników badań wtórnych**

Wnioskodawca do AKL włączył 8 przeglądów systematycznych (Weisel 2016, Bloomenstein 2019, Cao 2019, Liu 2017, Gil-Sierra 2020, Piechotta 2019, Ramasamy 2019 oraz Sekine 2019) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Poniżej przytoczono wyniki metaanaliz sieciowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa dla schematów obejmujących wnioskowaną interwencję i przyjęte w ramach AKL wnioskodawcy komparatory.

**Wyniki skuteczności**

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono wyniki skuteczności badań wtórnych odnalezionych przez wnioskodawcę obejmujących przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji (PFS). Pozostałe wyniki badań wtórnych znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 43-63).

Większość badań wtórnych potwierdza, że schemat Rd obniża ryzyko zgonu w porównaniu do schematu MPT – w przypadku badań Weisel 2019, Ramasamy 2019, Sekine 2019, Cao 2019 oraz Liu 2017 wyniki osiągnęły próg istotności statystycznej. W przypadku porównania Rd vs VMP (lub VMP vs Rd), około połowa badań wtórnych wskazuje na IS zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów stosujących Rd – w badaniach Weisel 2019 oraz Ramasamy 2019 osiągnięto próg istotności statystycznej. Porównanie Rd vs VTD przeprowadzono w badaniu Sekine 2019 oraz w badaniu Liu 2017 (VTD vs Rd) daje odmienne wyniki – IS obniżenie ryzyka zgonu tylko w badaniu Liu 2017. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 32. Wyniki metaanaliz sieciowych oceniających schemat Rd vs komparatory w zakresie przeżycia całkowitego**

Porównywane schematy	Badanie	HR (95%CI), wartość p
<b>Porównanie Rd vs komparator</b>		
<b>Rd vs MPT</b>	Weisel 2019	<b>0,75 (0,62; 0,90), p&lt;0,05</b>
	Piechotta 2019	0,92 (0,64; 1,32), p>0,05
	Ramasamy 2019	<b>0,78 (0,66; 0,91), p&lt;0,05</b>
	Sekine 2019	<b>0,75 (0,62; 0,9), p&lt;0,05</b>
<b>Rd vs VMP</b>	Weisel 2019	<b>0,66 (0,46; 0,93), p&lt;0,05</b>
	Piechotta 2019	1,00 (0,55; 1,79), p>0,05
	Ramasamy 2019	<b>0,69 (0,49; 0,95), p&lt;0,05</b>
	Sekine 2019	0,79 (0,58; 1,10), p>0,05
<b>Rd vs VTD</b>	Sekine 2019	0,73 (0,46; 1,2), p>0,05
<b>Porównanie komparator vs Rd</b>		
<b>MPT vs Rd</b>	Cao 2019	<b>1,23 (1,02; 1,46)*, p&lt;0,05</b>
	Liu 2017	<b>1,28 (1,04; 1,56), p&lt;0,05</b>
	Ramasamy 2019	<b>1,29 (1,10; 1,51), p&lt;0,05</b>
<b>VMP vs Rd</b>	Cao 2019	1,19 (0,85; 1,61), p>0,05
	Liu 2017	1,41 (0,95; 2,09), p>0,05

Porównywane schematy	Badanie	HR (95%CI), wartość p
	Ramasamy 2019	<b>1,50 (1,06; 2,06), p&lt;0,05</b>
<b>VTD vs Rd</b>	Liu 2017	<b>1,75 (1,11; 2,79), p&lt;0,05</b>

\*zgodnie z wynikami liczbowymi, przedstawiony na wykresie zakres 95%CI obejmuje przedział (0,4; 3,6) co oznacza brak istotności statystycznej wyniku

Większość badań wtórnych potwierdza, że schemat Rd obniża ryzyko wystąpienia progresji w porównaniu ze schematem MPT – w przypadku badań Weisel 2019, Ramasamy 2019, Gil-Sierra 2020, Cao 2019 oraz Sekine 2019 wyniki osiągnęły próg istotności statystycznej. Połowa badań wtórnych, w których porównano Rd vs VMP (lub VMP vs Rd) wskazuje na zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji u pacjentów stosujących Rd – w badaniach Weisel 2019, Sekine 2019 oraz Ramasamy 2019 osiągnięto próg istotności statystycznej. Porównanie Rd vs VTD przeprowadzono w badaniu Sekine 2019 wskazało na brak IS różnicy między grupami. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 33. Wyniki metaanaliz sieciowych oceniających schemat Rd vs komparatory w zakresie przeżycia wolnego od progresji**

Porównywane schematy	Badanie	HR (95%CI) p value
<b>Porównanie Rd vs komparator</b>		
<b>Rd vs MPT</b>	Weisel 2019	<b>0,69 (0,59; 0,80), p&lt;0,05</b>
	Gil-Sierra 2020	<b>0,72 (0,612; 0,849), p&lt;0,05</b>
	Piechotta 2019	0,77 (0,57; 1,04), p>0,05
	Ramasamy 2019	<b>0,69 (0,60; 0,90), p&lt;0,05</b>
	Sekine 2019	<b>0,69 (0,60; 0,81), p&lt;0,05</b>
<b>Rd vs VMP</b>	Weisel 2019	<b>0,70 (0,49; 0,99), p=0,05</b>
	Gil-Sierra 2020	1,091 (0,638; 1,887), p>0,05
	Piechotta 2019	0,86 (0,48; 1,54), p>0,05
	Ramasamy 2019	<b>0,71 (0,50; 0,99), p&lt;0,05</b>
	Sekine 2019	<b>0,75 (0,57; 0,98), p&lt;0,05</b>
<b>Rd vs VTD</b>	Sekine 2019	0,85 (0,56; 1,28), p>0,05
<b>Porównanie komparator vs Rd</b>		
<b>MPT vs Rd</b>	Cao 2019	<b>1,33 (1,06; 1,64), p&lt;0,05</b>
	Liu 2017	1,39 (0,82; 2,35), p>0,05
	Ramasamy 2019	<b>1,45 (1,25; 1,67), p&lt;0,05</b>
<b>VMP vs Rd</b>	Cao 2019	1,18 (0,80; 1,69), p>0,05
	Ramasamy 2019	<b>1,45 (1,01; 2,01), p&lt;0,05</b>

#### Wyniki bezpieczeństwa

Wnioskodawca w ramach analizy bezpieczeństwa przedstawił wyniki dwóch badań wtórnych Piechotta 2019 oraz Sekine 2019. Poniżej zestawiono wybrane zdarzenia niepożądane dla porównania Rd vs komparator. Pozostałe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str.59-62).

Wyniki badania Piechotta 2019 wskazują, że ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego powodującego przerwanie leczenia oraz ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych jest istotnie statystycznie większe w ramieniu Rd w porównaniu z ramieniem komparatora (odpowiednio VMP i MPT). Ponadto w badaniu Piechotta 2019 wykazano, że ryzyko wystąpienia polineuropatii jest istotnie statystycznie mniejsze w ramieniu Rd w porównaniu z MPT oraz VMP. Ponadto wyniki wskazują na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia neuropatii w ramieniu Rd vs MPT oraz brak IS różnicy w porównaniu z VMP.

Na podstawie badania Sekine 2019 wykazano, że ryzyko wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych jest istotnie statystycznie mniejsze w ramieniu Rd vs MPT oraz większe w ramieniu Rd vs VTD. Nie wykazano IS różnicy dla porównania Rd z VMP. Ponadto wyniki wskazują, że ryzyko wystąpienia infekcji jest istotnie statystycznie większe w ramieniu Rd w porównaniu z ramieniem MPT. W przypadku neurologicznych zdarzeń

niepożądanych wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia tych zdarzeń w ramieniu Rd w porównaniu ze wszystkimi komparatorami. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

**Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badania Piechotta 2019 i Sekine 2019**

Punkt końcowy	Porównywane schematy	Badanie	RR (95%CI), p value	
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	Rd vs MPT	Piechotta 2019	0,92 (0,58; 1,45), p>0,05	
	VMP vs Rd		<b>0,28 (0,13; 0,63), p&lt;0,05</b>	
Poważne zdarzenia niepożądane	MPT vs Rd		<b>0,70 (0,64; 0,78), p&lt;0,05</b>	
Polineuropatia	Rd vs MPT		<b>0,16 (0,07; 0,37), p&lt;0,05</b>	
	Rd vs VMP		<b>0,01 (0,00; 0,16), p&lt;0,05</b>	
Neuropatia	Rd vs MPT		<b>0,60 (0,40; 0,91), p&lt;0,05</b>	
	VMP vs Rd		0,91 (0,46; 1,81), p>0,05	
Hematologiczne zdarzenia niepożądane	Rd vs VMP		Sekine 2019	0,93 (0,68; 1,26), p>0,05
	Rd vs MPT			<b>0,63 (0,54; 0,74), p&lt;0,05</b>
	Rd vs VTD			<b>4,18 (1,94; 10,06), p&lt;0,05</b>
Infekcje	Rd vs VMP	1,28 (0,69; 2,35), p>0,05		
	Rd vs MPT	<b>1,76 (1,41; 2,2), p&lt;0,05</b>		
	Rd vs VTD	1,52 (0,56; 4,19), p>0,05		
Neurologiczne zdarzenia niepożądane	Rd vs VMP	<b>0,0031 (0,0005; 0,01), p&lt;0,05</b>		
	Rd vs MPT	<b>0,11 (0,043; 0,24), p&lt;0,05</b>		
	Rd vs VTD	<b>0,0023 (0,0003; 0,01), p&lt;0,05</b>		

Wnioskodawca włączył do AKL również 3 analizy HTA: pCODR 2015, AWMSG 2016 oraz NICE 2019. Skrócowa charakterystyka analiz oraz wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy na stronach:45-50 oraz 55-57.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z dokumentem tekstowym 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 była ocena kosztów-użyteczności stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Rd), w porównaniu ze schematem VMP w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Dodatkowym celem była ocena kosztów-użyteczności stosowania Rd w porównaniu ze schematami MPT oraz VTD w powyższej populacji, które to schematy uznano za komparatory uzupełniające. Wnioskodawca wskazał, że populację docelową ograniczono do chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Dodatkowo zaprezentowano wyniki analizy kosztów-efektywności.

##### Porównywane interwencje

Terapię lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem porównano z trzema refundowanymi w Polsce schematami leczenia:

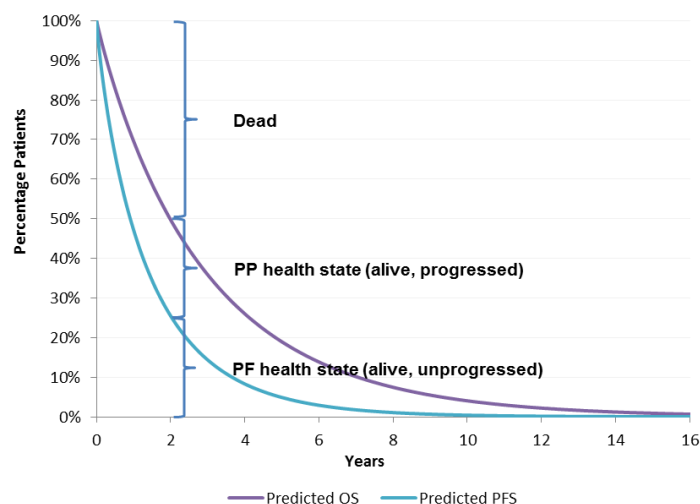
- VMP (bortezomib, melfalan i prednizon),
- MPT (melfalan, prednizon i talidomid),
- VTD (bortezomib, talidomid i deksametazon).

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

##### Model

Analizę przeprowadzono wykorzystując model typu PSM (ang. partitioned survival model), który jest zbliżony do klasycznego modelu Markowa. Cechą charakterystyczną modelu tego typu jest brak konieczności obliczania prawdopodobieństw przejść między stanami, a rozkład kohorty w poszczególnych stanach jest wyznaczany bezpośrednio w oparciu o przebieg funkcji przeżycia. Podejście kohortowe oparte na przeżyciu wolnym od progresji specyficznym dla terapii oraz krzywych całkowitego przeżycia wykorzystano do oszacowania średniego czasu spędzonego przez pacjentów w stanach: wolnym od progresji (ang. progression-free survival, PFS) i po progresji (ang. post-progression, PP) (Rysunek 4). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, obejmujący 38 lat. Długość cyklu przyjęto na poziomie 28 dni co było zabiegiem technicznym umożliwiającym łatwiejsze przeprowadzenie dyskontowania i zbliżenie modelu dla klasycznej postaci modelu Markowa. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.



Rysunek 4. Przykładowy rozkład kohorty w modelu (za analizą ekonomiczną wnioskodawcy)

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące parametrów wykorzystanych w analizie CUA wnioskodawcy.

Do głównych parametrów modelu kosztów-użyteczności należą: rozkład kohorty pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia (krzywa OS i PFS), użyteczności w okresie wolnym od progresji choroby oraz po progresji choroby, rozkład schematów leczenia po progresji choroby oraz koszty: leków i ich podania, monitorowania choroby w stanie przed progresją i po progresji choroby, leczenia zdarzeń niepożądanych.

#### Skuteczność kliniczna

Podstawową miarę wyników zdrowotnych w modelu stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY), oszacowane w oparciu o analizę przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem.

#### Przeżycie całkowite (OS)

W modelu wyniki dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów leczonych Rd zaczerpnięto z badania FIRST dla okresu obserwacji 45,5 mies. (17% pacjentów wciąż było leczonych Rd). Do ekstrapolacji wyników OS dla Rd poza horyzont obserwacji w badaniu wykorzystano rozkład Weibulla.

Stwierdzono proporcjonalność ryzyka dla Rd i MPT, stąd OS dla ramienia Rd zostało użyte jako ramię referencyjne. Do oszacowania OS dla VMP i MPT wykorzystano wyniki ilorazu ryzyka (HR) versus Rd uzyskane z metaanalizy sieciowej przeprowadzonej na potrzeby tworzenia modelu ekonomicznego, które wynosiły dla VMP (HR=1,58) i MPT (HR=1,33).

W przypadku porównania Rd z VTD przyjęto wyniki OS dla VTD jak dla VMP. Zdaniem wnioskodawcy nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych wyników dotyczących skuteczności Rd vs VTD. Wnioskodawca wnioskuje o podobnej skuteczności schematów VMP i VTD powołując się na zbliżone wyniki dotyczące OS i PFS dla porównania VTD vs VMP w badaniu UPFRONT oraz wykazane w metaanalizie sieciowej Liu 2017 i Sekine 2019 zbliżone wyniki dla porównań VMP vs Rd i VTD vs Rd w zakresie całkowitej i ogólnej odpowiedzi na leczenie.

### Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W modelu wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby pacjentów leczonych Rd oraz pacjentów leczonych MPT zaczerpnięto z badania FIRST dla okresu obserwacji 45,5 mies. Do ekstrapolacji wyników PFS dla Rd i MPT poza horyzont obserwacji w badaniu wykorzystano rozkład Weibulla. Rozkład ten najlepiej zdaniem wnioskodawcy odzwierciedlał długoterminowe wyniki w praktyce klinicznej.

W celu dostosowania krzywej PFS dla VMP zastosowano wynik ilorazu ryzyka (HR) dla VMP w stosunku do MPT z metaanalizy sieciowej przeprowadzonej na potrzeby tworzenia model ekonomicznego, który wyniósł HR=1,00.

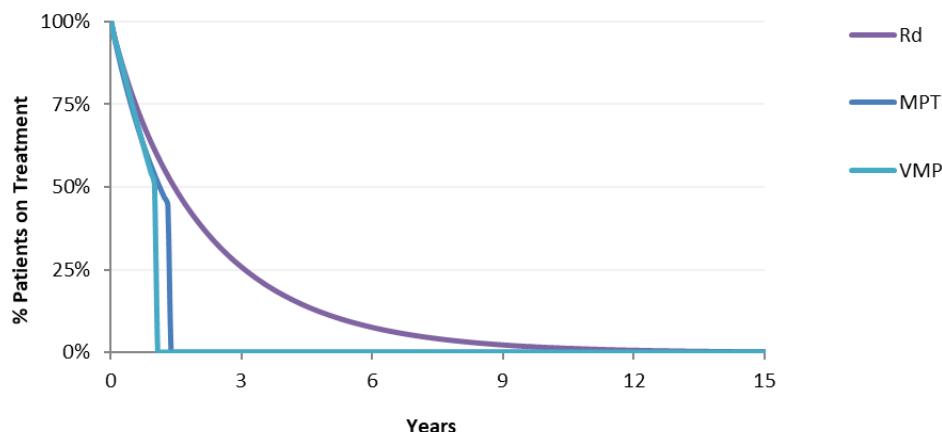
W przypadku porównania Rd z VTD przyjęto wyniki PFS dla VTD jak dla VMP.

### Czas trwania leczenia (DoT)

W modelu zaimplementowano możliwość przerywania leczenia w fazie bez progresji, przed upływem określonego wcześniej czasu trwania leczenia. W wyniku tego koszty stosowania Rd w pierwszej linii opierały się na krzywej TTF (ang. time to treatment failure) z badania FIRST dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 45,5 miesiąca. TTF jest złożonym punktem końcowym składającym się z pierwszego zdarzenia zaprzestania leczenia, progresji choroby lub zgonu. Do ekstrapolacji krzywej TTF dla Rd poza horyzont obserwacji w badaniu wykorzystano rozkład Weibulla.

Wnioskodawca dla terapii VMP nie odnalazł opublikowanej krzywej TTF. Odnalazł natomiast informację, że w opublikowanym badaniu VISTA raportowano, że około 58% (199/344) pacjentów leczonych VMP zakończyło pełen przebieg leczenia (58% dotrwało do 54. tygodnia) i w oparciu o te dane stworzono krzywą terapii zakończonych niepowodzeniem dla VMP, zakładając funkcję wykładniczą.

W analizie ekonomicznej nie opisano, czy w przypadku pozostałych komparatorów koszty terapii opierały się na krzywych TTF. Jednakże wskazano, że odsetki pacjentów będących w trakcie leczenia w danym cyklu oparto na dostosowanych PFS i TTF. Ponadto dostosowane krzywe zostały obcięte w określonych stałych czasach trwania (np. 9 6-tygodniowych cykli dla VMP).



Rysunek 7. Krzywe czasu trwania leczenia (DoT) dla poszczególnych terapii (źródło: model wnioskodawcy)

Pozostałe parametry kliniczne

Tabela 35. Pozostałe parametry kliniczne wykorzystane w AE wnioskodawcy

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych
masa ciała pacjentów	75 kg	założenie
powierzchnia ciała pacjentów	1,8 m <sup>2</sup>	założenie
przypadki progresji w I linii zakończone zgonem	Rd - ██████ MPT, VMP, VTD - ██████	badanie FIRST
przypadki progresji w II linii zakończone zgonem	M/MP – 5,8% Pozostałe schematy – 17,5%	badania MM-00928 i MM-010
rozkłady leczenia po progresji choroby	Ryc. 10, Ryc. 11 i Ryc. 12 AE Wnioskodawcy (rozdział 6.3.8)	opinia ekspertów
czas trwania leczenia po progresji	Tab. 31 w AE wnioskodawcy (rozdział 6.3.10.6)	publ kacje z badań i założenia wnioskodawcy
zdarzenia niepożądane	związane z leczeniem 3-4 stopnia, które wystąpiły u więcej niż 5% pacjentów badań III fazy w terapii pierwszej linii	badania MM-020 i VISTA
użyteczność stanu bez progresji	██████	badanie FIRST (dane nieopublikowane)
użyteczność stanu po progresji	██████	badanie FIRST (dane nieopublikowane)
dawkowanie leków	Tab. 25 i Tab. 26 w AE wnioskodawcy (rozdział 6.3.10.1)	badanie MM-020, badanie VISTA Richardson 2005, Dmoszyńska 2009, Kropff 2009, Hus 2008, NHS 2014, UPFRONT, Obwieszczenie MZ
względne intensywności dawek leków	Tab. 25 i Tab. 26 w AE wnioskodawcy (rozdział 6.3.10.1)	FIRST, Stadtmayer 2009, Kropff 2012

Skróty: MPT – , VMP – , VTD – bortezomib + talidomid + deksametazon, Rd – lenalidomid + deksametazon, MP – melphalan + prednizon, M – melfalan

**Uwzględnione koszty**

W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty leków (pierwsza linia i kolejne linie leczenia, profilaktyka przeciwwzakrzepowa, profilaktyka zakażenia wirusem opryszczki), koszty podania leków (dla leków doustnych hospitalizacja związana z podaniem leku raz na cykl, dla leków dożylnych przy każdym podaniu leku), koszty monitorowania choroby (w pierwszej linii leczenia oraz drugiej i kolejnych liniach leczenia) i koszty leczenia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia (uwzględnione leki i świadczenia).

W ramach szacowania kosztów stosowania leków na cykl uwzględniono: dawkowanie, koszt leku za mg substancji czynnej, średnią intensywność dawki, odsetek pacjentów stosujących daną dawkę leku oraz koszt podania.

Zestawienia kosztów uwzględnionych w AE wnioskodawcy przedstawiono w tabelach poniżej



Koszty leków

**Tabela 36. Koszt za 1 mg substancji czynnych uwzględnionych w AE wnioskodawcy**

Substancja czynna	Perspektywa		Źródło
Leki refundowane w programach lekowych i chemioterapii, PLN/mg	NFZ		
[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]
bortezomib	90,96		Dane NFZ (Komunikaty DGL), Obwieszczenie MZ na 1 marca 2020 r.
melfalan	6,54		
talidomid	0,08		
bendamustyna	2,41		
pomalidomid	[redacted]		
daratumumab	19,92		
Leki dostępne w aptece PLN/mg	NFZ	Wspólna	
deksametazon	0,65	0,85	Uchwały rady NFZ za III kwartał 2019 r.; Leki nierefundowane:– indeks leków Medycyny Praktycznej
prednizon	0,05	0,07	
Profilaktyka zakażenia wirusem opryszczki stosowana u pacjentów leczonych bortezomibem			
acyklowir	0,0010	0,0021	
Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo zatorowych stosowana u osób leczonych lenalidomidem lub talidomidem			
heparyna drobnocząsteczkowa (enoksaparyna)	0,1460	0,1680	
kwasy acetylosalicylowy	0,0000	0,0026	

**Tabela 37. Koszty wnioskowanego schematu z perspektywy NFZ w przeliczeniu na cykl (koszt leków + koszt podań)**

Substancja czynna	Dawka dobową, mg	RDI	Koszt za dzień, PLN	Koszt za 28-dniowy cykl, PLN	Odsetek pacjentów rozpoczynających dawkę	Ważony koszt za 28-dniowy cykl, PLN
Lenalidomid	25,0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10,0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	15,0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Deksametazon	40,0	84,2%	3,14	87,95	65,1%	72,60
	20,0	84,2%	1,57	43,97	34,9%	

Skróty: RDI – względne intensywności dawek leków (ang. Relative Dose Intensity)

Pozostałe koszty

**Tabela 38. Pozostałe koszty uwzględnione w AE wnioskodawcy**

Parametry	Perspektywa	Źródło
Koszt podania schematów leczenia, PLN/dzień cyklu	NFZ	
Rd	[redacted]	
VMP	[redacted] (cykle 1–4) [redacted] (cykle 5-9)	

Parametry	Perspektywa		Źródło
MPT	■		Częstość hospitalizacji związanej z podaniem: opinie ekspertów; Koszty: Zarządzenia Prezesa NFZ
VTd	■ (cykle 1-8)	■ (cykle 9-13)	
BTd	■		
V/Vd	■		
B/Bd/BP	■		
M/MP	■		
T/Td	■		
Pd	■		
DVd	■		
Koszt monitorowania choroby (PLN/12 mies.)	NFZ		
I linia, Rd	■		Procedury składające się na monitorowanie: opinie ekspertów, Koszty: Zarządzenia Prezesa NFZ
I linia, VMP/VTD	■		
I linia, MPT	■		
II i dalsze linie, wszystkie schematy	■		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie	NFZ	wspólna	
neutropenia	■	■	Odsetki i schematy leczenia: opinie ekspertów; Koszty: NFZ – dane DGL; Obwieszczenie MZ na 1 marca 2020 r.; Zarządzenia Prezesa NFZ
niedokrwistość	■	■	
trombocytopenia	■	■	
leukopenia	■	■	
limfopenia	■	■	
zapalenie płuc	■	■	
zmęczenie	■	■	
astenia	■	■	
hipokalemia	■	■	
hiperglikemia	■	■	
ból pleców	■	■	
duszność	■	■	
neuropatia obwodowa	■	■	
zaparcia	■	■	
zakrzepica żył głębokich	■	■	
wysypka	■	■	
zaćma	■	■	

**Dyskontowanie**

Przyjęto dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów oraz 3,5% rocznie dla efektów zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach zostaną zaprezentowane wyniki analizy kosztów-użyteczności. Wyniki analizy kosztów-efektywności można odnaleźć w AE wnioskodawcy.

Z uwagi na fakt, że oszacowania z perspektywy wspólnej są zbliżone do oszacowań z perspektywy NFZ, co wynika z wnioskowania o refundację schematu Rd w ramach programu lekowego, poniżej przedstawiono obliczenia wyłącznie z perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy wspólnej można odnaleźć w AE wnioskodawcy.

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej AE (Rd vs VMP)

Parametr	[redacted]		[redacted]	
	Rd	VMP	Rd	VMP
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]		[redacted]	

Skróty: Rd – lenalidomid, deksametazon, VMP - bortezomib, melfalan, prednizon

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu Rd w miejsce schematu VMP [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania Rd z VMP wyniósł [redacted].

Należy mieć na uwadze, że obliczenia wnioskodawcy [redacted]. Zgodnie z aktualnym komunikatem dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikat NFZ) w marcu 2020 r. koszt ten wyniósł 77,35 PLN [redacted]. Obliczenia własne analityków Agencji przy uwzględnieniu powyższego kosztu przedstawiono w rozdziale 5.3.4

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej AE (Rd vs MPT)

Parametr	[redacted]		[redacted]	
	Rd	MPT	Rd	MPT
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]		[redacted]	

Skróty: Rd – lenalidomide, deksametazon, MPT – melfalan, prednizon, talidomid

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu Rd w miejsce schematu MPT [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania Rd z MPT wyniósł [redacted].

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej AE (Rd vs VTD)

Parametr	[redacted]		[redacted]	
	Rd	VTD	Rd	VTD
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr				
	Rd	VTD	Rd	VTD
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]				

Skróty: Rd – lenalidomid + deksametazon, VTD – bortezomid, talidomid, deksametazon

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu Rd w miejsce schematu VTD . Oszacowany ICUR dla porównania Rd z VTD wyniósł

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W tabeli poniżej przedstawiono wartości progowych cen zbytu netto każdego opakowania leku Revlimid, obliczonych przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji tj. 147 024 PLN/QALY.

Oszacowane ceny progowe . Natomiast

Tabela 42. Ceny progowe poszczególnych prezentacji leku Revlimid dla scenariusza podstawowego

Porównanie	Cena progowa zbytu netto dla opakowania [PLN]					Zmiana
	25 mg x 21 kaps.	15 mg x 21 kaps.	10 mg x 21 kaps.	5 mg x 21 kaps.	2,5 mg x 21 kaps.	
Rd vs VMP						
Rd vs MPT						
Rd vs VTD						
Rd vs VMP						
Rd vs MPT						
Rd vs VTD						

Skróty: Rd – lenalidomid, deksametazon, MPT – melfalan, prednizon, talidomid, VMP - bortezomib, melfalan, prednizon, VTD – bortezomid, talidomid, deksametazon

W związku z danymi z AKL wnioskodawcy, w ramach której przedstawiono wyniki randomizowanego badania klinicznego wskazującego na wyższość wnioskowanej interwencji (lenalidomid + deksametazon) nad MPT, który stanowi jeden z refundowanych komparatorów, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości dla oszacowań użyteczności kosztowej Rd w porównaniu z MPT oraz Rd w porównaniu z VTD. Z tego względu poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki analizy wrażliwości dla porównania Rd z VMP.

W ramach oceny wpływu zmiany poszczególnych parametrów na wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną. Z oszacowań jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy wynika, że największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej dla porównania Rd z VMP ma:

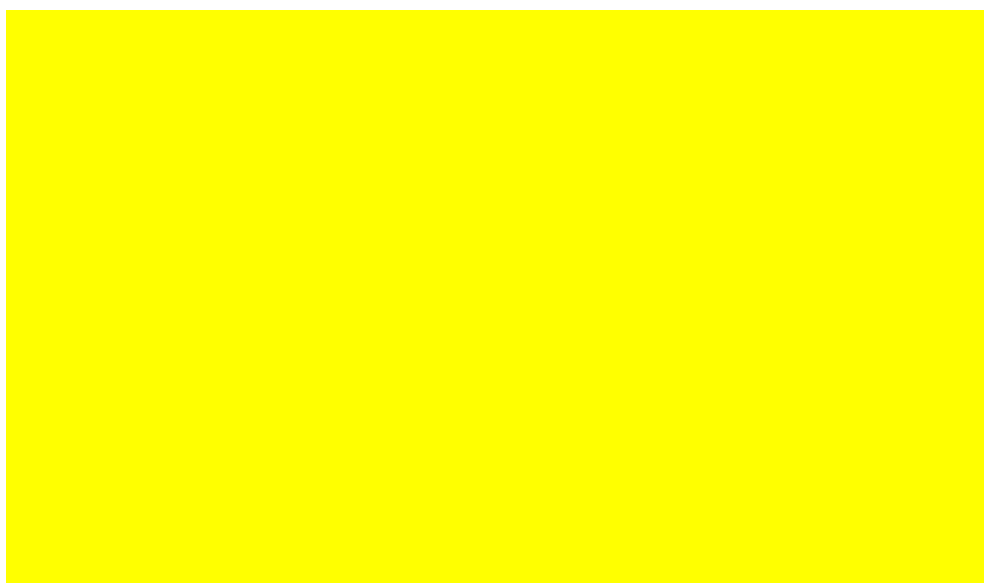


Tabela 43. Jednokierunkowa analiza wrażliwości AE

Wariant analizy wrażliwości	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz podstawowy dla porównania Rd z VMP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS – rozkład Gompertza (dla Rd i VMP)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PFS – rozkład Gompertza (VMP)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
masa ciała pacjenta – 70 kg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
masa ciała pacjenta – 80 kg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
powierzchnia ciała pacjenta – 1,7 m <sup>2</sup>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
powierzchnia ciała pacjenta – 1,9 m <sup>2</sup>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
użyteczności – wyjściowa 0,53; stan po progresji 0,59	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
użyteczności – takie same w grupie interwencji i komparatora	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
koszty na podstawie opinii ekspertów – - 20%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
koszty na podstawie opinii ekspertów – + 20%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
intensywność dawkowania – 100%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
koszty leków w II i III linii – maksymalny podany przez ekspertów udział schematu DVD w kolejnych liniach	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
stopy dyskontowe – 0% koszty i efekty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości [redacted]

W ramach analizy probabilistycznej uwzględniono parametry obejmujące dane kliniczne (OS, PFS, progresja zakończona zgonem, intensywność dawkowania dla Rd), koszty monitorowania i użyteczności.



Rysunek 8. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności [redacted]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w analizie probabilistycznej [redacted]

Przy aktualnym progu opłacalności kosztowej (147 024 zł/QALY), prawdopodobieństwo

Probabilistyczna analiza wrażliwości



Rysunek 9. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w analizie probabilistycznej

Przy aktualnym progu opłacalności kosztowej (147 024 zł/QALY), prawdopodobieństwo

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Populacja docelowa została określona zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, jednakże zaimplementowane dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z populacji szerszej niż wnioskowana i uwzględniają również pacjentów z obecnością mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i/lub ciężką niewydolnością nerek. Zdaniem wnioskodawcy gdyby przeprowadzenie analizy ekonomicznej w populacji w pełni zgodnej z proponowanymi zapisami programu lekowego było możliwe, najprawdopodobniej wiązałoby się z uzyskaniem lepszych efektów klinicznych.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	W ramach oszacowań wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości stosowania dwóch spośród 5 wnioskowanych dawek lenalidomidu (5 mg i 2,5 mg). W ocenie wnioskodawcy uwzględnienie dawki 5 mg
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Jako komparator przyjęto 3 schematy leczenia stosowane obecnie w Polsce. W odróżnieniu od wnioskodawcy zdaniem analityków Agencji, biorąc pod uwagę dane NFZ oraz wytyczne kliniczne, wszystkie schematy są względem siebie równoważne.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów-efektywności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Skuteczność analizowanych schematów leczenia (Rd vs MPT i Rd vs VMP) została zaimplementowana do modelu z metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez autorów modelu a nie z przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Dla schematu VTD wnioskodawca przyjął skuteczność taką samą jak dla VMP z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK/NIE	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości wyłącznie dla porównania Rd z jednym komparatorem (VMP), uznanym przez wnioskodawcę za komparator główny.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wśród ograniczeń założeń i struktury modelu ekonomicznego można wymienić:

- przeprowadzenie oszacowań dla populacji szerszej niż wnioskowana (populacja w modelu uwzględniała również pacjentów z mutacjami t(4;14), t(14;16) lub del 17p oraz z niewydolnością nerek, którzy nie stanowią populacji docelowej zgodnie z wnioskiem refundacyjnym);
- uwzględnienie wyników skuteczności pochodzących z metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez autorów modelu zamiast wyników oszacowań własnych; nie było możliwości zweryfikowania poprawności obliczeń prowadzących do oszacowania parametrów OS i PFS użytych w modelu;
- nieuwzględnienie w ramach oszacowań dwóch wnioskowanych dawek lenalidomidu (5 mg i 2,5 mg) i jednocześnie uwzględnienie średniej względnej intensywności dawki (RDI), która pomniejszała zużycie dawek wyjściowych i tym samym kosztu lenalidomidu;
- uwzględnienie kosztów terapii stosowanych po progresji na podstawie rozkładu leczenia po progresji w warunkach polskich opartych na opiniach 7 ekspertów klinicznych; tym samym koszty leczenia po progresji nie odpowiadają bezpośrednio schematom leczenia stosowanym po progresji uwzględnionym w modelu; sposób leczenia pacjentów po progresji w badaniach klinicznych mógł być inny niż praktyka kliniczna w Polsce.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wśród ograniczeń danych wejściowych do modelu można wymienić:

- brak wyników bezpośredniego porównania Rd z VMP; wyniki dotyczące porównania Rd z VMP pod względem OS i PFS pochodzą z metaanalizy sieciowej (porównanie pośrednie), co ogranicza wiarygodność przeprowadzonych oszacowań;
- brak wyników porównania bezpośredniego i pośredniego Rd z VTD; wyniki skuteczności dla porównania Rd z VTD zostały przyjęte takie same jak dla porównania Rd z VMD, co ogranicza wiarygodność przeprowadzonych oszacowań;
- skuteczność Rd i MPT pod względem wpływu na OS i PFS uwzględniona w modelu pochodzi z krótszego okresu obserwacji niż najdłuższy dostępny; wyniki dla Rd i MPT zostały zaczerpnięte z badania FIRST

dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 45,5 mies. (data odcięcia 3 marca 2014 r.; 17% pacjentów wciąż było leczonych Rd); jednakże dostępne są opublikowane wyniki badania FIRST dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 67 miesięcy (data odcięcia 21 stycznia 2016 r.), które zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy; zdaniem wnioskodawcy na podstawie wyników z krótszego okresu obserwacji była możliwa wiarygodna ekstrapolacja wyników na kolejne lata;

- wyniki HR dla OS dotyczące porównania MPT z Rd oraz VMP z Rd dla okresu obserwacji 45,5 mies. (data odcięcia 3 marca 2014) uwzględnione w modelu wskazują na większą przewagę Rd nad komparatorami niż wyniki oszacowane dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia 21 stycznia 2016 r.); HR dla porównania MPT z Rd uwzględniony w modelu wyniósł 1,33 podczas gdy wynik z dłuższego okresu obserwacji wyniósł 1,28, natomiast wynik HR dla porównania VMP z Rd uwzględniony w modelu wyniósł 1,58, podczas gdy wynik z oszacowany dla dłuższego okresu obserwacji wyniósł 1,42 (wyniki dla dłuższego okresu obserwacji zaczerpnięto z raportu NICE dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem opublikowanego 26 czerwca 2019 r.); [REDACTED]
- wynik HR dla porównania VMP z Rd obliczony w ramach porównania pośredniego metodą Buchera przez wnioskodawcę wskazuje na brak IS różnicy między grupami, co nie zostało wspomniane ani przetestowane w analizie ekonomicznej, jednakże dane z badań wtórnych oraz raportu NICE dla wnioskowanej interwencji wskazują, że różnica między tymi schematami w zakresie wpływu na OS może być istotna statystycznie;
- użyteczności uwzględnione dla schematu VMP uzyskano po konwersji wyników EORTC QLQ-C30 do wartości EQ-5D, ponadto wyniki skorygowano w celu wyrównania wartości wejściowych w ramieniu Rd i VMP, co może wpływać na wiarygodność oszacowań.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizie wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną. Sprawdzone wszystkie formuły i etykiety w modelu, przeprowadzono analizę wartości skrajnych dla jednego parametru lub grupy parametrów, wiarygodność kliniczna została sprawdzona przez ekspertów klinicznych w momencie tworzenia modelu. Ponadto porównano oszacowania OS i PFS z modelu z wynikami z badań klinicznych i próbowano wyjaśnić wyraźne różnice w zakresie median OS dla schematu Rd i VMP. Ponadto wyniki OS i PFS dla VMP z modelu porównano również z rzeczywistymi danymi z bazy HMRN (Haematological Malignancy Research Network) w UK. Jednak w ocenie analityków Agencji nie można tego porównania uznać za wiarygodne, gdyż wyniki z bazy HMRN dotyczą wyłącznie 13 pacjentów leczonych bortezomibem w latach 2011-2014, którzy przyjmowali w większości inne schematy niż VMP.

Wnioskodawca przeprowadził również walidację konwergencji, bazującą na wynikach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. Odnaleziono 2 publikacje spełniające kryteria włączenia. Analiza kosztów użyteczności Usmani 2016 dotyczyła porównania Rd z VMP z perspektywy płatnia w Stanach Zjednoczonych. Wykorzystano ten sam model ekonomiczny. Stosownie schematu Rd oferowało więcej o 1,47 QALY i 2,22 LYG niż stosowanie schematu leczenia VMP przy wyższym koszcie. ICUR (Rd vs VMP) oszacowano na poziomie 53 826 USD/QALY – przy wyższej cenie lenalidomidu niż wnioskowana w Polsce.

W drugiej publikacji, przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych Fu 2019 opisano wyniki analizy Usmani 2016.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na fakt, iż obliczenia wnioskodawcy [REDACTED] analitycy Agencji przeprowadzili własny wariant oszacowań. Zgodnie z komunikatem dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikat NFZ) w marcu 2020 r. koszt za 1 mg bortezomibu wyniósł 77,35 PLN [REDACTED]. Obliczenia własne analityków Agencji przy uwzględnieniu powyższego kosztu przedstawiono poniżej. Oszacowania przeprowadzono dla Rd w porównaniu z komparatorami zawierającymi bortezomib.



Z obliczeń własnych analityków Agencji wynika, że uwzględnienie w modelu kosztu bortezomibu wpłynęło

**Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej AE (Rd vs VMP) – oszacowania analityków Agencji**

Parametr	[redacted]		[redacted]	
	Rd	VMP	Rd	VMP
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]		[redacted]	

Skróty: Rd – lenalidomid, deksametazon, VMP - bortezomib, melfalan, prednizon

**Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej AE (Rd vs VTD) – oszacowania analityków Agencji**

Parametr	[redacted]		[redacted]	
	Rd	VTD	Rd	VTD
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]		[redacted]	

Skróty: Rd – lenalidomid + deksametazon, VTD – bortezomid, talidomid, deksametazon

**Tabela 47. Ceny progowe poszczególnych prezentacji leku Revlimid dla scenariusza podstawowego – oszacowania analityków Agencji**

Porównanie	Cena progowa zbytu netto dla opakowania [PLN]					Zmiana
	25 mg x 21 kaps.	15 mg x 21 kaps.	10 mg x 21 kaps.	5 mg x 21 kaps.	2,5 mg x 21 kaps.	
[redacted]						
Rd vs VMP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rd vs VTD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
Rd vs VMP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rd vs VTD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: Rd – lenalidomid, deksametazon, MPT – melfalan, prednizon, talidomid, VMP - bortezomib, melfalan, prednizon, VTD – bortezomid, talidomid, deksametazon

## 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności-kosztów dla porównania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) z trzema schematami stosowanymi obecnie u pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych: VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid) i VTD (bortezomid, talidomid, deksametazon). W modelu uwzględniono wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana, gdyż uwzględniającej również pacjentów z mutacjami t(4;14), t(14,16) lub del 17p oraz z niewydolnością nerek, którzy nie stanowią populacji docelowej zgodnie z wnioskiem refundacyjnym.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, że schemat Rd jest [redacted] od komparatorów. W wariancie podstawowym analizy [redacted] ICUR znajdował się [redacted]

Na ograniczoną wiarygodność wyników przeprowadzonych oszacowań ma wpływ brak wyników bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa Rd zarówno z VMP i VTD. Skuteczność Rd względem VMP przyjęto na podstawie wyników porównania pośredniego a skuteczność Rd względem VTD przyjęto taką samą jak dla porównania Rd z VMP, wskazując na zbliżone wyniki skuteczności tych schematów w badaniu UPFRONT.

Dodatkowa niepewność co do wiarygodności oszacowań wynika z modelowania krzywych OS i PFS oraz obliczania parametru HR dla analizowanych porównań na podstawie wyników badania FIRST, w którym porównano Rd z MPT, z krótszego okresu obserwacji, niż najdłuższy dostępny (mediana 45,5 mies. vs mediana 67 mies.). W raporcie NICE przedstawione oszacowania wnioskodawcy bazujące na wynikach z badania MM 020 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 67 mies. wskazały na mniejszą przewagę Rd nad MPT i VMP niż uwzględniona w ocenianym przez Agencję modelu. Tym samym uwzględnienie bardziej aktualnych wyników zapewne skutkowałoby

Należy też wspomnieć, że oszacowania wnioskodawcy przeprowadzone w ramach analizy klinicznej wskazały na brak różnicy statystycznie istotnej między Rd i VMP w zakresie wpływu na OS co nie zostało wspomniane ani przetestowane w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości wyłącznie dla porównania Rd i VMP. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazały, że

. Wyniki analizy probabilistycznej wskazały, że przy aktualnym progu opłacalności kosztowej (147 024 zł/QALY), prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej schematu Rd

Zdaniem analityków Agencji wyniki analizy ekonomicznej dla porównania Rd z wszystkimi komparatorami, ale w szczególności z VMP i VTD są zbyt optymistyczne, a parametry testowane w analizie wrażliwości nie uwzględniają wszystkich niepewnych danych, których wpływ na oszacowania powinien być przetestowany.

## 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 dokumentem tekstowym 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 według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych lenalidomidu (Revlimid) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, rozumianego jako Narodowy Fundusz Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Ze względu na bezpłatne wydawanie leków w chorobach onkologicznych i spodziewany niewielki wpływ innych kosztów na wyniki, analizę z perspektywy wspólnej przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego (styczeń 2021 – grudzień 2022).

##### Populacja

Dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący, w którym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem nie jest refundowany w ocenianej populacji ze scenariuszem nowym, zakładającym objęcie refundacją wnioskowanej terapii w ramach nowego programu lekowego. W ramach scenariusza istniejącego uwzględniono stosowanie w analizowanej populacji refundowanych schematów leczenia opartych na VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) oraz MPT (melfalan, prednizon, talidomid)

##### Struktura i zmiana w rynku

Założono, że w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej interwencji terapia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem będzie przejmował część udziału w rynku schematów VMP, VTD oraz MPT, finansowanych ze środków publicznych.

##### Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy, minimalny i maksymalny – różniące się oszacowaną wielkością populacji. Analizę przeprowadzono w dwóch wersjach cenowych: [redacted]. Wpływ innych paramentów na wynik analizy, uznanych za wnioskodawcę za kluczowe, testowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację docelową dla leku Revlimid (lenalidomid) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem stanowią dorośli pacjenci z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii

wysokimi dawkami melfalanu, z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego tj.:

- bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16)
- bez ciężkiej niewydolności nerek.

Liczbę pacjentów odpowiadających charakterystyce populacji docelowej oszacowano na podstawie danych KRN za lata 1999 - 2017 przedstawiających roczną liczbę nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90). Liczbę pacjentów w latach objętych horyzontem analizy tj. 2021-2022 oszacowano poprzez ekstrapolację danych z lat ubiegłych. Na tak oszacowaną wartość nałożono odpowiednie odsetki pacjentów zgodnie z kryteriami włączenia/wyłączenia do programu lekowego tj. procent osób niekwalifikujący się do jakiegokolwiek leczenia (pacjenci bezobjawowi), procent chorych z obecnością mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) oraz procent chorych z ciężką niewydolnością nerek. Powyższe odsetki zostały oszacowane na podstawie wyników ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów. Wnioskodawca założył stopniowe rozpoczynanie leczenia przez chorych w ciągu roku.

Liczebność populacji docelowej przedstawiono w 3 wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym. W ramach powyższych wariantów testowano łącznie zmianę odsetków pacjentów: niekwalifikujących się do przeszczepu, z mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16) oraz z ciężką niewydolnością nerek, wskazanych przez ekspertów przy wykluczeniu odstającej wartości (po jednej skrajnej z danej kategorii). Poniżej przedstawiono przyjęte odsetki, które posłużyły do oszacowania poszczególnych wariantów analizy.

**Tabela 48. Parametry zastosowane do oszacowania wielkości populacji w poszczególnych wariantach**

Parametr	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
% chorych niekwalifikujących się do przeszczepu	■	■	■
% chorych z mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16)	■	■	■
% chorych z ciężką niewydolnością nerek	■	■	■

#### Udziały w rynku poszczególnych komparatorów

Wnioskodawca strukturę rynku oszacował na podstawie wyników ankiet wypełnionych przez ekspertów. W ankiecie zapytano o aktualną strukturę rynku leków stosowanych w leczeniu chorych ze szpiczakiem plazmocytozy zgodnych z kryteriami włączenia do programu i kryteriami wyłączenia z programu lekowego. Wśród wskazanych terapii pojawiły się schematy VMP, MPT, VTD oraz inne takie jak ██████████. Z uwagi na niewielki udział terapii innych niż VMP, MPT, VTD, w analizie przyjęto dla uproszczenia założenie, że rynek składa się obecnie wyłącznie z chorych leczonych VMP, VTD oraz MPT. Udział w rynku lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Rd), po objęciu terapii refundacją, przyjęto również na podstawie opinii ekspertów. Strukturę rynku leków w populacji zgodnej z charakterystyką populacji docelowej aktualnie oraz spodziewaną w I i II roku po objęciu refundacją schematu Rd, zgodnie z założeniami wnioskodawcy, przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 49. Dane uwzględnione w analizie dotyczące struktury rynku leków stosowanych w I linii leczenia u pacjentów zgodnych z populacją docelową aktualnie oraz w I i II roku refundacji schematu Rd**

Schemat leczenia	Aktualna struktura rynku	Spodziewana struktura rynku w I roku refundacji	Spodziewana struktura rynku w II roku refundacji
Lenalidomid + deksametazon	■	■	■
VMP	■	■	■
MPT	■	■	■
VTD	■	■	■
Łącznie	■	■	■

#### Koszty

W AWB uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego schematu leczenia,
- technologii opcjonalnych,

- leków stosowanych II i III linii leczenia,
- podania leków,
- monitorowania leczenia w I linii oraz w II i dalszych liniach leczenia,
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich z uwagi na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu FIRST wyniosła 73 lata), a tym samym spodziewany jest niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Treść programu lekowego wskazuje, że terapia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem powinna być stosowana do momentu wystąpienia progresji. Wnioskodawca wskazuje, że z uwagi na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym oraz dostępność kolejnych linii leczenia po progresji, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano niezdyskontowane koszty oszacowane w ramach analizy ekonomicznej. Tym samym wszystkie parametry oraz założenia analizy ekonomicznej prowadzące do oszacowania kosztów analizowanych terapii mają swoje zastosowanie również w AWB wnioskodawcy.

**Inne założenia**

Przyjęto, że w ciągu roku (12 miesięcy) jest 13 cykli 28-dniowych.

**6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

**Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (spełniający kryteria włączenia do programu lekowego)	(min. [ ]; maks. [ ])	(min. [ ]; maks. [ ])
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 788*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	(min. [ ]; maks. [ ])	(min. [ ]; maks. [ ])

\*1 633 w ramach programu obejmującego leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy; 155 w ramach programu obejmującego 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

**Wyniki analizy podstawowej**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie refundacją leku Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje [ ] wydatków płatnika publicznego o [ ] PLN w I roku i ok. [ ] PLN w II roku refundacji w wariancie [ ]. W wariancie [ ] koszty [ ] wyniosą [ ] PLN w I i [ ] PLN w II roku obowiązywania decyzji. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Należy zaznaczyć, iż lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest stosowany do wystąpienia progresji choroby, natomiast przyjęte komparatory stosuje się przez określoną liczbę cykli. Tym samym wydatki związane z podawaniem schematu Rd w pierwszej linii będą generowane przez dłuższy czas niż komparatorów. Mediana czasu stosowania schematu Rd przyjęta w modelu AE wnioskodawcy na podstawie badania FIRST wyniosła ok. 1,5 roku. Krzywe czasu trwania leczenia dla poszczególnych terapii przedstawiono w rozdziale 5.1.2 AWA.

**Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy, perspektywa płatnika publicznego**

[ ]	[ ]		[ ]	
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ]				
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]


^kategoria obejmuje koszty substancji czynnych (lenalidomid i deksametazon), koszt leków stosowanych w II i III linii, koszty podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty monitorowania

Wnioskodawca w ramach wariantu podstawowego przeprowadził również oszacowania z perspektywy wspólnej (pacjent + NFZ). Z uwagi na fakt, iż koszty ponoszone przez pacjenta są niewielkie, przedstawione powyżej oszacowania z perspektywy NFZ niewiele różnią się od tych przeprowadzonych z perspektywy wspólnej.

Należy mieć na uwadze, że obliczenia wnioskodawcy [redacted]. Zgodnie z aktualnym komunikatem dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikat NFZ) w marcu 2020 r. koszt ten wyniósł 77,35 PLN [redacted]. Obliczenia własne analityków Agencji przy uwzględnieniu powyższego kosztu przedstawiono w rozdziale 6.3.3.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. 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?	?	Liczebność populacji została oszacowana na podstawie danych KRN za lata 1999-2017, które następnie ekstrapolowano aby uzyskać liczebność populacji w latach obowiązywania refundacji (tj. 2021-2022) w przypadku pozytywnej decyzji MZ. Następnie na oszacowaną wielkość populacji w latach 2021-2022 ze szpiczakiem mnogim nakładano odpowiednie odsetki m.in. procent pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia, procent pacjentów z obecnością mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) w celu uzyskania populacji docelowej zgodnej z kryteriami włączenia do programu lekowego. Odsetki te uzyskano poprzez uśrednienie wyników ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów. Brak jest wiarygodnych polskich danych literaturowych na potwierdzenie przyjętych odsetków. Ponadto dane z raportu NFZ wskazują na wyższą liczebność nowodiagnostowanych pacjentów ze szpiczakiem niż przyjmuje wnioskodawca za danymi KRN.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca uzasadnił wybór 2-letniego horyzontu czasowego AWB czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej.
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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Analitycy Agencji mają wątpliwości związane z przyjętymi założeniami odnośnie udziału w rynku komparatorów oraz schematu Rd. Przyjęte założenia oparto na opiniach

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		ankietowanych ekspertów. Brak jest aktualnych danych sprzedażowych do oceny wiarygodności przyjętych założeń. Ponadto dane NFZ z 2016 r. wskazują inne częstotliwości stosowania poszczególnych schematów leczenia niż przyjęte w AWB.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AWB wnioskodawcy oraz w pozostałych analizach komparatorami są 3 schematy leczenia MPT, VTD oraz VMP.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak jest danych umożliwiających oszacowanie wielkości aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Wnioskodawca w AWB nie przedłożył oszacowań liczby opakowań wystarczającej do pokrycia zapotrzebowania pacjentów. Z uwagi na fakt, iż ciężko jest określić długość trwania terapii, intensywność dawkowania, a także zmiany dawkowania w czasie leczenia u poszczególnych pacjentów nie jest możliwa weryfikacja zadeklarowanej we wnioskach refundacyjnych wielkości dostaw.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Szczegóły w rozdziale 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegóły w rozdziale 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawca przedstawił warianty: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny, ponadto w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził oszacowania z uwzględnieniem różnych wartości niepewnych parametrów.

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

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- W oszacowaniu docelowej populacji chorych określono wzrost zachorowalności na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90) w kolejnych latach rejestrowany w Krajowym Rejestrze Nowotworów (...) Odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań przyjęto na podstawie opinii 9 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego. Przy braku dostępnych innych wiarygodnych źródeł danych, przeprowadzone szerokie badanie opinii stanowi aktualnie najlepsze możliwe źródło danych o strukturze rynku i rzeczywistych potrzebach chorych.
- (...) przyjęto założenie, że aktualny rynek leków stosowanych w I linii leczenia szpiczaka plazmocytozowego jest w 100% pokrywany przez trzy schematy leczenia (VMP, VTD i MPT).
- (...) brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie liczby nowych pacjentów rozpoczynających leczenie oraz przeciętny czas leczenia w programie lekowym, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej (...)
- Parametry dotyczące zużycia zasobów w leczeniu chorych ze szpiczakiem plazmocytozowym określono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 7 polskich ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego (...), daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

#### Komentarz analityków Agencji:

- Zdaniem analityków Agencji, wyznaczona przez wnioskodawcę liczebność populacji wiąże się z dużą niepewnością. Nie są dostępne wiarygodne dane dotyczące liczby dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, z obecnością mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) oraz bez ciężkiej niewydolności nerek. Z uwagi na brak dowodów nie można zweryfikować

przyjętych na podstawie ankiet ekspertów odsetki pacjentów (np. procent osób niekwalifikujących się do przeszczepienia lub procent pacjentów z ciężką niewydolnością nerek).

- Podobnie kształtuje się sytuacja odnośnie przyjętych udziałów w rynku dla komparatorów, które zostały oparte na danych od ankietowanych ekspertów. Przyjęte odsetki nie mają potwierdzenia w danych NFZ z 2016 r. jednak obecnie sytuacja mogła ulec zmianie.

#### Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

W publikacji „Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego” wskazano na podstawie danych NFZ, iż w latach 2014-2016 zdiagnozowano odpowiednio 2,34, 2,57 oraz 2,58 tys. nowych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Wnioskodawca swoje oszacowania oparł o dane Krajowego Rejestru Nowotworów, w którym to w latach 2014-2016 zarejestrowano ok. 1,5 tys. nowych przypadków szpiczaka plazmocytozy rocznie. Rozbieżności te mogą świadczyć o niedoszacowaniu populacji docelowej. Należy również zaznaczyć, iż nie jest możliwa weryfikacja odsetków nałożonych na oszacowaną wielkość populacji nowozdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z uwagi na brak opublikowanych danych.

Poza wątpliwościami odnośnie liczebności populacji docelowej, wątpliwości budzą również przyjęte za komparatory schematy leczenia. Wnioskodawca w swoich uzasadnieniach zawarł, iż za komparatory przyjęto schematy, które mają największy procentowy udział w polskim rynku. Z odpowiedzi ankietowanych ekspertów wynika, iż najczęstszym schematem stosowanym u nowozdiagnozowanych pacjentów jest schemat VMP, a następnie schematy VTD i MPT. Zaznaczono również, że celem uproszczenia oszacowań założono, iż rynek składa się jedynie z ww. schematów leczenia i pominięto inne schematy [redacted]. Na podstawie danych NFZ z publikacji „Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego” wynika, iż u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w pierwszej kolejności w 2016 r. stosowane były schematy VTD (28%), VCD (16%) CTD (13%). Schemat VMP znalazł się na pozycji 4 (11%) natomiast schemat MPT na pozycji 6 (6%). Poza wątpliwościami dotyczącymi kolejności stosowania poszczególnych schematów leczenia, wątpliwości budzą również przyjęte udziały w rynku poszczególnych schematów, ponieważ brak jest danych potwierdzających przyjęte założenia. Jednakże możliwe jest, że od 2016 r. częstość stosowania poszczególnych schematów leczenia u pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, niekwalifikującym się do auto-HSCT mogła ulec zmianie.

Ponadto należy wskazać, iż oszacowania kosztów w AWB wnioskodawcy oparto na wynikach AE wnioskodawcy zatem wszystkie ograniczenia dotyczące szacowania kosztów leczenia schematem Rd i komparatorami zidentyfikowane w AE dotyczą również AWB.

#### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca poza podstawowym (najbardziej prawdopodobnym) wariantem analizy przedstawił również warianty AWB: minimalny oraz maksymalny, różniące się liczebnością populacji. Ponadto wnioskodawca przedstawił również 4 warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości wariantu podstawowego. Każdy z wariantów oszacowano z perspektywy wspólnej i z perspektywy NFZ. Z uwagi na niewielki udział pacjentów we współpłaceniu terapii szpiczaka mnogiego, a co za tym idzie niewielkie różnice w wynikach oszacowania wpływu na budżet z obydwu perspektyw (NFZ i wspólnej), w niniejszym rozdziale ograniczono się do przedstawienia oszacowań z perspektywy płatnika. Wartości parametrów użytych do oszacowania poszczególnych wariantów analizy wrażliwości przedstawiono w AWB wnioskodawcy strona 38.

Największym wpływem na wyniki oszacowań względem analizy podstawowej odznaczają się warianty z maksymalną liczebnością populacji docelowej oraz wariant z intensywnością dawkowania na poziomie 100%. Pozostałe warianty analizy wrażliwości wpływają na wyniki względem wariantu podstawowego w sposób nieznaczny na poziomie <1%.

Należy wskazać, iż w przypadku wariantu [redacted] wyniki oszacowań zawarte w poniższej tabeli zostały wyekstrahowane z modelu wnioskodawcy przez analityków Agencji. Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet na str. 50 zestawiał oszacowania poszczególnych wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej zamiast z perspektywy NFZ. W poniższej tabeli zestawiono wyniki oszacowań wybranych scenariuszy analizy wrażliwości z perspektywy NFZ zarówno dla wariantu [redacted].

W przypadku założenia maksymalnej wielkości populacji docelowej tj. na poziomie [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku refundacji wnioskowanej interwencji wydatki płatnika [redacted] o ok. [redacted] zł w I i o ok. [redacted] zł w II roku refundacji w przypadku [redacted]. W wariantcie [redacted] oszacowano [redacted] wydatków płatnika o ok. [redacted] zł w I i [redacted] zł w II roku refundacji. Wyniki te są o [redacted]



W wariantcie uwzględniającym względną intensywność dawki na poziomie 100% wyniki oszacowania wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego na poziomie ok. [redacted] zł w I oraz ok. [redacted] zł w II roku refundacji [redacted] oraz ok. [redacted] zł w I roku i ok. [redacted] w II roku refundacji w przypadku [redacted]. Wyniki powyższego wariantu są o [redacted].

**Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości dla parametrów najbardziej wpływających na wyniki AWB względem wariantu podstawowego**

Wariant	Perspektywa NFZ [redacted] Koszty inkrementalne [mln PLN]		Perspektywa NFZ [redacted] Koszty inkrementalne [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
	Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalna wielkość populacji (791 pacjentów w I oraz 810 pacjentów w II roku refundacji)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Względna intensywność dawki na poziomie 100%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na fakt, iż obliczenia wnioskodawcy [redacted] analitycy Agencji przeprowadzili własny wariant oszacowań. Zgodnie z komunikatem dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikat NFZ) w marcu 2020 r. koszt za 1 mg bortezomibu wyniósł 77,35 PLN [redacted]. Zgodnie z oszacowaniami z uwzględnieniem nowej ceny bortezomibu inkrementalny koszt z perspektywy NFZ w wariantcie [redacted] wyniósł [redacted] PLN oraz [redacted] PLN w I i II roku refundacji. W przypadku [redacted] koszt inkrementalny wyniósł [redacted] PLN oraz [redacted] PLN w 1 i 2 roku refundacji. Oszacowania z nową ceną bortezomibu są o [redacted] w porównaniu z wynikami z wariantu podstawowego. Obliczenia własne analityków Agencji przy uwzględnieniu powyższego kosztu przedstawiono poniżej.

**Tabela 54. Porównanie oszacowań kosztu terapii w ramach wariantu podstawowego z wariantem uwzględniającym aktualną cenę bortezomibu**

Wariant	Perspektywa NFZ [redacted] Koszty inkrementalne [mln PLN]		Perspektywa NFZ [redacted] Koszty inkrementalne [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
	Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant analityków Agencji z aktualną ceną bortezomibu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analitycy Agencji za pomocą modelu wnioskodawcy przeprowadzili dodatkowy wariant analizy wrażliwości uwzględniający maksymalną wielkość populacji oraz intensywność dawkowania leku na poziomie 100%. Zgodnie z własnymi oszacowaniami wydatki inkrementalne płatnika [redacted] się o [redacted] PLN w I oraz o [redacted] PLN w II roku refundacji przy [redacted]. W analogicznym wariantcie, [redacted] wydatki płatnika [redacted] się o blisko [redacted] PLN w I i blisko [redacted] PLN w II roku refundacji. Należy jednak zaznaczyć, iż jest to wariant maksymalny, uwzględniający najbardziej skrajne parametry, które najbardziej wpływają na [redacted] wydatków płatnika względem wariantu podstawowego. Wyniki oszacowań zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości dla parametrów najbardziej wpływających na wyniki AWB względem wariantu podstawowego**

Wariant	Perspektywa NFZ [redacted] Koszty inkrementalne [mln PLN]		Perspektywa NFZ [redacted] Koszty inkrementalne [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant z maksymalną wielkością populacji i względną intensywnością dawki na poziomie 100%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

## 6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała [redacted] płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją leku Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem w ramach wnioskowanego programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10 C90)” niezależnie od zastosowania bądź nie [redacted]

Otrzymane wyniki obarczone są niepewnością dotyczącą liczebności populacji, która skorzysta z terapii lekiem Revlimid. Po pierwsze zgodnie z danymi z raportu NFZ, w 2016 r. zdiagnozowano ok. 2,6 tys. nowych przypadków szpiczaka plazmocytowego, a więc więcej niż wskazują dane KRN, którymi posłużył się wnioskodawca (1600 nowych zachorowań w 2017 r. w bazie KRN). Ponadto populacja docelowa jest ściśle określona przez kryteria włączenia do programu, a do jej oszacowania wnioskodawca posłużył się wynikami ankiet od ekspertów. Brak jest możliwości zweryfikowania przyjętych odsetków z uwagi na brak dowodów. W ocenie analityków Agencji, z uwagi na niepewności w szacowaniu liczebności populacji docelowej, bardziej prawdopodobny do zaistnienia wydaje się scenariusz określony przez wnioskodawcę jako maksymalny.

Ponadto przyjęty przez wnioskodawcę horyzont czasowy wydaje się za krótki do przedstawienia możliwych [redacted] związanych z refundacją wnioskowanej terapii. W populacji docelowej terapię Rd stosuje się do wystąpienia progresji choroby, w odróżnieniu od komparatorów, które stosuje się przez ustaloną liczbę cykli. W publikacji z badania FIRST Facon 2018 podano, że duży odsetek pacjentów w badaniu stosował schemat Rd długoterminowo: 51%, 39%, 26% i 18% pacjentów wciąż pozostających na terapii Rd po 18 miesiącach, 2 latach, 3 latach i 4 latach. Ze względu na powyższe jedynie analiza w dłuższym horyzoncie czasowym mogłaby dostarczyć wiarygodnych danych o przewidywanym wpływie refundacji wnioskowanej interwencji na budżet płatnika publicznego.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Revlimid we wnioskowanym wskazaniu przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji MZ. Zaproponowany mechanizm polega na objęciu refundacją pierwszych odpowiedników dla leków Erbitux, Synagis, RoActemra oraz Sprycel, a tym samym obniżeniu kosztów substancji czynnych ww. leków o co najmniej 75%. Wnioskodawca w celu oszacowania rocznych kosztów ponoszonych przez płatnika na refundację ww. leków posłużył się komunikatem DGL obejmującym wielkość kwoty refundacji leków wraz z podaniem kodów EAN za okres od stycznia do grudnia 2019 r.

Według oszacowań wnioskodawcy taki mechanizm zapewni uwolnienie środków na poziomie ok. 52,72 mln PLN rocznie (blisko 105,5 mln PLN w ciągu dwóch lat obowiązywania decyzji refundacyjnej). Zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet objęcie refundacją leku Revlimid w ocenianym wskazaniu wiązać się będzie z [redacted] budżetu płatnika na poziomie [redacted] PLN w I roku i [redacted] PLN w II refundacji (ok. [redacted] w czasie II lat obowiązywania decyzji refundacyjnej wg wariantu podstawowego). Według oszacowań wnioskodawcy uwolnione środki wystarczą na pokrycie [redacted] oszacowanych w ramach wariantu podstawowego oraz wariantów analizy wrażliwości (rozdział 6.3.2).

Należy jednak wskazać, iż wyniki oszacowań wnioskodawcy obarczone są dużą niepewnością z uwagi na fakt, iż ciężko jest przewidzieć termin objęcia refundacją odpowiedników analizowanych leków, co może skutkować, iż okres w którym zostaną uwolnione środki nie pokryje się z okresem obowiązywania decyzji refundacyjnej przy założeniu pozytywnej decyzji MZ.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

W toku prac nad analizą weryfikacyjną otrzymano dwie opinie eksperckie, ale z uwagi na wskazany konflikt interesów nie mogły zostać użyte w prowadzonej ocenie.

W ocenie analityków Agencji w zapisach programu lekowego brakuje uściślenia konkretnej wartości klirensu kreatyniny odnoszącej się do ciężkiej niewydolności nerek.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.05.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: lenalidomide, Revlimid, multiple myeloma. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych. Wśród odnalezionych rekomendacji wszystkie są pozytywne lub pozytywne warunkowe/pozytywne z ograniczeniem refundacji leku do wyszczególnionych grup pacjentów. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne dla stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
<b>NICE 2019</b> <b>(Wielka Brytania)</b>	Leczenie dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych	<p>Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany jako opcja w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie talidomidu jest przeciwwskazane (uwzględniając występujące wcześniej schorzenia, które mogą się nasilać) lub</li> <li>• pacjent nie toleruje talidomidu, i</li> <li>• firma dostarczy lenalidomid zgodnie z ustaleniami handlowymi.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nieleczony uprzednio szpiczak plazmocytowy jest zwykle leczony terapią opartą na talidomidzie. Osoby, które nie mogą stosować talidomidu, przyjmują terapię opartą na bortezomibie. Istnieje potrzeba nowych opcji leczenia u pacjentów, którzy nie mogą stosować talidomidu. Dane z porównania pośredniego sugerują, że lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem istotnie poprawia długość życia w porównaniu z terapią opartą na bortezomibie.</p> <p>Najbardziej prawdopodobne oszacowanie efektywności-kosztowej terapii lenalidomidem z deksametazonem w populacji osób, u których nie można stosować talidomidu, wskazuje na opłacalność terapii uwzględniając zasoby NHS. Z tego powodu oraz z powodu istnienia niezaspokojonej potrzeby pacjentów, lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem może być rekomendowany dla pacjentów, u których nie można zastosować talidomidu.</p>	pozytywna warunkowa
<b>NCPE 2018</b> <b>(Irlandia)</b>	Leczenie dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, niekwalifikujących się do przeszczepienia	Lenalidomid jest zatwierdzony do stosowania po poufnych negocjacjach cenowych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.	pozytywna
<b>PHARMAC 2017/2018</b> <b>(Nowa Zelandia)</b>	Leczenie dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem	Komisja rekomendowała refundowanie lenalidomidu w leczeniu nowo zdiagnozowanych chorych na szpiczaka plazmocytozowego, którzy niekwalifikują się do przeszczepienia komórek macierzystych, pod	pozytywna warunkowa

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
	plazmocytowym, niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych	warunkiem osiągnięcia neutralności kosztowej w porównaniu ze schematami opartymi na bortezomibie, w szczególności cyklofosfamid + bortezomib + deksametazon oraz MPB w pierwszej linii.	
HAS 2017 (Francja)	Leczenie dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, niekwalifikujących się do przeszczepienia	<p>HAS rekomenduje umieszczenie lenalidomidu na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego w leczeniu szpiczka mnogiego, wcześniej nieleczzonego u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia, tylko w przypadku stosowania go w skojarzeniu z deksametazonem do wystąpienia progresji choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Biorąc pod uwagę wydłużenie o 4,3 miesiąca przeżycia bez progresji choroby i wpływ na przeżycie całkowite terapii Revlimidem z deksametazonem (Rd) w porównaniu z protokołem MPT (melfalan, prednizon, talidomid) Komisja uważa, że Revlimid stosowany z deksametazonem do progresji choroby dostarcza umiarkowanej korzyści w porównaniu z protokołem MPT. Revlimid stosowany w połączeniu z deksametazonem do progresji choroby, stanowi nową opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia. Ze względu na brak danych porównawczych jego miejsce w stosunku do bortezomibu nie jest znane. W tym kontekście i zgodnie z opinią francuskich ekspertów wybór zastosowania protokołu Rd lub protokołu MPV (melfalan, prednizon, bortezomib) można dokonać zgodnie z profilem tolerancji pacjentów.</p>	pozytywna
PBAC 2016 (Australia)	Leczenie dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, niekwalifikujących się do przeszczepienia	PBAC rekomenduje umieszczenie lenalidomidu, w skojarzeniu z deksametazonem, na liście leków refundowanych jako pierwszej linii leczenia chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, na podstawie akceptowalnej efektywności kosztowej w porównaniu ze stosowaniem leczenia skojarzonego talidomidem, melfalanem i prednizonem (lub prednizolonem) (schemat MPT).	pozytywna
AWMSG 2016 (Walia)	Leczenie dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, niekwalifikujących się do przeszczepienia	<p>Lenalidomid (Revlimid) jest rekomendowany jako opcja leczenia do ograniczonego stosowania w ramach NHS.</p> <p>Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu powinno być ograniczone do stosowania zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, czyli do leczenia dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do transplantacji i nie mogą być leczeni schematami zawierającymi talidomid.</p> <p>Rekomendacja ta ma zastosowanie tylko w okolicznościach, gdy stosowany jest zatwierdzony system dostępu pacjenta do terapii w Walii (WPAS, ang. Wales Patient Access Scheme) lub gdy cena lenalidomidu jest równoważna lub niższa niż cena w WPAS.</p>	pozytywna warunkowa
SMC 2015 (Szkocja)	Leczenie dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, niekwalifikujących się do przeszczepienia	<p>Lenalidomid (Revlimid) został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w ramach szkockiego NHS.</p> <p>SMC ogranicza stosowanie leku Revlimid do leczenia pacjentów niekwalifikujących się do terapii schematami opartymi na talidomidzie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z terapią melfalanem, prednizonem i talidomidem, istotnie poprawiło przeżycie bez progresji choroby wcześniej nieleczonych pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikowali się do przeszczepienia. Dane dotyczące przeżycia całkowitego są niedojrzałe, ale analiza pośrednia (interim analyses) sugeruje korzyści w zakresie przeżycia całkowitego w przypadku stosowania lenalidomidu z niską dawką deksametazonu w porównaniu z terapią melfalanem, prednizonem i talidomidem.</p>	pozytywna z ograniczeniem populacji
CADTH 2015 (Kanada)	Leczenie dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, niekwalifikujących się do przeszczepienia	<p>Komitet ekspertów pCORD rekomenduje refundację lenalidomidu (Revlimid) jako opcję terapii pierwszej linii dla pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Lenalidomid należy stosować w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z stanem sprawności ECOG &gt;2 do wystąpienia progresji choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie lenalidomidu z deksametazonem (Rd) wykazało korzyść kliniczną netto w porównaniu z terapią melfalanem,</p>	pozytywna warunkowa

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
		prednizonem i talidomidem (MPT). Zdaniem komisji może być również korzyść kliniczna netto ze stosowania Rd w porównaniu z terapią melfalanem, prednizonem i bortezomibem (MPB), istotnym komparatorem w Kanadzie. Jednakże istnieje niepewność dotycząca wielkości tej korzyści z powodu braku bezpośrednich dowodów dla porównania terapii Rd z MPB. Eksperti pCORD również wskazali, że Rd ma inny profil bezpieczeństwa niż MPB co umożliwia kontynuowanie terapii lekiem doustnym oraz że dostarcza dodatkowej opcji leczenia dla pacjentów. Jednakże eksperci pCORD uważają, że Rd nie może zostać uznany za lek kosztowo-efektywny w porównaniu z MPB z uwagi na wysoki koszt leku i niepewność dotyczącą wielkości korzyści klinicznej.	

Skróty: AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS – Haute Autorite de Sante; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicines Consortium, pCORD – Pan-Canada Oncology Drug Review, Rd – lenalidomide + deksametazon; MPT – melfalan + prednizon + talidomid; MPV/MPB – melfalan + prednizon + bortezomib

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę dnia 18.10.2019 r. Revlimid jest refundowany w 28 krajach europejskich, w tym w 7 (Chorwacja, Estonia, Grecja, Litwa, Portugalia, Słowacja, Węgry) o zbliżonym PKB do Polski.

Tabela 57. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA





	■	■	■	■
■	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
■	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
■	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
■	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
■	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
■	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
■	■	■	■	

Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2018 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 17.07.2019 r.). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 07.02.2020.r., znak PLR.4600.1713.2019.12.AP, PLR.4600.1716.2019.12.AP, PLR.4600.1715.2019.12.AP, PLR.4600.1723.2019.13.AP oraz PLR.4600.1714.2019.12.AP 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 2,5 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909991185626;
- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086696;
- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 10 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086702;
- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 15 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086764;
- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 25 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086771;

w skojarzeniu z deksametazonem w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10: C90.0)”. Populację wnioskowaną stanowią chorzy spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorośli ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujący się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

### Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M. Charakteryzuje się niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych.

W Polsce wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 1600 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) (zachorowalność 4,16/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1407 zgonów (umieralność 3,66/100 000).

Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Według Szczeklik 2018 mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby, dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-7 lat zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Szacuje się, że mediana przeżycia chorych, u których obecnie rozpoznaje się szpiczaka mnogiego, dzięki nowym lekom wyniesie 10 lat.

Wyróżnia się wiele klinicznych czynników rokowniczych m.in. uszkodzenie nerek czy też obecność niektórych anomalii cytogenetycznych szpiczaka. Badacze z Mayo Clinic zaproponowali podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytoowego na grupy ryzyka wysokiego, pośredniego i standardowego. Wśród czynników rokowniczych wysokiego ryzyka zaliczamy takie mutacje jak: del 17p, t(14;16) oraz t(14;20).

### Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne wskazują, iż u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytoowego niekwalifikujących się do transplantacji należy rozpocząć leczenie. W wytycznych nie odniesiono się do sposobu leczenia w zależności od stopnia prognostycznego.

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazon (Rd) został wymieniony jako jeden z preferowanych schematów stosowanych w I linii leczenia w większości odnalezionych wytycznych, a rekomendacje te oparto na dowodach wysokiej jakości. Amerykańskie wytyczne NCCN 2020, ASCO/CCO 2019 oraz NCI 2020 zaznaczają, iż w pierwszej kolejności u pacjentów w dobrym stanie klinicznym nie mających przeciwwskazań należy rozpocząć terapię trójlekową, a w przypadku gdy nie jest to możliwe, terapię dwulekową. Warto podkreślić, że wytyczne PGSh 2018/2019 oraz ESMO 2017 wskazują na istotną statystycznie poprawę w zakresie OS i PFS pacjentów stosujących terapię lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem (VRd) w porównaniu z pacjentami stosującymi terapię dwulekową Rd. Ponadto w wytycznych NCCN 2020 zaznaczono, iż VRd to jedyny schemat leczenia, który wykazał korzyści w zakresie przeżycia całkowitego.

Wśród innych niż Rd protokołów preferowanych w I linii leczenia znalazły się: VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid), VRd, Rd + daratumumab, VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VD (bortezomib, deksametazon).

### Skuteczność kliniczna

Z uwagi na brak badań klinicznych lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem we wnioskowanej populacji AKL wnioskodawca opierała się na wynikach badań w populacji szerszej, czyli uwzględniającej również pacjentów z obecnością mutacji del(17p), t(4;14), t(14;16) oraz ciężką niewydolnością nerek. Tam gdzie było to możliwe przedstawiono również oddzielne wyniki dla pacjentów z różnym poziomem klirensu kreatyniny oraz z lub bez powyższych mutacji.

Wnioskodawca w AKL przedstawił wyniki bezpośredniego porównania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) ze schematem leczenia opartym na talidomidzie, melfalanie i prednizonie (MPT), z randomizowanego badania klinicznego FIRST. Ponadto przedstawił wyniki dwustopniowego porównania pośredniego metodą Buchera schematu Rd z terapią schematem opartym na bortezomibie, melfalanie i prednizonie (VMP). Z uwagi na konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD, wnioskodawca w AKL przedstawił jedynie wyniki badania UPFRONT dotyczącego porównania VTD z VMP. Na podstawie wyników tego badania próbowano wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie schematu Rd względem VTD.

#### Analiza skuteczności

##### Rd vs MPT

Wyniki badania FIRST z najdłuższego okresu obserwacji (mediana 67 mies.) wskazały na istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych Rd w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT. Mediana OS wyniosła 59,1 mies. w grupie Rd i 49,1 mies. w grupie MPT (HR=0,78; 95%CI: 0,67; 0,92). Ponadto w podgrupach pacjentów: z klirensem kreatyniny w zakresie 50-80 ml/ min, z klirensem kreatyniny powyżej 80 ml/ min oraz bez mutacji t(4;14), t(14,16) lub del 17p leczeni Rd uzyskali IS lepsze wyniki przeżycia całkowitego w porównaniu z leczonymi MPT.

W zakresie oceny jakości życia zależnej od zdrowia stosowanie Rd w porównaniu z MPT związane było z istotnie mniejszym pogorszeniem wyniku domeny dotyczącej skutków ubocznych leczenia po 12 mies., ale nie po 18 mies. terapii. Nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie domen takich jak: zdrowie ogólne, funkcjonowanie fizyczne, zmęczenie, ból kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i objawy choroby kwestionariusza EORTC QLQ- MY20 oraz jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D po 18 mies. terapii.

W zakresie PFS wyniki dla mediany okresu obserwacji 67 mies. wskazały na istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby w grupie chorych leczonych Rd w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych MPT. Mediana PFS wyniosła 26,0 mies. w grupie Rd i 21,9 mies. w grupie MPT (HR=0,69; 95%CI: 0,59; 0,79).

##### Rd vs VMP

Wyniki porównania pośredniego wskazały na brak IS różnicy w zakresie przeżycia całkowitego między grupami pacjentów leczonych Rd i VMP (HR=0,70; 95%CI: 0,45; 1,06) oraz IS zmniejszenie ryzyka progresji choroby w grupie Rd w porównaniu z grupą VMP (HR=0,65, 95%CI: 0,44; 0,98). Nie przeprowadzono porównania Rd z VMP w zakresie jakości życia.

##### Rd vs VTD

Wyniki badania UPFRONT dla mediany okresu obserwacji 42,5 mies. wskazały na brak IS różnicy w zakresie przeżycia całkowitego (HR=1,09, 95%CI: 0,77; 1,54) oraz w zakresie przeżycia bez progresji choroby (HR=0,88; 95%CI: 0,65; 1,20) między schematami VTD i VMP. Ponadto w badaniu UPFRONT wykazano, że pacjenci leczeni schematem VMP mieli IS wyższą jakość życia niż pacjenci leczeni VTD m.in. w cyklu 13 terapii. Na podstawie badania UPFRONT wnioskodawca przyjął, że skuteczność Rd względem VTD jest taka sama jak Rd vs VMP.

#### Analiza bezpieczeństwa

Wyniki badania FIRST wskazały na brak IS różnic między Rd a MPT w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Ponadto wykazało IS mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 w grupie Rd w porównaniu z MPT (OR=0,73, 95%CI: 0,51; 1,04; RD=-0,04, 95%CI: -0,08; 0,005). Jednocześnie terapia Rd wiązała się z IS większym ryzykiem wystąpienia zaćmy (OR=11,86, 95%CI: 3,61; 38,91; RD=0,06, 95%CI: 0,04; 0,08) oraz zakrzepicy żył głębokich (OR=2,17; 95%CI: 1,13; 4,15; RD=0,03, 95%CI: 0,01; 0,05).

Wyniki porównania pośredniego Rd z VMP, wskazały iż w grupie leczonych schematem Rd IS częściej występowały zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR=4,83, 95%CI: 2,12; 11,04; RD=0,30, 95%CI: 0,17; 0,43)

W badaniu UPFRONT nie odnotowano różnic między grupą leczonych VTD a grupą leczonych VMP pod względem częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

#### Ocena jakości

W przypadku porównania Rd z VMP ocena skuteczności i bezpieczeństwa tych terapii w oparciu o wyniki dwustopniowego porównania pośredniego może nie dostarczać w pełni wiarygodnych danych, a wyniki takiego porównania są obciążone ograniczeniami porównania pośredniego.

Ponadto porównanie Rd z VTD jest porównaniem jakościowym a nie ilościowym. Wnioskodawca na podstawie badania UPFRONT, w którym porównano VTD z VMP próbuje wnioskować, że skuteczność Rd względem VTD jest taka sama jak Rd względem VMP. Biorąc pod uwagę, że porównanie Rd z VMP jest porównaniem pośrednim cechującym się licznymi ograniczeniami trudno uznać takie podejście za prowadzące do właściwych wniosków.

#### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych

Wnioskodawca do AKL włączył 8 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Analitycy Agencji ograniczyli przedstawienie wyników do przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji choroby oraz analizy bezpieczeństwa.

#### Wyniki skuteczności

##### Rd vs MPT

Pięć spośród 6 przeglądów systematycznych, w których porównano Rd z MPT wskazuje, iż schemat Rd obniża ryzyko zgonu w porównaniu do schematu MPT. Jeden przegląd nie wskazał różnicy IS pomiędzy schematami.

Pięć spośród 7 odnalezionych prac wtórnych wskazuje, że schemat Rd obniża ryzyko progresji choroby w stosunku do schematu MPT. Dwa przeglądy wskazują na wybrak różnicy między schematami.

##### Rd vs VMP

Dwa spośród 6 opracowań wtórnych wskazuje, iż schemat Rd obniża ryzyko zgonu w porównaniu ze schematem VMP. Pozostałe 4 opracowania nie wskazują na IS różnice pomiędzy schematami.

Trzy spośród 6 opracowań wtórnych wskazują, że schemat Rd obniża ryzyko progresji choroby w porównaniu ze schematem VMP. Jednocześnie 3 schematy nie wskazały IS różnicy między terapiami.

##### Rd vs VTD

Odnaleziony przegląd Sekine 2019 wskazuje na brak IS różnic pomiędzy schematami w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. Odnaleziony przegląd Liu 2017 porównujący VTD z Rd wskazuje na wyższe ryzyko zgonu w grupie VTD.

#### Wyniki bezpieczeństwa

##### Rd vs MPT

Publikacja Piechotta 2019 wskazuje, iż terapia Rd wykazuje IS lepsze bezpieczeństwo niż MPT w zakresie częstości występowania polineuropatii i neuropatii. Nie odnotowano różnic między schematami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia. Porównanie odwrotne (MPT vs Rd) wskazuje, na IS gorsze bezpieczeństwo Rd pod względem ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano IS różnicy między terapiami w zakresie zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

Publikacja Sekine 2019 wskazuje, że schemat Rd cechuje się mniejszym ryzykiem wystąpienia hematologicznych i neurologicznych zdarzeń niepożądanych niż schemat MPT oraz większym ryzykiem występowania infekcji.

##### Rd vs VMP

Badanie wtórne Piechotta 2019 wskazuje, iż schemat Rd cechuje się mniejszym ryzykiem wystąpienia polineuropatii niż schemat VMP oraz większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia. W zakresie występowania neuropatii nie wykazano IS różnicy między terapiami. Badanie

wtórnych Sekine 2019 wskazuje, że schemat Rd cechuje się mniejszym ryzykiem wystąpienia neurologicznych zdarzeń niepożądanych. W zakresie występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych i infekcji nie wykazano różnic między grupami.

Rd vs VTD

Publikacja Sekine 2019 wskazuje, że schemat Rd cechuje się mniejszym ryzykiem wystąpienia neurologicznych zdarzeń niepożądanych niż schemat VTD oraz większym ryzykiem wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano różnic w zakresie częstości występowania infekcji.

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

Wnioskodawca dokonał porównania opłacalności stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem względem VMP, MPT i VTD. Z uwagi na brak danych klinicznych dla wnioskowanej populacji w modelu wykorzystał dane dla populacji szerszej uwzględniającej również pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16).

Według oszacowań wnioskodawcy Rd jest terapią [redacted] ICUR dla porównania Rd z VMP wyniósł [redacted]

ICUR dla porównania Rd z MPT wyniósł [redacted]

). Natomiast

ICUR dla porównania Rd z VTD wyniósł [redacted]

Oszacowane ceny progowe [redacted]

. Natomiast

[redacted] W opinii analityków Agencji w analizowanej sytuacji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Analiza wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzona dla porównania Rd z VMP wskazała, że największy wpływ na oszacowane wyniki ma [redacted]

W ramach analizy probabilistycznej oszacowano, [redacted]

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości dla porównania z pozostałymi komparatorami.

Zdaniem analityków Agencji na ograniczoną wiarygodność wyników przeprowadzonych oszacowań, w zakresie porównania Rd z VMP i VTD, ma wpływ brak wyników bezpośredniego porównania skuteczności Rd z powyższymi schematami. Skuteczność Rd względem VMP przyjęto na podstawie wyników porównania pośredniego a skuteczność Rd względem VTD przyjęto taką samą jak dla porównania Rd z VMP, wskazując na zbliżone wyniki skuteczności tych schematów w badaniu UPFRONT.

Dodatkowo z raportu NICE dla wnioskowanej terapii opublikowanego 26 czerwca 2019 r. wynika, że przewaga Rd nad MPT i VMP pod względem wpływu na OS jest niższa niż ta przyjęta w przedłożonym modelu ekonomicznym. Uwzględnienie wartości HR dla OS z raportu NICE skutkowałoby [redacted]

[redacted] Ponadto oszacowania wnioskodawcy przeprowadzone w ramach analizy klinicznej wskazały na brak różnicy statystycznie istotnej między Rd i VMP w zakresie wpływu na OS co nie zostało wspomniane ani przetestowane w analizie ekonomicznej.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet wykazała [redacted] wydatków płatnika publicznego w wyniku objęcia refundacją wnioskowanego leku. Wyniki obliczeń wnioskodawcy wskazują, że wyniesie on [redacted] PLN w I roku i ok. [redacted] PLN w II roku refundacji w wariantcie [redacted]. W wariantcie [redacted] PLN w I i [redacted] PLN w II roku obowiązywania decyzji.

Z analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę wynika, że największy wpływ na oszacowania ma wielkość przyjętej populacji docelowej. W przypadku uwzględnienia maksymalnej wielkości populacji w I i II roku refundacji (tj. [redacted] pacjentów w I oraz [redacted] pacjentów w II roku zamiast odpowiednio [redacted] i [redacted]), koszty inkrementalne wyniosły [redacted] zł w I i [redacted] zł w II roku refundacji [redacted] oraz [redacted] zł w I i [redacted] zł w II roku refundacji [redacted].

Z uwagi na sposób szacowania populacji docelowej przez wnioskodawcę, bazujący na ekstrapolacji danych z KRN, wielkość populacji docelowej wydaje się niedoszacowana. Ponadto zarówno do oszacowania wielkości populacji pacjentów jak i do oszacowania podziału rynku wnioskodawca posłużył się odsetkami pozyskanymi

z odpowiedzi ankietowanych ekspertów. Nie jest możliwa weryfikacja przyjętych przez wnioskodawcę wartości z uwagi na brak opublikowanych danych. Z powodu niepewności w szacowaniu liczebności populacji docelowej oraz podziału rynku, w ocenie analityków Agencji bardziej prawdopodobny do zaistnienia wydaje się scenariusz określony przez wnioskodawcę jako maksymalny.

Należy również zaznaczyć, iż lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest stosowany do wystąpienia progresji choroby, natomiast przyjęte komparatory stosuje się przez określoną liczbę cykli (39% pacjentów z badania FIRST nadal przyjmowało Rd po 2 latach od rozpoczęcia terapii). Tym samym wydatki związane z podawaniem schematu Rd w pierwszej linii będą generowane przez dłuższy czas niż wydatki związane ze stosowaniem komparatorów, przez co przyjęty horyzont czasowy może być za krótki do oceny wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej na budżet NFZ.

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

W toku prac nad analizą weryfikacyjną otrzymano dwie opinie eksperckie, ale z uwagi na wskazany konflikt interesów nie mogły zostać użyte w prowadzonej ocenie.

W ocenie analityków Agencji w zapisach programu lekowego brakuje uściślenia konkretnej wartości klirensu kreatyniny odnoszącej się do ciężkiej niewydolności nerek.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych. Wśród odnalezionych rekomendacji wszystkie są pozytywne lub pozytywne warunkowe/pozytywne z ograniczeniem refundacji leku do wyszczególnionych grup pacjentów.

#### **Uwagi dodatkowe**

Nie dotyczy.



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA przedłożone wraz z wnioskiem w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji</b>		
<p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Zgodnie z informacjami zawartymi we wniosku cena zbytu netto produktu leczniczego Revlimid, kapsułki twarde 2,5 mg wynosi [redacted]. Cena zbytu netto w przedłożonych analizach wynosi [redacted] i jest niezgodna z wnioskowaną. Powyższa uwaga dotyczy analizy problemu decyzyjnego str. 75, analizy ekonomicznej str. 17 oraz analizy wpływu na budżet str. 15.</p>	<b>TAK</b>	Wnioskodawca dokonał modyfikacji wniosku o zmianę ceny produktu leczniczego Revlimid, kapsułki twarde 2,5 mg z [redacted]
<b>W ramach analizy klinicznej (AKL)</b>		
<p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3. pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W rozdziale 4.1.5. AKL wnioskodawcy podano, że do badania wtórnego Liu 2017 włączono m.in. badanie Mateos 2010 odnoszące się do porównania VMP vs VTD, tymczasem pod tym akronimem w AKL widnieje jedna z publikacji z badania VISTA porównującego MP vs VMP. W publikacji Liu 2017 wymieniono badanie o podobnym akronimie Mateos 2010/Mateos 2014 (niespójność nazewnictwa w publikacji Liu 2017) porównujące VMP vs VTD. Uprzejmie proszę o weryfikację tej kwestii oraz jeśli to zasadne włączenie badania GEM05 (opublikowanego m.in.: w Mateos 2014) do AKL lub opisanie powodu jej wykluczenia.</p>	<b>TAK</b>	Przedstawiono wyjaśnienie.
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie bezpieczeństwa pominięto wyniki jednego parametru pochodzącego z publikacji Benboubker 2014 – astenii. Z kolei w analizie bezpieczeństwa zawarto wyniki, których analitycy Agencji nie odnaleźli w żadnej z publikacji (gorączka neutropeniczna stopnia 3-4 w tabeli 75, zakrzepica żył głębokich stopnia 3-4 w tabeli 76, biegunka stopnia 3-4 w tabeli 78). Uprzejmie proszę o weryfikację analizy pod kątem zgodności przedstawionych wyników z publikacjami i dokładne wskazanie źródeł dla poszczególnych wyników.</p>	<b>TAK</b>	Przedstawiono wyjaśnienie.
<b>W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (AWB)</b>		
<p>1. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 i ust. 6 oraz w § 6 ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) (§ 5 ust. 5 Rozporządzenia oraz § 6 ust. 4 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> [redacted]</p>	<b>TAK</b>	[redacted]

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach analizy ekonomicznej (AE)</b>		
<p>1. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania interwencji wnioskowanej oraz dwóch z trzech refundowanych komparatorów tj. MPT i VTD.</p>	<b>TAK</b>	Uzupełniono
<p>2. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Sposób prezentacji danych w analizie ekonomicznej nie umożliwia weryfikacji założeń przyjętych na podstawie wyników ankiety wśród ekspertów. Uprzejmie proszę o przekazanie wyników ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów oraz wskazanie wartości uzyskanych z ankiet, które zostały wykorzystane w ramach analizy.</p> <p>Dodatkowo z uwagi na znaczne różnice między oszacowaniami modelu dla parametrów OS i PFS na terapii Rd a wynikami badania FIRST (co można zaobserwować analizując wartości median), dostępność wyników z dłuższego okresu obserwacji badania FIRST niż uwzględnione w modelu oraz dostępność wyników porównania pośredniego Rd vs VMP przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej proszę o przeprowadzenie oszacowań z uwzględnieniem wyników własnych analiz dla najdłuższych okresów obserwacji zamiast wyników zaimplementowanych w pierwotnym modelu.</p> <p>Ponadto niejasne jest uwzględnienie w modelu wyłącznie dawek lenalidomidu 25 mg, 15 mg i 10 mg, biorąc pod uwagę iż wnioskowane jest objęcie refundacją również dawek 5 mg i 2,5 mg. Proszę o przeprowadzenie kalkulacji, które szacowałyby wpływ objęcia refundacją również dawki 5 mg i 2,5 mg.</p> <p>Dodatkowo zgodnie z ChPL Revlimid u pacjentów powyżej 75 r.ż. dawka początkowa powinna wynosić 20 mg/dobę, co nie zostało uwzględnione w modelu. Zgodnie z badaniem FIRST odsetek pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim powyżej 75 r.ż. którzy mogli by skorzystać z leczenia lenalidomidem może wynosić ok. 35%, tymczasem w modelu uwzględniono, iż początkowa dawka wynosi 10 mg u 23% pacjentów i 15 mg u 8% pacjentów. Proszę o przeprowadzenie kalkulacji uwzględniających stosowanie dawki 20 mg przez część pacjentów. Pragnę również zaznaczyć, iż wskazanie w analizie ekonomicznej, że w przypadku gdy pacjent będzie wymagał stosowania dawki 20 mg będzie przyjmować kapsułkę zawierającą 15 mg lenalidomidu oraz dodatkowo kapsułkę zawierającą 5 mg leku, [redacted]</p> <p>i nie może być wzięte pod uwagę na etapie procedowania wniosku przez Agencję.</p> <p>Nieuzasadnione jest ponadto uwzględnienie w ramach analizy parametru względnej intensywności dawki wybiórczo, tj. wyłącznie dla dwóch schematów leczenia (w tym terapii wnioskowanej). W przypadku braku wiarygodnych danych o wartości parametru RDI dla pozostałych schematów leczenia proszę nie uwzględniać tego parametru w ramach analizy podstawowej, a uwzględnić go jedynie w analizie wrażliwości (gdzie należałoby jednakowoż uwzględnić go dla wszystkich analizowanych technologii, z podaniem ograniczeń przyjętych założeń). Z uwagi na powyższe proszę również o nieuwzględnianie tego parametru w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.</p>	?	<p>Wnioskodawca przygotował dokument, w którym odniósł się do uwag Agencji. Nie wszystkie uwagi zaimplementowano w modelu ekonomicznym (np.: dotyczące skuteczności analizowanych schematów leczenia). Ponadto wnioskodawca zmodyfikował treść [redacted]</p>
<p>3. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych</p>	<b>TAK</b>	Wnioskodawca przedłożył dokument umożliwiający weryfikację przeprowadzonych oszacowań.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Na podstawie danych przedstawionych w analizie ekonomicznej nie ma możliwości weryfikacji sposobu szacowania kosztów stosowania 1 mg leków, kosztów podania leków, kosztów monitorowania leczenia stosownego w ramach I oraz II i kolejnych linii, kosztów leczenia działań niepożądanych, a także kosztów profilaktyki przeciwzakrzepowej i przeciw wirusowi Herpes. Uprzejmie proszę o przygotowanie dokumentu w postaci skoroszytu excel umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji prowadzących do otrzymania przyjętych wartości kosztów.</p>		
<p>4. Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w § 5 ust. 9 pkt 1 oraz nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 2 i 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono deterministycznej analizy wrażliwości oraz probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania Rd z MPT i VTD. Ponadto przyjęto arbitralnie zakresy zmienności kilku parametrów, w tym kosztów na podstawie opinii ekspertów (zdarzenia niepożądane, monitorowanie, profilaktyka). Należy przeprowadzić analizę wrażliwości również dla porównania Rd z MPT i VTD oraz przyjąć inne zakresy zmienności opierając je na dostępnych danych bądź uzasadnić zakresy zmienności przyjęte arbitralnie.</p> <p>Ponadto odnaleziono liczne nieścisłości między analizą ekonomiczną (wersja word) a modelem, w tym m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wynik ICUR dla porównania wnioskowanej technologii z MPT wskazany w analizie na str. 7 i 97 wynosi [redacted], podczas gdy w tabelach i w modelu widnieje wartość [redacted];</li> <li>odsetek osób, którzy po terapii Rd w I linii oraz VMP w II linii nie będą otrzymywali aktywnego leczenia w III linii wynosi [redacted] na rycinie 10 a [redacted] w modelu,</li> <li>użyteczność stanu progresji w tabeli 31 wynosi 0,802 podczas gdy w modelu użyteczności nie osiągają takich wartości,</li> <li>średnia względna intensywność dawki (RDI) dla terapii innych niż Rd wynosi 100% w tabeli 25 podczas gdy w modelu RDI uwzględniona jest również dla schematu MPT.</li> </ul> <p>Z uwagi na powyższe proszę o sprawdzenie spójności dokumentu word oraz wartości użytych w modelu.</p> <p>Ponadto z uwagi na fakt, że wyniki oszacowań przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej zostały wykorzystane w ramach analizy wpływu na budżet, niezgodności analizy ekonomicznej mają zastosowanie również do analizy wpływu na budżet.</p>	<p>NIE</p>	<p>Nie przeprowadzono deterministycznej analizy wrażliwości oraz probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania Rd z MPT i VTD. Nieśpójności wersji elektronicznych z dokumentem tekstowym poprawiono.</p>
<b>W ramach analizy wpływu na budżet (AWB)</b>		
<p>1. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). Ze względu na powyższe niespełnione są również pozostałe zapisy § 6 ust. 1 Rozporządzenia dotyczące oszacowań wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Celem oszacowania populacji docelowej korzystano z danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za lata 1999-2016. Obecnie na stronach KRN dostępne są dane za rok 2017. W związku z powyższym proszę o uwzględnienie najnowszych danych w oszacowaniach populacji docelowej. Jednocześnie proszę o skorygowanie względem tych danych prognozowanej liczby chorych w kolejnych latach.</p> <p>Ponadto w modelu analizy wpływu na budżet w zakładce „dane od ekspertów” w wierszu „Liczba nowych przypadków szpiczaka mnogiego (KRN)” zaimplementowano liczbę 1600 pacjentów, co nie jest zgodne z danymi KRN. Ponadto zgodnie z AWB założono konserwatywnie [redacted] pacjentów kwalifikujących się do leczenia, przy czym w modelu liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia została przyjęta na poziomie [redacted] osób jedynie dla opinii ekspertów, którzy wskazali, iż odsetek chorych</p>	<p>TAK</p>	<p>Wnioskodawca uwzględnił najnowsze dostępne dane KRN. Ponadto uwzględniono również wielkość populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia na poziomie [redacted] pacjentów rocznie.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>niekwalifikujących się do aktywnego leczenia wynosi [redacted]. Proszę o przyjęcie powyższego założenia dla wszystkich ekspertów, niezależnie od wskazanej w opinii wielkości odsetka nowozdiagnozowanych pacjentów niekwalifikujących się do terapii. Na uwagę zasługuje również fakt, iż w zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczących rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskrazji plazmocytozy na rok 2018/2019 zawarto, że analiza danych NFZ z 2016 roku wskazuje na ponad 2000 noworozpoznanych chorych na szpiczaka, wśród których u 1600 rozpoczęto leczenie, co potwierdza słuszność przyjęcia liczebności populacji chorych kwalifikujących się do aktywnego leczenia na poziomie nie niższym niż 1600 pacjentów rocznie.</p>		
<p>2. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wartość oszacowań aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wskazana w analizie wpływu na budżet (dokument word) jest niezgodna z wartością przedstawioną w modelu. Proszę o przedstawienie spójnych wartości. Ponadto z uwagi na czas procedowania złożonego wniosku tj. rok 2020, proszę o przeprowadzenie oszacowań dla bieżącego roku.</p>	TAK	Wnioskodawca uwzględnił uwagi.
<p>3. Analiza wpływu na budżet nie zawiera tabelarycznego zestawienia wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono tabelaryczne zestawienie opisu założeń, na podstawie których dokonano oszacowań wariantów analizy wrażliwości. Brak jest tabelarycznego zestawienia wartości przyjętych założeń, które były testowane w ramach analizy wrażliwości. Proszę mieć na uwadze, że analiza wpływu na budżet jest analizą opartą na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej, dlatego powyższa uwaga dotyczy również analizy ekonomicznej.</p> <p>Ponadto w analizie wrażliwości AWB należy zaprezentować wariant z przyjęciem takich wartości z zakresów zmienności danych wejściowych, aby oszacować odpowiednio minimalną oraz maksymalną inkrementalną zmianę wydatków. Powyższe warianty powinny uwzględniać jednocześnie skrajne oszacowania wielkości populacji jak i skrajne wartości pozostałych parametrów, które wpłyną na wygenerowanie najmniejszych lub największych wydatków inkrementalnych.</p>	?	Wnioskodawca przedłożył tabelaryczne zestawienie opisu przyjętych założeń. Nie przeprowadzono analizy wrażliwości z uwzględnieniem maksymalnej wielkości populacji oraz skrajnych wartości pozostałych parametrów. Jednak model wnioskodawcy umożliwia przeprowadzenie oszacowań z uwzględnieniem powyższych założeń.
<p>4. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia, nie są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy wpływu na budżet przeprowadzono oszacowania przy założeniu, że produkt leczniczy Revlimid zostanie objęty refundacją od stycznia 2020 r. Jednakże biorąc pod uwagę czas trwania procesów refundacyjnych dla produktów leczniczych oraz datę złożenia wniosku należałoby założyć, iż lek Revlimid, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zostanie objęty finansowaniem nie wcześniej niż po roku od złożenia wniosku. Proszę o przeprowadzenie oszacowań przy uwzględnieniu horyzontu czasowego obejmującego okres od stycznia 2021 r.</p>	TAK	Wnioskodawca uwzględnił uwagi.
<b>W ramach analizy wskazania źródeł danych</b>		
<p>1. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 7. ust. 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Jak wskazano w piśmie powyżej nie zostały przedstawione wyniki przeprowadzonych ankiet wśród ekspertów. Ponadto nie udostępniono innych źródeł założeń przyjętych w analizie ekonomicznej m.in.: dla przyjętej skuteczności klinicznej ocenianej interwencji oraz komparatorów. Proszę o przekazanie opisu założeń oraz wyników wykorzystanej na potrzeby tworzenia modelu metaanalizy sieciowej, raportu z badania klinicznego oraz</p>	?	Wnioskodawca przedłożył część wskazanych źródeł.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>źródeł zdefiniowanych w modelu jako Data on file.</p> <p>Dodatkowo, zarówno w analizie ekonomicznej jak i analizie wpływu na budżet pojawiają się nieścisłości w zakresie ilości ankietowanych ekspertów. W modelu analizy wpływu na budżet zestawiono odpowiedzi 9 ekspertów, natomiast w AWB na str. 49 jak również w analizie ekonomicznej str. 6 podano, iż przeprowadzono ankietę w grupie 7 ekspertów. Proszę o wyjaśnienie powyższych rozbieżności. Jednocześnie z uwagi na fakt, iż większość założeń opiera się na opiniach ankietowanych ekspertów, proszę o udostępnienie wypełnionych ankiet przez ekspertów, wraz z danymi osobowymi osób ankietowanych.</p>		

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Ocenę zgodności analiz względem wytycznych HTA przeprowadzono w ramach komentarzy analitycznych w treści AWA.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- AWMSG 2016** All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Lenalidomide (Revlimid®) 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg. Reference number: 2614. June 2016.
- Bahlis 2017** Bahlis NJ, Corso A, Mugge LO, Shen ZX, Desjardins P, Stoppa AM, Decaux O, de Revel T, Granell M, Marit G, Nahi H, Demuyneck H, Huang SY, Basu S, Guthrie TH, Ervin-Haynes A, Marek J, Chen G, Facon T. Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. *Leukemia*. 2017 Apr 28. doi: 10.1038/leu.2017.111. [
- Belch 2019a** Belch A., Bahlis N.J., White D., Cheung M., Chen C., Shust k C., Song K., Tosikyan A., Dispenzieri A., Anderson K.C., Kotey S., Brown D., Robinson S., Srinivasan S., Facon T. Phase 3 FIRST Trial in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Subgroup Analysis of Patients From Canada and the United States. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2019 19:10 Supplement (e225-).
- Benboubker 2014** Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Galdes C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, de la Rubia J, Qiu L, White DJ, Binder D, Anderson K, Femand JP, Moreau P, Attal M, Knight R, Chen G, Van Oostendorp J, Jacques C, Ervin-Haynes A, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T; FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):906-17.
- Bloomenstein 2019** Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P, Zweegman S. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis. *Haematologica*. 2019 May;104(5):1026-1035.
- Cao 2019** Cao Y, Wan N, Liang Z, Xie J, Wang S, Lin T, Zhang T, Jiang J. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Aug;19(8):e478-e488.
- Delforge 2011** Delforge M, Terpos E, Richardson PG, Shpilberg O, Khuageva NK, Schlag R, Dimopoulos MA, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Samoilova OS, Mateos MV, Magen-Nativ H, Goldschmidt H, Esseltine DL, Ricci DS, Liu K, Deraedt W, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. Fewer bone disease events, improvement in bone remodeling, and evidence of bone healing with bortezomib plus melphalan-prednisone vs. melphalan-prednisone in the phase III VISTA trial in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2011 May;86(5):372-84.
- Delforge 2012** Delforge M, Dhawan R, Robinson D Jr, Meunier J, Regnault A, Esseltine DL, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG, San Miguel JF. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial. *Eur J Haematol*. 2012 Jul;89(1):16-27.
- Delforge 2015** Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC, Arnulf B, Canepa L, Fragasso A, Leyvraz S, Langer C, Ezaydi Y, Vogl DT, Giraldo-Castellano P, Yoon SS, Zarnitsky C, Escoffre-Barbe M, Lemieux B, Song K, Bahlis NJ, Guo S, Monzini MS, Ervin-Haynes A, Houck V, Facon T. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica*. 2015 Jun;100(6):826-33.
- Dimopoulos 2009** Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, Kastiris E, Kropff M, Petrucci MT, Delforge M, Alexeeva J, Schots R, Masszi T, Mateos MV, Deraedt W, Liu K, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6086-93.
- Dimopoulos 2011** Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Palumbo A, Wu KL, Esseltine DL, Liu K, Deraedt W, Cakana A, Van De Velde H, San Miguel JF. Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study. *Eur J Haematol*. 2011 Jan;86(1):23-31.
- Dimopoulos 2016** Dimopoulos MA, Cheung MC, Roussel M, Liu T, Gamberi B, Kolb B, Derigs HG, Eom H, Belhadj K, Lenain P, Van der Jagt R, Rigaudeau S, Dib M, Hall R, Jardel H, Jaccard A, Tos kyan A, Karlin L, Bensinger W, Schots R, Leupin N, Chen G, Marek J, Ervin-Haynes A, Facon T. Impact of renal impairment on outcomes with lenalidomide and dexamethasone treatment in the FIRST trial, a randomized, open-label phase 3 trial in transplant-ineligible patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2016 Mar;101(3):363-70.
- Facon 2007** Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillerme G, Chaletex C, D b M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H; Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007 Oct 6;370(9594):1209-18.
- Facon 2019** Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis NJ, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh JD, Galdes C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, De La Rubia J, White D, Binder D, Lu J, Anderson KC, Moreau P, Attal M, Perrot A, Arnulf B, Qiu L, Roussel M, Boyle E, Manier S, Mohty M, Avet-Loiseau H, Leleu X, Ervin-Haynes A, Chen G, Houck V, Benboubker L, Hulin C. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018 Jan 18;131(3):301-310.
- Gil-Sierra 2020** Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Fenix-Caballero S, Alegre-Del Rey EJ. Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. *Eur J Haematol*. 2020 Mar 7.

- Harousseau 2010** Harousseau JL, Palumbo A, Richardson PG, Schlag R, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Kentos A, Cavo M, Golenkov A, Komarnicki M, Mateos MV, Esseltine DL, Cakana A, Liu K, Deraedt W, van de Velde H, San Miguel JF. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3743-50.
- Hulin 2009** Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, D b M, Guillerme G, Salles B, Eschard JP, Lenain P, Casassus P, Azaïs I, Decaux O, Garderet L, Mathiot C, Fontan J, Lafon I, Virion JM, Moreau P. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3664-70.
- Hulin 2016** Hulin C, Belch A, Shust k C, Petrucci MT, Dührsen U, Lu J, Song K, Rodon P, Pégourié B, Garderet L, Hunter H, Azais I, Eek R, Gisslinger H, Macro M, Dakhil S, Goncalves C, LeBlanc R, Romeril K, Royer B, Doyen C, Leleu X, Offner F, Leupin N, Houck V, Chen G, Ervin-Haynes A, Dimopoulos MA1, Facon T. Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 20. pii: JCO667295.
- Liu 2016** Liu X, Chen J, He YA, Meng X, Li K, He CK, Liu S. Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther*. 2016 Dec 22;10:121-128
- Lu 2017** Lu J, Lee JH, Huang SY, Qiu L, Lee JJ, Liu T, Yoon SS, Kim K, Shen ZX, Eom HS, Chen WM, Min CK, Kim HJ, Lee JO, Kwak JY, Yiu W, Chen G, Ervin-Haynes A, Hulin C, Facon T. Continuous treatment with lenalidomide and low-dose dexamethasone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma in Asia: subanalysis of the FIRST trial. *Br J Haematol*. 2017 Mar;176(5):743-749.
- Manier 2019** Manier S., Dimopoulos M.A., Hulin C., Leleu X., Delforge M., Weisel K.C., Jiang R., Srinivasan S., Costa B., Robinson S., Facon T. Characterization of relapse and second-line therapy in lenalidomide-refractory, transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: A subanalysis of the phase 3 first trial. *Blood* 2019 134 Supplement 1.
- Mateos 2010** Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2259-66.
- Mateos 2015** Mateos MV, Richardson PG, Dimopoulos MA, Palumbo A, Anderson KC, Shi H, Elliott J, Dow E, van de Velde H, Niculescu L, San Miguel JF. Effect of cumulative bortezomib dose on survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib-melphalan-prednisone in the phase III VISTA study. *Am J Hematol*. 2015 Apr;90(4):314-9.
- Mateos 2016** Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Teruel AI4, Bengoechea E, Palomera L, de Arriba F, Esseltine DL, Cakana A, Pei L, van de Velde H, Miguel JS. Outcomes with two different schedules of bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) for previously untreated multiple myeloma: matched pair analysis using long-term follow-up data from the phase 3 VISTA and PETHEMA/GEM05 trials. *Ann Hematol*. 2016 Dec;95(12):2033-2041.
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Lenalidomide for previously untreated multiple myeloma [ID474]. Committee Papers. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta587/evidence/committee-papers-pdf-6836182237> [data dostępu 02.07.2020 r.]
- Niesvizky 2010a** Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2010) Patient-reported quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with bortezomib-based regimens: results from the phase 3B upfront study. *Blood*.
- Niesvizky 2010b** Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2010). "Phase 3b UPFRONT study: Safety and efficacy of weekly bortezomib maintenance therapy after bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients." *Blood* 116(21).
- Niesvizky 2010c** Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2010). "Patient-reported quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with bortezomib-based regimens: Results from the phase 3B upfront study." *Blood* 116(21).
- Niesvizky 2010d** Niesvizky, R., J. Reeves, et al. (2010). "Phase 3B upfront study: Interim results from a community-based prospective randomized trial evaluating three bortezomib-based regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients." *Haematologica* 95((Niesvizky R.) Weill Medical College of Cornell University, New York Presbyterian Hospital, New York, United States): 144.
- Niesvizky 2010e** Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2010) Phase 3b UPFRONT study: safety and efficacy of weekly bortezomib maintenance therapy after bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma
- Niesvizky 2011a** Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2011). "Efficacy and safety of three bortezomib-based combinations in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients: Results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT study." *Blood* 118(21).
- Niesvizky 2011b** Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2011) Patient-reported quality of life (QoL) in elderly, newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients receiving bortezomib-based combinations: results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT Study. *Blood*
- Niesvizky 2011c** Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2011). "Impact of baseline characteristics on efficacy and safety after bortezomib-based induction and maintenance in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients ineligible for transplant in the phase IIIb UPFRONT study." *Journal of Clinical Oncology* 29(15).



- Niesvizky 2011d** Niesvizky, R., I. Flinn, et al. (2011). "Efficacy and safety of three bortezomib-based induction regimens followed by weekly bortezomib maintenance therapy in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients (PTS) ineligible for transplant: Results of the phase 3B upfront study." *Haematologica* 96((Niesvizky R.) Center of Excellence for Lymphoma and Myeloma, Weill Medical College of Cornell University, New York Presbyterian Hospital, New York, United States): S98.
- Niesvizky 2011e** Niesvizky, R., I. Flinn, et al. (2011) Patient-reported quality of life (QOL) in previously untreated, elderly multiple myeloma (MM) patients treated with bortezomib-based regimens: results from the phase 3B upfront study. *Haematologica*. 123-124
- Niesvizky 2011f** Niesvizky, R., I. W. Flinn, et al. (2011). "Patient-reported quality of life (QoL) in elderly, newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients receiving bortezomib-based combinations: Results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT Study." *Blood* 118(21).
- Niesvizky 2013** Niesvizky, R., I. Flinn, et al. (2013). "Efficacy and safety of three bortezomib-based induction and maintenance regimens in previously untreated, transplant-ineligible Multiple Myeloma (MM) Patients (Pts): Final results from the randomized, phase 3b, US community-based UPFRONT study (NCT00507416)." *Blood* 122(21).
- Niesvizky 2015** Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, Essell J, Gaffar Y, Warr T, Neuwirth R, Zhu Y, Elliott J, Esseltine DL, Nculescu L, Reeves J. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20;33(33):3921-9.
- pCODR 2015** pCODR Final Clinical Guidance Report - Lenalidomide (Revlimid) for Multiple Myeloma, 2015. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_lenalidomide\\_revlimid\\_nd-mm\\_fn\\_cgr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_lenalidomide_revlimid_nd-mm_fn_cgr.pdf) [data dostępu 02.07.2020 r.]
- Piechotta 2019** Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt LJ, Ocheni S, Theurich S, Kuhr K, Scheckel B, Adams A, Skoetz N. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 25;2019(11).
- Ramasamy 2019** Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D'Souza VK, Weisel K. Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2019 Nov 11:1-12.
- Richardson 2011** Richardson P, Schlag R, Khuageva N, Dimopoulos M, Shpilberg O, Kropff M, Vekemans MC, Petrucci MT, Rossiev V, Hou J, Robak T, Mateos MV, Anderson K, Esseltine DL, Cakana A, Liu K, Deraedt W, van de Velde H, San Miguel JF. Characterization of haematological parameters with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in newly diagnosed myeloma, with evaluation of long-term outcomes and risk of thromboembolic events with use of erythropoiesis-stimulating agents: analysis of the VISTA trial. *Br J Haematol*. 2011 Apr;153(2):212-21.
- Sacchi 2011** Sacchi S, Marcheselli R, Lazzaro A, Morabito F, Fragasso A, Di Renzo N, Balleari E, Neri S, Quarta G, Ferrara R, Vigliotti ML, Polimeno G, Musto P, Consoli U, Zoboli A, Buda G, Pastorini A, Masini L. A randomized trial with melphalan and prednisone versus melphalan and prednisone plus thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2011 Oct;52(10):1942-8.
- San Miguel 2008** San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):906-17.
- San Miguel 2013** San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Delforge M, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Deraedt W, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):448-55.
- Sekine 2019** Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Pithan CDF, Sosnoski M, Morais VD, Falcetta FS, Ribeiro MR, Salazar AP, Ribeiro RA. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Nov;143:102-116.
- Spicka 2011** Spicka I, Mateos MV, Redman K, Dimopoulos MA, Richardson PG. An overview of the VISTA trial: newly diagnosed, untreated patients with multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation. *Immunotherapy*. 2011 Sep;3(9):1033-40.
- Weisel 2017** Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, Lahuerta JJ, Martin A, Travers K, Druyts E, Toor K, Abildgaard N, Lu J, Van Droogenbroeck J, Gerales C, Petrini M, Voillat L, Voog E, Facon T. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2017 Jan;58(1):153-161.

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO/CCO 2019** M khael J, Ismaila N, Cheung M, C, et al., Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline, *Journal of Clinical Oncology*, v. 37, issue 14, 2019.
- AWMSG 2016** All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). lenalidomide (Revlimid®).  
Źródło: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2614> [data dostępu 29.05.2020 r.]
- CADTH 2015** CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Revlimid for Newly Diagnosed MM.  
Źródło: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_lenalidomide\\_revlimid\\_nd-mm\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_lenalidomide_revlimid_nd-mm_fn_rec.pdf) [data dostępu 29.05.2020 r.]

<b>ESMO 2017</b>	Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al, Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology v. 28 (Supplement 4), 2017.
<b>HAS 2019</b>	Haute Autorité de Santé (HAS). Źródło: <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15763_REVLMID_PIC_EI_myelome_multiple_Avis2_CT15763.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15763_REVLMID_PIC_EI_myelome_multiple_Avis2_CT15763.pdf</a> [data dostępu 29.05.2020 r.]
<b>IHIT</b>	Rekomendacje IHIT, szpiczak plazmocytowy, <a href="http://bip.ihit.waw.pl/szpiczak-plazmocytowy.html">http://bip.ihit.waw.pl/szpiczak-plazmocytowy.html</a> [data dostępu 1.06.2020 r.]
<b>MSAG 2017</b>	Augustson B, Kalf A, Szabo F, et al, Clinical Practice Guideline, Multiple Myeloma, Hang Quach and H Miles Prince on behalf of MSAG, v. 4. march 2017.
<b>NCCN 2020</b>	Multiple Myeloma, NCCN guidelines version 4.2020. National Comprehensive Cancer Network 2020
<b>NCI 2019</b>	Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®)—Health Professional Version, <a href="https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq</a> [data dostępu 1.06.2020 r.]
<b>NCPE 2018</b>	National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Lenalidomide (Revlimid®). Źródło: <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/lenalidomide-revlimid/">http://www.ncpe.ie/drugs/lenalidomide-revlimid/</a> [data dostępu 29.05.2020 r.]
<b>NICE 2016</b>	Myeloma: diagnosis and management, NICE guideline Published: 10 February 2016 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng35">https://www.nice.org.uk/guidance/ng35</a> [data dostępu: 1.06.2020 r.]
<b>NICE 2019</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Lenalidomide plus dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA587] Published date: 26 June 2019. Źródło: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta587/chapter/1-Recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/ta587/chapter/1-Recommendations</a> [data dostępu 29.05.2020 r.]
<b>PGSz 2018/2019</b>	GiannopoulosK, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L i in. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2018/2019, grudzień 2018. PHARMAC. PTAC meeting held on 10 & 11August 2017. Źródło: <a href="https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2017-08.pdf">https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2017-08.pdf</a> [data dostępu 29.05.2020 r.]
<b>PHARMAC 2017/2018</b>	PHARMAC. ancer Treatments Subcommittee of PTAC (CaTSoP) meetingheld at PHARMAC on 13 April 2018 Źródło: <a href="https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-cancer-treatment-subcommittee-minutes-2018-04.pdf">https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-cancer-treatment-subcommittee-minutes-2018-04.pdf</a> [data dostępu 29.05.2020 r.]
<b>PBAC 2016</b>	PBAC. Public Summary Document – March 2016 PBAC Meeting. Lenalidomide. Źródło: <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/lenalidomide-psd-march-2016.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/lenalidomide-psd-march-2016.pdf</a> [data dostępu 29.05.2020 r.]
<b>SMC 2015</b>	Scottish Medicines Consortium. Lenalidomid (Revlimid). SMC No. (1096/15). Źródło: <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1907/lenalidomide_revlimid_final_nov_2015_amended_271115_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1907/lenalidomide_revlimid_final_nov_2015_amended_271115_for_website.pdf</a> [data dostępu 29.05.2020 r.]

#### Pozostałe publikacje

<b>Dytfeld 2019</b>	Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Departament Analiz i Innowacji, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Warszawa grudzień 2019. <a href="https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytowy.pdf">https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytowy.pdf</a> [data dostępu 30.06.2020 r.]
<b>Komunikat DGL</b>	Informacja o wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN (GTIN) lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN (GTIN) od stycznia do grudnia 2019 r. Źródło: <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7658.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7658.html</a> [data dostępu: 09.06.2020 r.]
<b>Kumiega 2010</b>	Kumiega B, Pluta A, Sawka D, Powikłania nerkowe w szpiczaku mnogim– zasady postępowania. Onkologia i Radioterapia 3 (13) 2010.
<b>Fu 2019</b>	Fu S, Wu CF, Wang M, Lairson DR. Cost Effectiveness of Transplant, Conventional Chemotherapy, and Novel Agents in Multiple Myeloma: A Systematic Review. Pharmacoeconomics. 2019 Aug 7. doi: 10.1007/s40273-019-00828-y. [Epub ahead of print]
<b>Usmani 2016</b>	Usmani SZ, Cavenagh JD, Belch AR, et al. T. Cost-effectiveness of lenalidomide plus dexamethasone vs. bortezomib plus melphalan and prednisone in transplant-ineligible U.S. patients with newly-diagnosed multiple myeloma. J Med Econ. 2016;19(3):243-58.
<b>PTOK 2013</b>	Jamroziak K, Nowotwory z komórek plazmatycznych, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
<b>OT.4331.41.2019</b>	Wniosek o objęcie refundacją ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)” Analiza weryfikacyjna, październik 2019 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/AWA/166_awa_ot.4331.41.2019_kyprolis_bip.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/AWA/166_awa_ot.4331.41.2019_kyprolis_bip.pdf</a> [data dotsepę 26.05.2020 r.]

<b>Rekomendacja Prezesa 136/2013</b>	Rekomendacja nr 136/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696; Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702; Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086764; Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771; <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/REK/RP_136_2013_revlimid.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/REK/RP_136_2013_revlimid.pdf</a> (data dostępu 25.05.2020 r.)
<b>Sekine 2019</b>	Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, et al. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Nov;143:102-116.
<b>Stanowisko RP 209/2013</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 209/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie oceny leku Revlimid, EAN 5909990086696. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/SRP/U_30_481_131014_stanowisko_209_Revlimid_5909990086696_5mg_bazowe.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/SRP/U_30_481_131014_stanowisko_209_Revlimid_5909990086696_5mg_bazowe.pdf</a> (data dostępu 25.05.2020 r.)
<b>Stanowisko RP 210/2013</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 210/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie oceny leku Revlimid, EAN 5909990086702. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/SRP/U_30_481_131014_stanowisko_210_Revlimid_5909990086702_10_mg.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/SRP/U_30_481_131014_stanowisko_210_Revlimid_5909990086702_10_mg.pdf</a> (data dostępu 25.05.2020 r.)
<b>Stanowisko RP 211/2013</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 211/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie oceny leku Revlimid, EAN 5909990086764 <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/SRP/U_30_481_131014_stanowisko_211_Revlimid_5909990086764_15_mg.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/SRP/U_30_481_131014_stanowisko_211_Revlimid_5909990086764_15_mg.pdf</a> (data dostępu 25.05.2020 r.)
<b>Stanowisko RP 212/2013</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 212/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie oceny leku Revlimid, EAN 5909990086771 <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/SRP/U_30_481_131014_stanowisko_212_Revlimid_5909990086771_25_mg.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/SRP/U_30_481_131014_stanowisko_212_Revlimid_5909990086771_25_mg.pdf</a> (data dostępu 25.05.2020 r.)
<b>Szczeklika 2018</b>	Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
<b>Uchwała 54/15/2008</b>	Uchwała nr 54/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim <a href="http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_54_15_2008_lenalidomid_Revlimid.pdf">http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_54_15_2008_lenalidomid_Revlimid.pdf</a> (data dostępu 25.05.2020 r.)

## 15. Załączniki

- Zał. 1. ██████████ Lenalidomid (Revlimid) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest. Warszawa, marzec 2020
- Zał. 2. ██████████. Lenalidomid (Revlimid) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza kliniczna. HealthQuest. Warszawa, marzec 2020
- Zał. 3. ██████████ Lenalidomid (Revlimid) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza ekonomiczna. HealthQuest. Warszawa, marzec 2020
- Zał. 4. ██████████ Lenalidomid (Revlimid) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. HealthQuest. Warszawa, marzec 2020
- Zał. 5. ██████████ Lenalidomid (Revlimid) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest. Warszawa, marzec 2020
- Zał. 6. ██████████ Lenalidomid (Revlimid) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Aneks do analiz HTA. HealthQuest. Warszawa, marzec 2020