



## Rekomendacja nr 40/2020

z dnia 12 sierpnia 2020 roku

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid) w skojarzeniu z deksametazonem w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10: C90.0)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) w skojarzeniu z deksametazonem, w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD 10: C90.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka i przyjęcia dodatkowego rozwiązania, które umożliwi ograniczenie wpływu na budżet płatnika.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde à 2,5, 5, 10, 15 oraz 25 mg w skojarzeniu z deksametazonem, w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD 10: C90.0)”, 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, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem poprawy instrumentu dzielenia ryzyka i tym samym zmniejszenia wpływu na budżet.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (RCT), dotyczące bezpośredniego porównania schematu lenalidomid + deksametazon (Rd) ze schematem talidomid + melfalan + prednizon (MPT) – badanie FIRST. Dla porównania Rd ze schematem bortezomib + melfalan + prednizon VMP przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera na podstawie dostępnych badań.

W badaniu FIRST w bezpośrednim porównaniu Rd względem MPT wyniki przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) dla całej badanej populacji z najdłuższego okresu obserwacji wskazały na istotną statystycznie różnicę na korzyść Rd. Mediana OS wyniosła 59,1 miesiący w grupie Rd i 49,1 miesiący w grupie MPT (HR = 0,78; [95%CI: 0,67; 0,92];



$p < 0,05$ ). Wyniki analizy podgrup pacjentów: z klirensiem kreatyniny (CrCl, ang. *creatinine clearance*) w zakresie 50-80 ml/min, z CrCl >80 ml/min oraz bez mutacji t(4;14), t(14,16) lub del 17p wskazują, że pacjenci leczeni Rd uzyskali istotnie statystycznie lepsze wyniki OS w porównaniu do leczonych MPT.

Różnica czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) w badaniu FIRST w podgrupach pacjentów bez ciężkiej niewydolności nerek oraz bez wysokiego ryzyka była istotna statystycznie na korzyść terapii Rd względem MPT. Ponadto analiza w całej populacji badania wskazała, iż w grupie Rd odnotowano istotnie statystycznie większe niż w grupie MPT odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 4 latach. Odsetki dla mediany okresu obserwacji 67 miesięcy 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];  $p < 0,00001$ ). Mediana PFS dla całej populacji badania wyniosła 26,0 miesięcy w grupie Rd i 21,9 miesięcy w grupie MPT (HR = 0,69; [95%CI: 0,59; 0,79];  $p < 0,00001$ ). W porównaniu pośrednim Rd z VMP w zakresie PFS wynik wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść Rd względem VMP (HR = 0,65; [95%CI: 0,44; 0,98];  $p < 0,05$ ).

W zakresie bezpieczeństwa, wyniki porównania bezpośredniego Rd względem MPT wskazują na istotnie statystycznie 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. Porównanie pośrednie Rd względem VMP wskazuje na IS mniejsze ryzyko wystąpienia podczas terapii Rd neuropatii czuciowej 3-4 stopnia i większe ryzyko występowania podczas terapii Rd zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

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

Odnalezione wytyczne wskazują, iż u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytowego niekwalifikujących się do transplantacji należy rozpocząć leczenie. Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (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.

### **Przedmiot wniosku**

Wniosek został oceniony na zlecenie Ministra Zdrowia w oparciu o 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 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 2,5 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909991185626 – proponowana cena zbytu netto [REDACTED]
- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086696 – proponowana cena zbytu netto [REDACTED]
- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 10 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086702 – proponowana cena zbytu netto [REDACTED]
- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 15 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086764 – proponowana cena zbytu netto [REDACTED]
- Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 25 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086771 – proponowana cena zbytu netto [REDACTED]

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach nowego programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej (1120.0, Lenalidomid). Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Szpiczak mnogi (kod 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 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.

Zajęcie nerek występuje u ponad 50% chorych na szpiczaka mnogiego, około 20% pacjentów w chwili rozpoznania ma niewydolność nerek. Do 10% pacjentów w momencie rozpoznania wymaga dializoterapii.

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 siódmą dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Zachorowania w wieku poniżej 50 lat obejmują mniej niż 10% wszystkich przypadków.

W Polsce wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 1 600 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 1 407 zgonów (umieralność 3,66/100 000).

Etiopatogeneza PCM pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Oprócz ekspozycji środowiskowej istotną rolę odgrywa predyspozycja genetyczna.

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.

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 plazmocytów w szpiku kostnym (zwykle >10%) oraz obecności lub braku objawów narządowych zależnych od choroby. Do rozpoznania białaczki plazmocytovej, 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.

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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

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

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii należy uznać dwu- i trójlewkowe schematy zawierające bortezomib lub talidomid.

Zgodnie z raportem NFZ z 2019 r. najczęściej wykorzystywanym jako pierwszy schematem chemioterapii w leczeniu nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmacytowym 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%).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Lenalidomid jest lekiem immunosupresyjnym. Mechanizm działania obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwwangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Revlimid jest wskazany do stosowania we wskazaniach:

- Szpiczak mnogi
  - w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych;
  - 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;
  - w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.
- Zespoły mielodysplastyczne
  - w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.
- Chłoniak z komórek płaszczą
  - w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.
- Chłoniak grudkowy

- o w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anty-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*) (stopnia 1-3a).

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) oraz u których nie występuje ciężka niewydolność nerek. Należy zaznaczyć, 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.

Produkt leczniczy Revlimid jest oznaczony znakiem czarnego trójkąta co oznacza, że lek jest objęty dodatkowym monitorowaniem.

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

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

Produkt leczniczy Revlimid jest obecnie refundowany w ramach dwóch programów lekowych: B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (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)”.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano i włączono do analizy następujące publikacje:

- Porównanie bezpośrednio lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) względem talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT)
  - o Badanie FIRST (Benboubker 2014, Hulin 2016, Facon 2018, Delforge 2015, Dimopoulos 2016, Bahlis 2017, Lu 2017, Belch 2019a, Belch 2019b, Facon 2019, Manier 2019).

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

- Porównanie pośrednie Rd względem schematu bortezomib + melfalan + prednizon (VMP)
  - Badania porównujące Rd względem VMP: IFM 99-06 (Facon 2007), IFM 01-01 (Hulin 2009), Sacchi 2011, VISTA (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).

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyka;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji (leczeniu) przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans.

### Skuteczność

#### Badanie FIRST: lenalidomid + deksametazon (Rd) vs talidomid + melfalan + prednizon (MPT) – porównanie bezpośrednie

Badanie FIRST to wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia. Populacja to osoby z uprzednio nieleczonym objawowym i mierzalnym szpiczakiem plazmocytowym w wieku  $\geq 65$  lat, a także w wieku  $< 65$  lat, jeśli nie kwalifikują się do przeszczepu. Interwencję stanowi lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) ( $n = 535$ ), zaś komparatorem jest talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT) ( $n = 547$ ). Pierwszorzędownym punktem końcowym jest przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*). Wśród drugorzędowych punktów końcowych znajduje się przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), odpowiedź na leczenie, jakość życia oraz bezpieczeństwo terapii.

Wyniki przeżycia całkowitego dla całej badanej populacji z najdłuższego okresu obserwacji wskazały na istotnie statystycznie dłuższy czas w grupie Rd w porównaniu z grupą 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];  $p < 0,05$ ). Wyniki analizy podgrup pacjentów: z klirensiem kreatyniny (CrCl, ang. *creatinine clearance*) w zakresie 50-80 ml/min, z CrCl  $> 80$  ml/min oraz bez mutacji t(4;14), t(14,16) lub del 17p, iż leczeni Rd uzyskali istotnie statystycznie lepsze wyniki OS w porównaniu do leczonych MPT. U pacjentów z CrCl w zakresie 30-50 ml/min, z ciężką niewydolnością nerek (CrCl  $< 30$  ml/min) oraz u pacjentów z mutacjami t(4;14), t(14,16) lub del 17p nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie między ramionami badania w zakresie OS.

Różnica PFS między grupami była istotna statystycznie na korzyść terapii Rd w podgrupach pacjentów bez ciężkiej niewydolności nerek oraz bez wysokiego ryzyka. 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 Rd i MPT. Ponadto analiza w całej populacji badania wskazała, iż w grupie Rd 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];  $p < 0,00001$ ).

W zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniki dla całej badanej populacji z najdłuższego okresu obserwacji wskazały na istotnie statystycznie dłuższy PFS w grupie chorych leczonych Rd

w porównaniu z 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];  $p < 0,00001$ ).

Jakość życia zależną od zdrowia badano dla całej włączonej populacji pacjentów. 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 z pogorszeniem oceny od wartości początkowej po 18 mies. terapii ( $p \leq 0,05$ ). Wyniki dotyczące oceny zdarzeń niepożądanych były istotnie statystycznie 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 Rd w porównaniu z MPT związane było z istotnie mniejszym pogorszeniem wyniku domeny dotyczącej zdarzeń niepożądanych po 12 mies., ale nie po 18 mies. terapii. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie 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.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla całej badanej populacji z najdłuższego okresu obserwacji wskazała na istotnie statystycznie większe odsetki chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w grupie Rd w porównaniu z grupą 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];  $p < 0,05$ ) niż u chorych z ciężką niewydolnością nerek (CrCl < 30 ml/min: OR = 1,51; [95%CI: 0,67; 3,39];  $p = ns$ ). Ponadto w podgrupie pacjentów bez wysokiego ryzyka cytogenetycznego, definiowanego jako brak mutacji t(4;14), t(14;16) lub del 17p, zaobserwowano różnice w zakresie ORR na korzyść schematu Rd.

#### Porównanie pośrednie: lenalidomid + deksametazon (Rd) vs bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (VMP)

Z uwagi na brak badania bezpośrednio porównującego schemat Rd z VMP, wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera. Analiza odnosi się do populacji całkowitej, tj. szerszej niż wnioskowana.

Pomiędzy wynikami przeżycia całkowitego (OS) dla każdej z interwencji nie było różnicy istotnej statystycznie (HR = 0,70; [95%CI: 0,45; 1,06];  $p = ns$ ).

W zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynik porównania pośredniego wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść Rd względem VMP (HR = 0,65; [95%CI: 0,44; 0,98];  $p < 0,05$ ).

#### *Bezpieczeństwo*

##### Badanie FIRST: Rd vs MPT – porównanie bezpośrednie

Analizy 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 wykazały 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 Rd w badaniu FIRST obserwowano istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie chorych leczonych 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 poddawanych analizie nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Najczęstszymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 obserwowanymi w badaniu FIRST były: neutropenia, anemia i trombocytopenia. Istotnie statystycznie rzadziej w grupie Rd w porównaniu z MPT występowały: neutropenia (OR = 0,53 [95%CI: 0,41; 0,68];  $p < 0,00001$ ), gorączka neutropeniczna (OR = 0,31 [95%CI: 0,11; 0,86];  $p = 0,02$ ) i leukopenia (OR = 0,44 [95%CI: 0,26; 0,72];  $p = 0,001$ ).

Najczęstszymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 obserwowanymi w badaniu FIRST były: infekcje i choroby serca. W grupie Rd w porównaniu z MPT wśród odnotowanych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 istotnie statystycznie częściej występowały: infekcje (OR = 2,26 [1,70; 3,02],  $p < 0,00001$ ), zaćma (OR = 8,01 [95%CI: 3,12; 20,55];  $p < 0,0001$ ), biegunka (OR = 5,73 [95%CI: 2,19; 15,00];  $p = 0,0004$ ), zakrzepica żył głębokich (OR = 2,17 [95%CI: 1,13; 4,15];  $p = 0,02$ ), hipokaliemia (OR = 3,39 [95%CI: 1,70; 6,75];  $p = 0,0005$ ), hiperglikemia (OR = 3,28 [95%CI: 1,53; 7,03];  $p = 0,002$ ) oraz zawał mięśnia sercowego/choroba niedokrwienna serca (OR = 2,89 [95%CI: 1,60; 5,19];  $p = 0,0004$ ). Istotnie statystycznie rzadziej występowały zaparcia (OR = 0,40 [95%CI: 0,20; 0,82];  $p = 0,01$ ) oraz neuropatia czuciowa (OR = 0,10 [95%CI: 0,04; 0,24];  $p < 0,00001$ ).

#### Porównanie pośrednie: Rd vs VMP

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.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia jak anemia, neutropenia i trombocytopenia występowały z podobną częstością w obu grupach. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia w postaci neuropatii czuciowej występowały istotnie statystycznie rzadziej w Rd względem VMP (OR = 0,01 [0,0002; 0,12];  $p < 0,05$ ), zaś zapalenie płuc, zakrzepica żył głębokich i zaparcia występowały z porównywalną częstością w obu grupach.

#### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

##### Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Revlimid

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji zawierają specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku dotyczące: ciąży, zawału mięśnia sercowego, epizodów choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic, neutropenii i trombocytopenii, zaburzeń czynności tarczycy, neuropatii obwodowej, reakcji typu „*tumour flare*” i zespołu rozpadu guza, reakcji alergicznych i ciężkiej reakcji skórnej, drugich nowotworów pierwotnych, zaburzeń czynności wątroby, zakażeń z neutropenią lub bez neutropenii, reaktywacji zakażenia wirusowego, postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim oraz zaćmy.

Ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej ( $\geq 5\%$ ) podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu (Rd – leczenie ciągłe oraz Rd18 – leczenie w 18 tygodniowych cyklach), niż przy stosowaniu melfalanu, prednizonu i talidomidu (MPT). Należały do nich zapalenie płuc (9,8%) oraz 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 łaknienie (23,1%), kaszel (22,7%), gorączka (21,4%) oraz skurcze mięśni (20,5%).

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%).

#### Wyniki badań wtórnych

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dwóch badań wtórnych (Piechotta 2019, Sekine 2019). 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 istotnej statystycznie 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 istotnej statystycznie 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.

#### Komunikaty bezpieczeństwa

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów, które nie byłyby uwzględnione w ChPL Revlimid.

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono sygnały bezpieczeństwa dotyczące: choroby Parkinsona, krwawień płucnych oraz limfohistocytozy hemofagocytarnej. Komisja CHMP (ang. *Committee for Human Medicinal Products*) zwraca się do podmiotu odpowiedzialnego o dostarczenie więcej informacji na temat ww. sygnałów bezpieczeństwa. Pozostałe komunikaty odnalezione na stronach EMA zostały uwzględnione w ChPL.

Na stronach FDA (ang. *U.S. Food and Drug Administration*) nie odnaleziono komunikatów, które nie byłyby uwzględnione w ChPL Revlimid.

#### Ograniczenia

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.

W badaniu FIRST 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 przykładowo przeżycie wolne od progresji choroby.

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.

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, wnioskuje, że skuteczność Rd względem VTD jest taka sama jak Rd względem VMP. Biorąc pod uwagę, że porównanie Rd z VMP jest porównaniem pośrednim, takie podejście należy uznać za obciążone bardzo wysoką niepewnością.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*)

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

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

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym (38 lat) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów: leków i ich podania, monitorowania choroby w stanie przed progresją i po progresji choroby, leczenia zdarzeń niepożądanych.

Mając na względzie powyższe założenia inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) w podstawowej analizie ekonomicznej wyniósł odpowiednio:

- Rd vs VMP

- [redacted]
- [redacted]

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]. W żadnym wariantcie Rd nie jest efektywny kosztowo.

W ramach oceny wpływu zmiany poszczególnych parametrów na wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną wyłącznie dla porównania Rd z VMP. Z oszacowań jednokierunkowej analizy wrażliwości wynika, że największy

wpływ na wynik analizy ekonomicznej dla porównania Rd z VMP ma:

Analiza probabilistyczna wykazała, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Przy aktualnym progu opłacalności kosztowej (147 024 zł/QALY), prawdopodobieństwo Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w analizie probabilistycznej

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

### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- 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.

### Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na fakt, iż obliczenia wnioskodawcy przeprowadzona dodatkowo 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. Z obliczeń własnych wynika, że uwzględnienie w modelu kosztu bortezomibu wpłynęło

- Rd vs VMP

- Rd vs VTD

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

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej wyników randomizowanego badania klinicznego wskazującego na wyższość wnioskowanej interwencji (lenalidomid + deksametazon) nad MPT, który stanowi jeden z refundowanych komparatorów badania RCT, nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym (tj. od stycznia 2021 do grudnia 2022). Analizę przedstawiono z perspektywy płatnika, gdyż w chorobach onkologicznych leki wydawane są dla pacjenta bezpłatnie, a spodziewany wpływ innych kosztów na wyniki analizy jest niewielki.

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).

Populację docelową interwencji 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.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosowali wnioskowaną technologię, na:

- Rok I
  - Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (spełniający kryteria włączenia do programu lekowego): [REDACTED]
  - Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym: [REDACTED]
- Rok II
  - Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (spełniający kryteria włączenia do programu lekowego): [REDACTED]
  - Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym: [REDACTED]
- Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana: 1788 osób

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

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

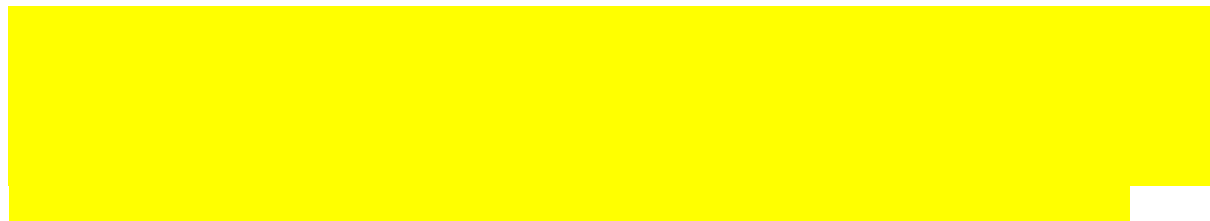
- Nie są dostępne wiarygodne dane dotyczące liczby dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, z obecnością mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) oraz bez ciężkiej 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).

#### Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na fakt, iż obliczenia wnioskodawcy [REDACTED] [REDACTED] przeprowadzono 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 [REDACTED] w porównaniu z wynikami z wariantu podstawowego.

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]. W analogicznym wariantcie, [REDACTED] wydatki płatnika [REDACTED] się o [REDACTED] refundacji. Należy jednak zaznaczyć, iż jest to wariant maksymalny, uwzględniający najbardziej skrajne parametry, które najbardziej wpływają na [REDACTED] wydatków płatnika względem wariantu podstawowego.

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



### Uwagi do programu lekowego

W toku prac otrzymano dwie opinie eksperckie, które jednak nie zostały wykorzystane ze względu na zadeklarowany przez ich autorów konflikt interesów.

W zapisach programu lekowego należy wskazać konkretną wartość progową klirensu kreatyniny, która będzie interpretowana jako ciężka niewydolność nerek.

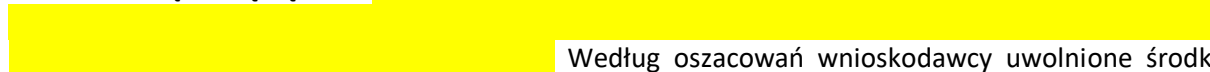
### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach analizy racjonalizacyjnej 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



Według oszacowań wnioskodawcy uwolnione środki wystarczą na pokrycie oszacowanych w ramach wariantu podstawowego oraz wariantów analizy wrażliwości.

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.

### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono i włączono do niniejszego opracowania 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).



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 i 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, że 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 deksametazonem (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 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 niekwalifikujący się do transplantacji powinni w pierwszej kolejności otrzymać terapie oparte na talidomidzie takie jak CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) lub MPT. Należy 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.

Wśród zidentyfikowanych wytycznych refundacyjnych odnaleziono 3 pozytywne (NCPE, HAS, PBAC) oraz 5 pozytywnych warunkowych (NICE, PHARMAC, AWMSG, SMC, CADTH). W wytycznych pozytywnych warunkowych jako uzasadnienie wskazywano między innymi na wysoki koszt terapii względem wykazanych korzyści klinicznych.



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 07.02.2020 (znaki pisma: 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) odnośnie przygotowania 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 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 40/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid) w skojarzeniu z deksametazonem w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmacytowym (ICD-10: C90.0)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*



#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid) w skojarzeniu z deksametazonem w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10: C90.0)”
2. Raport nr OT.4331.7.2020. 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