



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Revlimid (lenalidomid)

we wskazaniu:

w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C90.0)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.41.2020

Data ukończenia: 04 grudnia 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. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

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

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

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. W sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. Z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. Z 2012 r., poz. 388)
RR	Ryzyko względne
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
RTG	Radiografia
RVd	Revlimid w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering
SJS	Zespół Stevensa-Johnsona
SLiM CRAB	Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SMS	Scottish Medicines Consortium
SPM	Drugi nowotwór pierwotny (ang. second primary malignancies)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	Tomografia komputerowa
TLS	Rozpad guza (ang. Tumour Lysis Syndrome)
TTF	Czas do niepowodzenia leczenia
TTP	Czas do progresji choroby
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. O refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. O świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 z późn. zm.)
VCD	Schemat bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
Vd	Schemat bortezomib, deksametazon
VMP	Schemat bortezomib, melfalan, prednizon
VRd	Schemat bortezomib, lenalidomid, deksametazon
VTd	Schemat bortezomib, melfalan, prednizon
WHO	Światowa organizacja zdrowia (world health organization)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. W sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	30
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	31
4. Ocena analizy klinicznej	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	35
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	41
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	43
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	46
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	46
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	46
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	53
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	57
4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	57

4.3.	Komentarz Agencji	62
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	66
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	66
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	66
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	67
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	77
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	77
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	77
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	78
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	80
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	81
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	81
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	83
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	84
5.4.	Komentarz Agencji	84
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	86
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	86
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	86
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	87
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	88
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	90
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	91
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	92
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	93
6.4.	Komentarz Agencji	93
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	94
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	95
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	96
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	98
11.	Kluczowe informacje i wnioski	103
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	109
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych H.TA	110
14.	Źródła.....	111
15.	Załączniki.....	113

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.09.2020 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.466.2020.10.AP
PLR.4500.467.2020.8.AP
PLR.4500.468.2020.8.AP
PLR.4500.469.2020.10.AP
PLR.4500.470.2020.7.AP
PLR.4500.471.2020.9.AP

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

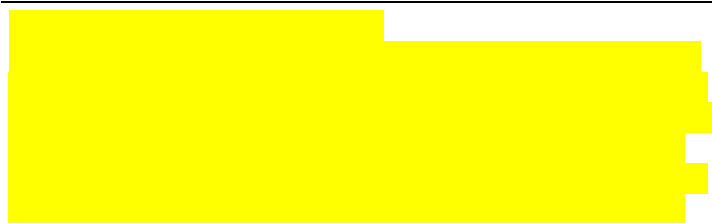
- Produkt leczniczy:
 - Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 5 mg, 21, kaps., EAN: 05909990086696
 - Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 10 mg, 21, kaps., EAN:05909990086702
 - Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 15 mg, 21, kaps., EAN: 05909990086764
 - Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 21, kaps., EAN:05909990086771
 - Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 20 mg, 7, kaps., EAN: 07640133687704
 - Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 7, kaps., EAN: 07640133687322
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 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
-



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Celgene Europe B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Holandia

Wnioskodawca

Celgene Europe B.V.

Holandia, 3526KV, Utrecht

Winthontlaan, 6 N

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.09.2020 r., znak PLR.4500.466.2020.10.AP; PLR.4500.467.2020.8.AP; PLR.4500.468.2020.8.AP; PLR.4500.469.2020.10.AP; PLR.4500.470.2020.7.AP; PLR.4500.471.2020.9.AP (data wpływu do AOTMiT 30.09.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 5 mg, 21, kaps., EAN: 05909990086696
- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 10 mg, 21, kaps., EAN:05909990086702
- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 15 mg, 21, kaps., EAN: 05909990086764
- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 21, kaps., EAN:05909990086771
- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 20 mg, 7, kaps., EAN: 07640133687704
- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 7, kaps., EAN: 07640133687322

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem dnia 15.10.2020 r., znak OT.4331.41.2020.TI.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 04.11.2020 r.

Agencja wezwała ponownie wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień, bowiem analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem dnia 27.11.2020 r., znak OT.4331.41.2020.AL.10. Odpowiedź została przekazana Agencji pismem z dnia 30.11.2020 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Lenalidomid (Revlimid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym Analiza problemu decyzyjnego. ██████████
██████████ Warszawa 2019
- Lenalidomid (Revlimid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, Analiza kliniczna. ██████████
██████████ Warszawa 2019
- Lenalidomid (Revlimid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, Analiza ekonomiczna. ██████████
██████████ Warszawa 2019
- Lenalidomid (Revlimid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. ██████████
██████████ Warszawa 2019
- Lenalidomid (Revlimid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, Analiza racjonalizacyjna. ██████████
██████████ Warszawa 2019

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN*	<ul style="list-style-type: none"> • Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 5 mg, 21, kaps., EAN: 05909990086696 • Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 10 mg, 21, kaps., EAN:05909990086702 • Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 15 mg, 21, kaps., EAN: 05909990086764 • Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 21, kaps., EAN:05909990086771 • Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 20 mg, 7, kaps., EAN: 07640133687704 • Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 7, kaps., EAN: 07640133687322 																														
Kod ATC	Inne leki o działaniu immunosupresyjnym, kod ATC: L04AX04																														
Substancja czynna	lenalidomid																														
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C90.0)”																														
Dawkowanie	<p><u>Nowo rozpoznany szpiczak mnogi</u> <u>Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, z kontynuacją w postaci leczenia lenalidomidem i deksametazonem do wystąpienia progresji choroby, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie początkowe: lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, jeśli wartość ANC wynosi $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 50 \times 10^9/l$. Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Bortezomib należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym (1,3 mg/m² powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu. Zaleca się przeprowadzenie maksymalnie ośmiu 21-dniowych cykli leczenia (24 tygodnie leczenia początkowego). ▪ Kontynuacja leczenia: lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do wystąpienia progresji Kontynuowanie podawania lenalidomidu w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli w skojarzeniu z deksametazonem. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. ▪ Etapy zmniejszania dawki <table border="1" data-bbox="451 1361 882 1601"> <thead> <tr> <th>Etapy</th> <th>Lenalidomid*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka początkowa</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>Poziom dawki -1</td> <td>20 mg</td> </tr> <tr> <td>Poziom dawki -2</td> <td>15 mg</td> </tr> <tr> <td>Poziom dawki -3</td> <td>10 mg</td> </tr> <tr> <td>Poziom dawki -4</td> <td>5 mg</td> </tr> <tr> <td>Poziom dawki -5</td> <td>2,5 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Dawkowanie można zmniejszać niezależnie dla wszystkich produktów.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trombocytopenia <table border="1" data-bbox="451 1659 1398 1839"> <thead> <tr> <th>Jeśli liczba płytek krwi</th> <th>Zalecane postępowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zmniejszy się do $< 30 \times 10^9/l$</td> <td>Przerwanie leczenia lenalidomidem</td> </tr> <tr> <td>Powróci do $\geq 50 \times 10^9/l$</td> <td>Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>Ponownie zmniejszy się poniżej $30 \times 10^9/l$</td> <td>Przerwanie leczenia lenalidomidem</td> </tr> <tr> <td>Powróci do $\geq 50 \times 10^9/l$</td> <td>Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Liczba bezwzględna neutrofilii (ANC) – neutropenia <table border="1" data-bbox="451 1888 1398 1989"> <thead> <tr> <th>Jeśli ANC</th> <th>Zalecane postępowanie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Najpierw zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$</td> <td>Przerwanie leczenia lenalidomidem</td> </tr> <tr> <td>Powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$ i neutropenia jest jedyną obserwowaną toksycznością</td> <td>Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę</td> </tr> </tbody> </table>	Etapy	Lenalidomid*	Dawka początkowa	25 mg	Poziom dawki -1	20 mg	Poziom dawki -2	15 mg	Poziom dawki -3	10 mg	Poziom dawki -4	5 mg	Poziom dawki -5	2,5 mg	Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie	Zmniejszy się do $< 30 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem	Powróci do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę	Ponownie zmniejszy się poniżej $30 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem	Powróci do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę	Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ^a	Najpierw zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem	Powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$ i neutropenia jest jedyną obserwowaną toksycznością	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Etapy	Lenalidomid*																														
Dawka początkowa	25 mg																														
Poziom dawki -1	20 mg																														
Poziom dawki -2	15 mg																														
Poziom dawki -3	10 mg																														
Poziom dawki -4	5 mg																														
Poziom dawki -5	2,5 mg																														
Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie																														
Zmniejszy się do $< 30 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem																														
Powróci do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę																														
Ponownie zmniejszy się poniżej $30 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem																														
Powróci do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę																														
Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ^a																														
Najpierw zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem																														
Powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$ i neutropenia jest jedyną obserwowaną toksycznością	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę																														

	Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę
	Ponownie zmniejszy się poniżej $< 0,5 \times 10^9/l$ Przerwanie leczenia lenalidomidem
	Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę
	^a Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor) i utrzymać dawkę lenalidomidu.
Droga podania	doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<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 – ant body-dependent cell cytotoxicity) w przypadku komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego. Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje także inne rodzaje aktywności, takie jak właściwości antyangiogenne i proerytropoetyczne. Lenalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonka i tworzenia m. kronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-α i IL-6) przez monocyty.</p>

Źródło: ChPL Revlimid (dostęp 19.10.2020 r.)

Komentarz:

Produkt Revlimid dostępny jest w Polsce w opakowaniach:

- 5 mg, 7 kaps., EAN: 07640133687674
- 10 mg, 7 kaps., EAN: 07640133687681
- 15 mg, 7 kaps., EAN: 07640133687698
- 20 mg, 21 kaps., EAN: 07640133687575
- 2,5 mg, 21 kaps., EAN: 05909991185626
- 2,5 mg, 7 kaps., EAN: 05909991185633
- 7,5 mg, 21 kaps., EAN: 05909991185640.

W analizach dodatkowo podano propozycję finansowania dla opakowania 20 mg, 21, kaps., EAN: 07640133687575, ale nie jest on objęty wnioskiem refundacyjnym.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2017
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Szpiczak mnogi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych. ✓ 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. ✓ 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><u>Zespoły mielodysplastyczne</u> Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.</p> <p><u>Chłoniak z komórek płaszczka</u> Produkt Revlimid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.</p> <p><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. FL - follicular lymphoma) (stopnia 1–3a).</p>
Status leku sierocego*	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unjnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Revlimid (dostęp 19.10.2020 r.); *EPAR 2019 (dokument CHMP EMA/232212/2019) https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0102-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym produkt leczniczy Revlimid w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem (RVd) i deksametazonem (Rd) lub z melfalanem i prednizonem (RMP) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Do programu „Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C90.0)”

Zgodnie ze stanowiskiem EPAR 2019 (dokument CHMP EMA/232212/2019) rozszerzenie wskazania dotyczyło leczenia produktem Revlimid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim. Komitet CHMP uznał, że wskazanie powinno być ograniczone do dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Na podstawie projektu badań i interpretacji wyników analizy zintegrowanej w populacji kwalifikującej się do przeszczepu, nie było możliwe wyciągnięcie wniosków co do wyższości lub równoważności skuteczności klinicznej schematu RVd w porównaniu z zatwierdzonym standardem Opieki. Nie przedstawiono żadnych nowych danych ani szczegółowych wyników w przypadku przeszczepu u pacjentów stosujących schemat RVd w porównaniu ze standardową opieką, a porównanie między badaniami przedstawione przez podmiot odpowiedzialny było niewystarczające, aby w przekonujący sposób ustalić skuteczność. Ponieważ wskazanie dla dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, u chorych którzy nie kwalifikują się do przeszczepu zostało już zatwierdzone do stosowania preparatu Revlimid w leczeniu skojarzonym na podstawie danych dotyczących skojarzenia deksametazonu lub melfalanu z prednizonem, CHMP uznał, że ostateczne wskazanie należy odczytać w następujący sposób: Revlimid w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem

i deksametazonem lub melfalanem i prednizonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Wskazanie to obejmuje uprzednio zatwierdzone połączenia (deksametazon i melfalan z prednizonem) oraz nowe zastosowane połączenie (z bortezomibem i deksametazonem).

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Revlimid był kilkakrotnie przedmiotem oceny w Agencji, w tym także w leczeniu szpiczaka mnogiego w I linii leczenia. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje <u>za zasadne</u> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, <p>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 ich bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„Szpiczak mnogi jest nieuleczalnym nowotworem układu krwiotwórczego, w którym ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia, a nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. 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. Produkt leczniczy Revlimid jest obecnie refundowany w szpiczaku, w ramach programu lekowego: B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)”. <u>Wnioskowane jest objęcie refundacją leku Revlimid, w ramach nowego programu lekowego, w pierwszej linii leczenia, u chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu i autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), y(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.</u></p> <p>Dowody naukowe - pochodzą z badania klinicznego wysokiej jakości - FIRST, w którym wnioskowana terapia, w porównaniu do komparatora, zwiększała przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite.</p> <p>Za refundacją leku przemawiają: poprawa przeżycia wolnego od progresji, wytyczne towarzystw naukowych. Bardzo duże obciążenie budżetu powinno być zmniejszone (...).”</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 40/2020 z dnia 12 sierpnia 2020 roku</p>	<p>Prezes Agencji <u>rekomenduje</u> 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.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„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.</p> <p>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.</p> <p>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 klirensem kreatyniny (CrCl, ang. creatinine clearance) w zakresie 50-80 ml/min, z CrCl >80 ml/min oraz bez mutacji</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>t(4;14), t(14,16) lub del 17p wskazują, że pacjenci leczeni Rd uzyskali istotnie statystycznie lepsze wyn ki OS w porównaniu do leczonych MPT.</p> <p>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 wyn k wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść Rd względem VMP (HR = 0,65; [95%CI: 0,44; 0,98]; p < 0,05).</p> <p>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.</p> <p>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 kwalif kują 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 (...) od komparatorów. W wariancie podstawowym analizy (...) ICUR znajdował się (...).</p> <p>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."</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto*	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa grupa limitowa „1120.0 Lenalidomid”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

	[Redacted]
--	------------

*W analizach dodatkowo podano propozycję finansowania dla opakowania 20 mg, 21, kaps., EAN: 07640133687575, ale nie jest on objęty wnioskiem refundacyjnym.

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C90.0)”
Kryteria do programu lekowego	[Redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

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

[Redacted] Na podstawie wskazania zarejestrowanego produktu Revlimid w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem (RVd) i deksametazonem (Rd) lub z melfalanem i prednizonem (RMP) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Zgodnie ze stanowiskiem EPAR 2019 (dokument CHMP EMA/232212/2019) Komitet CHMP uznał, że wskazanie dla leku Revlimid powinno być ograniczone do dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Nie przedstawiono bowiem żadnych nowych danych ani szczegółowych wyników w przypadku przeszczepienia u chorych stosujących schemat RVd w porównaniu ze standardem opieki, a porównanie między badaniami przedstawione przez podmiot odpowiedzialny było niewystarczające, aby w przekonujący sposób ustalić skuteczność.

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] a we wskazaniu rejestracyjnym włączani są chorzy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, bez zapisu odnośnie terapii melfalanem. W wytycznych PTOK 2019 według międzynarodowych standardów w leczeniu pierwszego rzutu u chorych niekwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT należy uwzględnić schematy cztero-, trój- lub dwulekowe zawierające inhibitor proteasomu lub lek immunomodulujący. W Wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej 2018 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. Zgodnie z rekomendacjami europejskimi i amerykańskimi wszyscy kwalifikujący się do procedury autoHSCT powinni po terapii indukującej otrzymać konsolidację leczenia w postaci melfalanu w dużych dawkach (HDT) i autoHSCT, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi po leczeniu indukującym.

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 [redacted]
[redacted]

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 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)”. Wnioskowane jest objęcie refundacją leku Revlimid w ramach nowego programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozy (ICD10 C90.0)”.

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 ceny zbytu netto dla poszczególnych prezentacji leku Revlimid wynoszą:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

W analizach dodatkowo podano propozycję finansowania dla opakowania 20 mg, 21, kaps., EAN: 07640133687575, ale nie jest on objęty wnioskiem refundacyjnym.

[redacted]
[redacted]
przedstawiono w rozdziale 3.1.2.1.

Zaproponowany instrument podziału ryzyka dla lenalidomidu zgodnie z informacją od wnioskodawcy [redacted]
[redacted]
[redacted]

Biorąc pod uwagę rosnące wydatki związane z refundacją lenalidomidu w nawrotowym i opornym szpiczaku mnogim oraz trudny do przewidzenia czas ustalenia równowagi rynkowej w populacji z opornym i nawrotowym jak i uprzednio nie leczonym szpiczaku mnogim (komentarz w rozdziale „6.3.Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy”). [redacted]
[redacted]

[redacted] W takiej sytuacji mógłby się sprawdzić instrument podziału ryzyka typu price volume agreement (PVA).

Produkt leczniczy Revlimid będzie dostępny w ramach programu lekowego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Revlimid w leczeniu nowo zdiagnozowanego szpiczaka mnogiego 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



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. Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku, pozwala na stratyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie), pośredniego i małego (standardowe).

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.

Źródło: AWA OT.4331.7.2020

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

Stadium	Definicja
Stadium I (mała masa nowotworu)	Spełnione wszystkie poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie Hb > 10 g/dl (6,205 mmol/l) • stężenie białka M: IgG < 50 g/l • stężenie białka M: IgA < 30 g/l • stężenie wapnia w surowicy < 11 mg/dl (2,75 mmol/l) • dobowe wydalanie wapnia z moczem < 150 mg (4 mmol/l) • dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich < 4 g • bez zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne
Stadium II (średnia masa nowotworu)	Parametry nieodpowiadające stadium I i II
Stadium III (duża masa nowotworu)	Spełnione przynajmniej jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie Hb < 8,5 g/dl (5,27 mmol/l) • stężenie białka M: IgG > 70 g/l • stężenie białka M: IgA > 50 g/l • stężenie wapnia w surowicy > 11 mg/dl (2,75 mmol/l) • dobowe wydalanie wapnia z moczem > 150 mg (4 mmol/l) • dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich > 12 g • liczne zmiany osteolityczne
Wydolność nerek	
A	Stężenie kreatyniny w surowicy < 2 mg/dl (176,9 mmol/l)
B	Stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl (176,9 mmol/l)

źródło: PTOK 2013

Źródło: AWA OT.4331.7.2020

Rozpoznanie

Kryteria rozpoznania

1. PCM: klonalne plazmocyty w szpiku >10% lub potwierdzony w biopsji guz plazmocytowy kostny lub pozaszpikowy oraz ≥ 1 z niżej wymienionych kryteriów:

1) kryteria uszkodzenia narządowego związanego ze szpiczakiem (CRAB):

a) hiperkalcemia ($>0,25$ mmol/l powyżej ggn lub $>2,75$ mmol/l)

b) niewydolność nerek (klirens kreatyniny <40 ml/min lub kreatyninemia >177 μ mol/l [2 mg/dl])

c) niedokrwistość (stęż. Hb 2 g/dl poniżej dgn lub <10 g/dl)

d) uszkodzenia kostne (≥ 1 ognisko osteolityczne w RTG, TK lub PET-TK)

2) ≥ 1 biomarker nowotworu (SLiM):

a) plazmocyty w szpiku $>60\%$

b) stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (κ/λ albo λ/κ) >100 przy stężeniu łańcuchów monoklonalnych >100 mg/l

c) >1 zmiana ogniskowa o wymiarze ≥ 5 mm w MR.

2. Szpiczak bezobjawowy („tłący się”): białko M w surowicy ≥ 30 g/l lub w moczu >500 mg/24 h i/lub klonalne plazmocyty w szpiku 10–60%, niespełnione kryteria CRAB i SLiM, bez amyloidozy AL.

3. Szpiczak niewydzielający: nie stwierdza się obecności białka monoklonalnego w immunofiksacji surowicy i moczu, choć w 2/3 przypadków występuje zwiększone stężenie monoklonalnych sFLC i/lub nieprawidłowy stosunek sFLC κ/λ .

4. Białaczka plazmocytowa: liczba nowotworowych plazmocytów we krwi $>2000/\mu$ l lub $>20\%$ krążących leukocytów. Postać agresywna o złym rokowaniu i krótkim czasie przeżycia.

5. Guz plazmocytowy odosobniony: pojedynczy guz w kości lub poza kośćmi (w większości przypadków w górnych drogach oddechowych), prawidłowy wynik badania kości (w tym MR lub TK kręgosłupa i miednicy), bez objawów CRAB.

Źródło: Szczeklik 2020 strona <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15>. (dostęp. 26.11.2020 r.)

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 plazmocytowa występuje w 2–5% przypadków wszystkich rozpoznań szpiczaka plazmocytowego.

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).

Źródło: AWA OT.4331.7.2020

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 plazmocytów. 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.

Źródło: AWA OT.4331.7.2020

Rokowanie

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 plazmocytowego

Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia
Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytowego (ISS)		
ISS 1	$\beta 2\text{-M} < 3,5 \text{ mg/l}$ albumina $> 3,5 \text{ g/dl}$	62 miesiące
ISS 2	$\beta 2\text{-M} < 3,5 \text{ mg/l}$ albumina $< 3,5 \text{ g/dl}$ lub $\beta 2\text{-M} 3,5\text{-}5,5 \text{ mg/l}$	44 miesiące
ISS 3	$\beta 2\text{-M} > 5,5 \text{ mg/l}$	29 miesięcy
Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytowego (R-ISS)		
R-ISS 1	$\beta 2\text{-M} < 3,5 \text{ mg/l}$ albumina $> 3,5 \text{ g/dl}$ 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	$\beta 2\text{-M} > 5,5 \text{ mg/l}$ i del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16)] lub/i LDH powyżej normy	40%

źródło PGSz 2018

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.

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.

Tabela 8. Klasyfikacja mSMART 2.0 – podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytozowego 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 plazmocytozów > 3%	Pozostałe, w tym: • Hiperdiploidia • t(11;14) • t(6;14)

Skróty: FISH - fluorescencyjna hybrydyzacja in situ

Źródło: AWA OT.4331.7.2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Tabela 9. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) leczonych w programie lekowym „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego” na podstawie danych NFZ

Substancja czynna	Liczba pacjentów		
	2017	2018	2019
Leki w programie lekowym „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego”	1 449	1 662	2 213
lenalidomid doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	1 449	1 634	1 949
pomalidomidum doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	-	67	410
daratumumabum pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	-	-	98
karfilzomib pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	-	-	59

Źródło: Dane NFZ na podstawie <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (dostęp 26.11.2020 r.)

Zgodnie z raportem NFZ „Szpiczak plazmocytozowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego” w 2016 r. w systemie płatnika publicznego odnotowano blisko 2,6 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego. Była to wartość nieznacznie wyższa niż w latach 2014–2015. Najczęstszymi pacjentami były kobiety powyżej 65. roku życia, jednak w odniesieniu do wielkości populacji najwyższe odsetki osób chorych występowały w przypadku mężczyzn powyżej 75. roku życia. Spośród nowo rozpoznanych pacjentów blisko 60% było leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi. Prawie 75% pacjentów było leczonych jednym schematem leczenia. Dominował schemat VTD (32% pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi).

W 2016 r. spośród nowo rozpoznanych 2528 pacjentów blisko 60% (1531 osób) było leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi. Spośród ok. 2,6 tys. rozpoznanych w 2016 r. pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym 461 osób (18%) miało przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych szpiku (autoHSCT) w latach 2016–2018. Prawie wszyscy (448 osób) należeli do grupy, która w latach 2016–2018 była leczona chemioterapią dedykowaną szpiczakowi plazmocytozowemu (ok. 30% osób poddanych chemioterapii dedykowanej szpiczakowi). Tę grupę pacjentów poddano dalszej analizie. Przeszczepienie autoHSCT, które sprawozdane było u 18% nowo rozpoznanych pacjentów, wykonywane było średnio po upływie 327 dni od rozpoczęcia leczenia. Prawie 400 rozpoznanych w 2016 r. osób (15%) było w latach 2016–2018 uczestnikiem programu lekowego.

Źródło: NFZ z 2019 r. „Szpiczak plazmocytozowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego” https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytozowy.pdf (dostęp 26.11.2020 r.)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.10.2020 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia dorosłych chorych wcześniej nieleczonych ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do procedury auto-HSCT autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych przedstawiono w tabeli poniżej.

W przeglądzie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych wcześniej nieleczonych ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do procedury autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych auto-HSCT, wnioskodawca uwzględnił 12 dokumenty, w tym polskie wytyczne: PUO 2020 (Polska Unia Onkologii), PGSz 2018 (Polska Grupa Szpiczakowa), stanowisko IHiT (Instytut Hematologii i Transfuzjologii); wytyczne europejskie: ESMO 2017 (ang. European Society for Medical Oncology), EMN 2014 (ang. European Myeloma Network); wytyczne międzynarodowe: NCI 2019 (ang. National Cancer Institute), IMWG 2014 (ang. International Myeloma Working Group); wytyczne amerykańskich towarzystw naukowych: NCCN 2020 (ang. National Comprehensive Cancer Network) i ASCO 2018 (ang. American Society of Oncology and Cancer Care Ontario); wytyczne brytyjskie: NICE 2018 (ang. National Institute for Health and Care Excellence), BCSH/UKMF 2014 (ang. British Comitee for Standars in Haematology oraz UK Myeloma Forum); wytyczne australijskie MSAG 2019 (ang. Medical Scientific Advisory Group). Szczegółowe informacje znajdują się w APD wnioskodawcy w rozdziale 2.1.7. W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje z wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich, brytyjskich i międzynarodowych opublikowanych od 2016 roku.

W wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej 2018 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**. W polskich wytycznych PTOK 2019 podkreślono, że według międzynarodowych standardów w leczeniu pierwszego rzutu u chorych niekwalifikujących się do auto-HSCT należy uwzględnić schematy cztero-, trój- lub dwulekowe zawierające inhibitor proteasomu lub lek immunomodulujący, najlepiej w skojarzeniu z daratumumabem.

W większości odnalezionych wytycznych PTOK 2019, PGSz 2018, NCCN 2020, ASCO/CCO 2019, NCI 2019, ESMO 2017, dotyczących leczenia pierwszego rzutu chorych niekwalifikujących się do transplantacji wskazano schemat **RVd (bortezomib+lenalidomid+deksametazon)**. Poza tym jako najczęściej stosowane schematy terapeutyczne w leczeniu grupy nieleczonych wcześniej chorych niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii i procedury auto-HSCT wymieniono schematy: Rd (lenalidomid, deksametazon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid), VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon). W wytycznych PGS z 2018 wskazano, że w praktyce klinicznej, w tej grupie chorych używany jest niekiedy schemat VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon). Inne protokoły i opcje terapeutyczne stanowią: VMP-D (bortezomib, melfalan, prednizon + daratumumab), MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid), VD (bortezomib, deksametazon), BP (bendamustyna, prednizon), CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), DRD (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), MP (melfalan, prednizon).

W wytycznych wskazano, 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 NCCN 2002 podkreślono, że 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. Zgodnie z rekomendacjami ASCO 2019 leczenie początkowe chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, powinno uwzględniać co najmniej nowy lek (immunomodulujący lub inhibitor proteasomu) i jeśli to możliwe steroid. W leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu należy rozważyć schematy trójlekowe zawierające bortezomib, lenalidomid, deksametazon. Zgodnie z wytycznymi NCI 2019 schematy trójlekowe, można stosować u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, u których współistniejące choroby są minimalne. Do takich schematów należy m.in.: **lenalidomid, bortezomib, deksametazon (RVd)**. W przypadku wystąpienia trudności w zastosowaniu schematów trójlekowych, można zastosować schematy dwulekowe, m.in.: lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) lub bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (VD).

W wytycznych PTOK 2019 podkreślono, że do niedawna najlepszymi metodami leczenia pierwszej linii pacjentów niekwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT były schematy VMP i Rd, które nadal są powszechnie stosowane. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań randomizowanych III fazy najbardziej przemawiają za wyborem schematu VMP (melfalan, prednizon, bortezomib) lub nier refundowanego obecnie w Polsce schematu Rd podawanego do progresji choroby, brakuje jednak bezpośredniego porównania między tymi dwoma strategiami. Schemat Rd kontynuowany do progresji choroby jest bardzo aktywny i jednocześnie wygodny dla pacjenta ze względu na formę w pełni doustną.

Wytyczne NICE 2019 rekomendują stosowanie bortezomibu w skojarzeniu z lekiem alkilującym i kortykosteroidem jako opcja terapeutyczna w pierwszej linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim jeśli: chorzy nie kwalifikują się do stosowania melfalanu w wysokich dawkach z przeszczepieniem komórek macierzystych oraz w przypadku braku tolerancji lub przeciwwskazań do stosowania talidomidu. Rekomendacja NICE 2016 zaleca **lenalidomid** w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) jako opcja w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, tylko jeśli: stosowanie talidomidu jest przeciwwskazane (uwzględniając występujące wcześniej schorzenia, które mogą się nasilać) lub pacjent nie toleruje talidomidu.

W stanowisku odnalezionym na stronie Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, wskazano, że chorzy nie kwalifikujący się do transplantacji powinni w pierwszej kolejności otrzymać terapie oparte na talidomidzie takie jak CTD (cyklofosamid, 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.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTOK 2019 (aktualizacja 2020) (polskie)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w szpiczaku plazmocytowym
	<p>Rozpoznanie objawowego szpiczaka plazmocytowego PCM (ang. plasma cell myeloma) stanowi wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia chemioterapii (IVA). Wyjątkiem jest sytuacja, w której jedynym objawem definiującym szpiczaka jest pojedyncza zmiana osteolityczna - w takim przypadku dotychczas nie ustalono rutynowego postępowania, w większości przypadków jednak preferuje się radioterapię (IVB). U chorych z rozpoznaniem odosobnionego guza plazmocytowego kostnego leczeniem z wyboru jest miejscowa radioterapia (IVA). Pacjenci z odosobnionym guzem pozakostnym powinni być leczeni miejscową radioterapią lub chirurgiczną resekcją guza, w zależności od jego wielkości i umiejscowienia. Podobne postępowanie dotyczy nowej kategorii odosobnionego guza kostnego z minimalnym zajęciem szpiku (IVB).</p> <p>W terapii PCM wyróżnia się obecnie następujące fazy: leczenie indukujące, HDMel z auto-HSCT (tandemowa terapia dużymi dawkami melfalanu HDMel (ang. high-dose melphalan) wspartej przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych auto-HSCT (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation), konsolidację i leczenie podtrzymujące. Podstawową czynnością przed rozpoczęciem chemioterapii indukującej remisję jest kwalifikacja pacjentów do jednej z 2 kategorii: kandydatów HDMel z auto-HSCT lub osób niekwalifikujących się do tej procedury (IVB).</p> <p><u>Leczenie indukujące u pacjentów niekwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT (leczenie pierwszej linii)</u></p> <p>Pacjenci niekwalifikujący się do HDMel z auto-HSCT są leczeni bardziej długotrwałą chemioterapią indukującą w dawkach konwencjonalnych. Według międzynarodowych standardów w leczeniu pierwszego rzutu u chorych niekwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT należy uwzględnić schematy cztero-, trój- lub dwulekowe zawierające inhibitor proteasomu lub lek immunomodulujący, najlepiej w skojarzeniu z daratumumabem. Leczenie indukujące prowadzi się w tej grupie chorych przez 6–12 cykli (jeżeli stosowane są schematy oparte na bortezomibie lub talidomidzie w skojarzeniu z lekami alkilującymi, np. melfalanem oraz glikosteroidami) lub do progresji choroby w przypadku schematów zawierających lenalidomid lub/i daratumumab.</p> <p>Do niedawna najlepszymi metodami leczenia w tej grupie pacjentów były schematy VMP i Rd, które nadal są powszechnie stosowane. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań randomizowanych III fazy najbardziej przemawiają za wyborem schematu VMP (melfalan, prednizon, bortezomib) lub nier refundowanego obecnie w Polsce schematu Rd podawanego do progresji choroby, brakuje jednak bezpośredniego porównania między tymi dwoma strategiami (IA).</p> <p>W związku z pozytywnymi wynikami kilku zakończonych niedawno dużych badań klinicznych w leczeniu pierwszej linii tej grupy pacjentów nastąpił ostatnio istotny postęp wyrażający się rejestracją nowych, bardzo aktywnych form leczenia. Na podstawie wyników badań ALKYONE i MAIA najskuteczniejszą obecnie opcją leczenia w tej grupie chorych są schematy łączące daratumumab z poprzednio stosowanymi schematami, odpowiednio, VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i Rd (lenalidomid, deksametazon). Wyniki tych badań wskazują, że leczenie według schematów D-VMP (daratumumab, bortezomib, melfalan, prednizon) i DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) powoduje dodatkowe obniżenie ryzyka progresji choroby o około 50% bez istotnego pogorszenia tolerancji leczenia. Kolejną pod kątem efektywności formą leczenia jest schemat</p>

VRD, w którym początkowa faza obejmuje podanie 8 cykli VRD, a następnie kontynuacji w postaci schematu Rd do progresji choroby.

Ze względu na większą skuteczność bortezomibu u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym schematy oparte na tym leku są preferowane u tych pacjentów (IVB). Alternatywnie do VMP można zastosować schemat VCD, który wykazuje prawdopodobnie taką samą aktywność, jest jednak lepiej tolerowany w związku z niższym ryzykiem neutropenii (IVB).

Schemat Rd kontynuowany do progresji choroby jest bardzo aktywny i jednocześnie wygodny dla pacjenta ze względu na formę w pełni doustną. W przypadku przeciwwskazań do schematów VMP lub MPT kolejnym wyborem powinien być schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid) (IIA). W chwili oddania niniejszego opracowania do druku schematy D-VMP, DRd, Rd i VRd-Rd nie były refundowane w Polsce w omawianym wskazaniu terapeutycznym. U pacjentów z zaawansowaną neuropatią w okresie rozpoznania, u których nie ma możliwości podania schematu Ld, należy rozważyć leczenie skojarzeniem bendamustyny z prednizonem (BP) (IVB).

Wybrane schematy leczenia osób niekwalifikujących się do terapii dużymi dawkami melfalanu (HDMel, high-dose melphalan) i wspartej przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation)

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
VMP				
Melfalan	9 mg/m ²	p.o.	1.-4.	Cykle 42-dniowe (6-12 cykli)
Prednizon	60 mg/m ²	p.o.	1.-4.	
Bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c. lub i.v.	1., 4., 8., 11., 22., 25., 29., 32. (w cyklach 1.-4.) 1., 8., 22., 29. (w cyklach 5.-9.)	
MPT				
Melfalan	4 mg/m ²	p.o.	1.-7.	Cykle powtarzane co 4 tygodnie (6-12 cykli)
Prednizon	40 mg/m ²	p.o.	1.-7.	
Talidomid	100 mg/d.	p.o.	À la longue	
Rd				
Lenalidomid	25 mg/d.	p.o.	1.-21.	Cykle 28-dniowe, do progresji choroby
Deksametazon	40 mg/d.	p.o.	1.-4. 9.-12. 17.-20.	W pierwszych 4 cyklach
Deksametazon	40 mg/d.	p.o.	1.-4. lub 1., 8., 15., 22.	W pozostałych cyklach

s.c. (subcutaneous) — podskórnie; i.v. (intravenous) — dożylnie; p.o. (per os) — doustnie

U osób niekwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT w dobrym stanie nie należy z założenia ograniczać intensywności terapii, bo może to obniżyć jej skuteczność. W celu obiektywnej oceny sprawności tych chorych należy zastosować indeks sprawności zaproponowany przez IMWG lub inny (IVB). Jest to szczególnie ważne w grupie chorych po 75. roku życia oraz w wieku 65-75 lat, ale obciążonych licznymi chorobami towarzyszącymi. W tej grupie toksyczność standardowo dawkowanej terapii może przeważać nad jej potencjalną skutecznością. Z tego względu zaleca się również modyfikację dawkowania leków. U pacjentów w podeszłym wieku i/lub z poważnymi chorobami towarzyszącymi, u których istnieje duże ryzyko powikłań chemioterapii, można również rozważyć schemat melfalan, prednizon (MP) (IVB).

Chorzy kwalifikujący się do HDMel z autoHSCT

Grupę kandydatów do HDMel z auto-HSCT stanowią przede wszystkim pacjenci w wieku poniżej 70 lat, bez poważnych chorób towarzyszących, które mogłyby negatywnie wpłynąć na bezpieczeństwo tej procedury lub czas życia chorego. Warunkiem kwalifikacji do HDMel z auto-HSCT w grupie wiekowej 65-70 lat jest dobry stan biologiczny. U tych chorych często stosuje się również zredukowaną dawkę melfalanu w terapii kondycjonującej. U wszystkich osób kwalifikujących się do HDMel z auto-HSCT należy przeprowadzić tę procedurę w ramach leczenia pierwszej linii, po zakończeniu leczenia indukującego remisję (IA).

Po każdej fazie terapii należy dokonać oceny odpowiedzi, posługując się z kryteriami zaproponowanymi przez IMWG (IVA). Ocena odpowiedzi powinna uwzględniać odrębności niektórych podtypów PCM.

Jakość dowodów naukowych: I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją, II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru), III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych. Kategorie rekomendacji: A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce, B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.

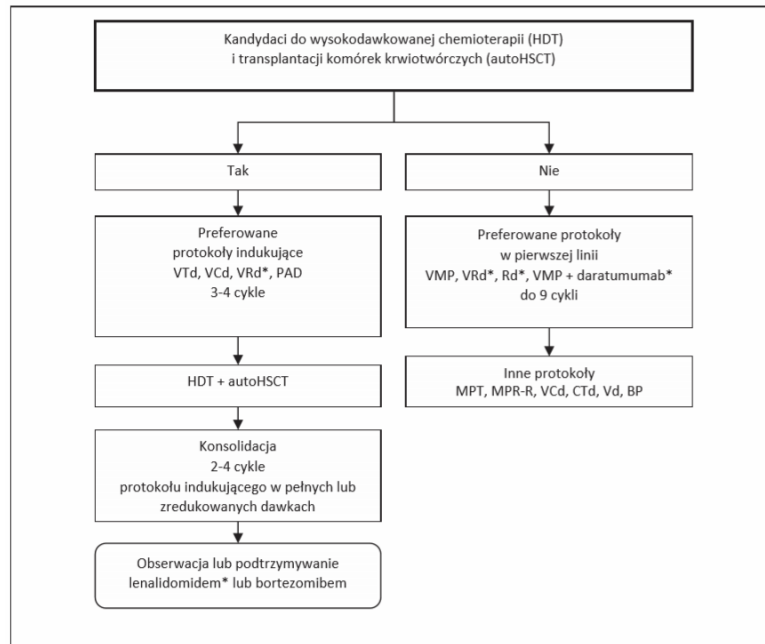
Źródło finansowania: brak informacji

PGSz 2018 (polskie)

Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych
Leczenie pierwszego rzutu

U wszystkich chorych z rozpoznaniem na podstawie kryteriów SLiM CRAB (ang. Modified criteria for multiple myeloma related organ damage), objawowym szpiczakiem plazmocytowym powinno się rozpocząć leczenie. W leczeniu nowo rozpoznanego szpiczaka można wyróżnić kilka etapów i zależy ono od wstępnej kwalifikacji do procedury przeszczepienia szp ku. Pierwszy etap to leczenie indukujące remisję, które kategoryzuje chorych w zależności od wieku i stanu ogólnego.

Algorytm postępowania leczniczego u chorych z noworozpoznanym szpiczakiem:



VTd – bortezomib, talidomid, deksametazon; VCd – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; VRd* – bortezomib, lenalidomid, deksametazon; PAD – bortezomib, antracyklina, deksametazon; VMP – bortezomib, melfalan, prednizon; Rd – lenalidomid, deksametazon; MPT – melfalan, prednizon, talidomid; MPR-R – melfalan, prednizon, lenalidomid; Vd – bortezomib, deksametazon; BP – bendamustyna, prednizon; CTd – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon

* obecnie brak finansowania w Polsce

Chorzy niekwalif kujący się do autoHSCT

Leczenie grupy chorych niekwalifikujących się do procedury autoHSCT 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 Rd (lenalidomid, deksametazon) lub MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid). Leczenie z wykorzystaniem lenalidomidu w pierwszej linii leczenia nie jest refundowane w Polsce. W praktyce klinicznej, w tej grupie chorych używane są też schematy VCD lub VCD-Lite, a niekiedy VTd z redukcją dawek cyklofosfamidu, talidomidu i bortezomibu zależnie od wieku i stanu sprawności ogólnej.

Schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
MPV				
Melfalan	9 mg/m ²	p.o.	1-4	Cykle 42-dniowe (9 cykli)
Prednizon	60 mg/m ²	p.o.	1-4	
Bortezomib**	1,3 mg/m ²	s.c.	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (w cyklach 1-4 lub w cyklu 1) 1, 8, 22, 29 (w cyklach 5-9 lub w cyklach 2-8)	
MPT				
Melfalan	4 mg/m ²	p.o.	1-7	Cykle powtarzane co 4 tygodnie (6-12 cykli)
Prednizon	40 mg/m ²	p.o.	1-7	
Talidomid*	100 mg/d.	p.o.	à la longue	
Rd				
Lenalidomid*	25 mg/d	p.o.	1-21	cykle 28-dniowe
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4 9-12 17-20	
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4 lub 1, 8, 15, 22	
MPR				
Melfalan	0,18 mg/kg	p.o.	1-4	Cykle 28-dniowe (9 cykli)
Prednizon	2 mg/kg	p.o.	1-4	
Lenalidomid†	10 mg	p.o.	1-21 * po cyklu 9. podtrzymywanie do progresji	

* zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej: ASA w dawce 75-150 mg/d p.o. lub drobnocząsteczkowej heparyny w dawce profilaktycznej s.c.
** aktualne rekomendacje ESMO wskazują na możliwość stosowania bortezomibu 1 x tydzień we wszystkich schematach indukujących, preferencyjną drogą podania bortezomibu jest forma s.c., dożylnie może być stosowany jedynie w wyjątkowych sytuacjach

Chorzy kwalifikujący się do autoHSCT

Pierwsza grupa to młodszy chorzy, poniżej ok. 70. roku życia bez współistniejących innych chorób, które wpływają na stan ogólny pacjenta. Tych chorych klasyfikuje się do leczenia mieloablacyjnego HDT (ang. high dose therapy)

	<p>wspomaganego przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych autoHSCT (ang. auto-hematopoietic stem cell transplantation).</p> <p>Chorzy kwalifikujący się do autoHSCT powinni otrzymać leczenie indukujące wg protokołów VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) lub PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon). Do procedury autoHSCT kwalifikuje się chorych w wieku < 70. r.ż. w dobrym stanie biologicznym. Obecnie uznaje się, że procedura pobierania komórek krwiotwórczych (mobilizacja), jak również przeszczepienie powinny być wykonywane wcześniej, tj. po 3-4 cyklach terapii indukującej. Stosowane schematy terapeutyczne umożliwiają uzyskanie odpowiedzi u dużego odsetka na wczesnym etapie leczenia. Przeświadczenie, że materiał przeszczepowy pobrany wcześniej przed uzyskaniem głębszych odpowiedzi będzie w większym stopniu zanieczyszczony komórkami szpiczakowymi, wywodzi się z ery przed wprowadzeniem nowych skutecznych schematów terapeutycznych i nie znajduje potwierdzenia w aktualnie prowadzonych badaniach. Zgodnie z rekomendacjami europejskimi i amerykańskimi wszyscy kwalifikujący się do procedury autoHSCT powinni po terapii indukującej otrzymać konsolidację leczenia w postaci melfalanu w dużych dawkach (HDT) i autoHSCT, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi po (3*) 4-6 cyklach leczenia indukującego (* wskazania Mayo Clinic przy użyciu schematu RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon)).</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie dotyczy</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
<p>IHiT (polskie)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia szpiczaka plazmocytoowego</p> <p><u>Chemioterapia indukująca remisję</u></p> <p>W pierwszym rzucie powinien być stosowany schemat zawierający talidomid. Chorzy do 65 roku życia, bez dodatkowych obciążeń, powinni otrzymać 4-6 cykli CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) celem uzyskania CR/PR. Nie należy kontynuować leczenia dłużej niż 6 cykli, o ile nie doszło do przerwania jego ciągłości na okres dłuższy niż 2-3 miesiące (26-28). Wszyscy pacjenci leczeni talidomidem powinni otrzymywać profilaktykę przeciwzakrzepową. Leczenie powinno zakończyć się mobilizacją komórek progenitorowych, a następnie podaniem wysokodawkowanego melfalanu połączonego z auto-HSCT. Chorzy, którzy w wyniku leczenia pierwszego rzutu nie uzyskali nawet PR powinni otrzymać leczenie alternatywne z włączeniem bortezomibu.</p> <p><u>Chorzy nie będący kandydatami do leczenia za pomocą auto-HSCT</u></p> <p>Chorzy nie będący kandydatami do leczenia za pomocą auto-HSCT powinni otrzymywać w pierwszym rzucie schemat lekowy zawierający talidomid: CTD lub MPT (melfalan, prednison, talidomid). W tej grupie chorych preferowane jest stosowanie łagodniejszej formy CTD – CTDa (ang. attenuated). Nie należy kontynuować leczenia dłużej niż 6-8 cykli (29-31). Wszyscy chorzy otrzymujący talidomid powinni otrzymywać profilaktykę zakrzepową.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie dotyczy</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>NCCN 2020 (amerykańskie)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia szpiczaka plazmocytoowego</p> <p><u>Zalecenia dotyczące pierwszej linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji</u></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib / lenalidomid / deksametazon (kategoria 1)¹ ▪ Daratumumab / lenalidomid / deksametazon (kategoria 1) ▪ Lenalidomid / niskie dawki deksametazonu (kategoria 1)^{2,3} ▪ Bortezomib / cyklofosfamid / deksametazon⁴ <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Karfilzom b / lenalidomid / deksametazon ▪ Iksazom b / lenalidomid / deksametazon ▪ Daratumumab / bortezomib / melfalan / prednison (kategoria 1) <p>Użyteczne w niektórych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib / deksametazon² ▪ Cyklofosfamid / lenalidomid / deksametazon ▪ Karfilzom b / cyklofosfamid / deksametazon⁵ <p>¹ 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>² 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>³ przyjmowanie terapii należy kontynuować do progresji</p> <p>⁴ 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. 5 opcja u pacjentów z niewydolnością nerek oraz obwodową neuropatią</p>

	<p><i>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej. Kategoria zaleceń: 1 jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody 2A jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>ASCO/CCO 2019 (amerykańskie)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim</p> <p><u>Leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim niekwalifikujących się do przeszczepu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zalecenia dotyczące leczenia początkowego pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, powinny być zindywidualizowane na podstawie decyzji lekarza i pacjenta. Należy wziąć pod uwagę wiele czynników takich jak: stadium choroby, ryzyko cytogenetyczne, wiek, choroby towarzyszące, stan sprawności, stan kruchości (ang. frailty status) i preferencje pacjenta (typ rekomendacji: oparty na dowodach; jakość dowodów: pośrednia, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: silna). ▪ Zalecenia dotyczące leczenia początkowego chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu powinny uwzględniać co najmniej nowy lek (immunomodulujący lub inhibitor proteasomu) i jeśli to możliwe steroid (typ rekomendacji: oparty na dowodach; jakość: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: silna). ▪ W leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu należy rozważyć schematy trójlekowe zawierające bortezomib, lenalidomid, deksametazon. Można rozważyć również daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (typ rekomendacji: oparty na dowodach; jakość: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: silna). ▪ Lekarze i pacjenci powinni zrównoważyć potencjalną poprawę odpowiedzi i kontrolę choroby z możliwym zwiększeniem toksyczności. Początkowe dawkowanie należy zindywidualizować na podstawie wieku pacjenta, czynności nerek, chorób współistniejących, stanu funkcjonalnego i stanu kruchości. Kolejne dawkowanie może być dostosowane do początkowej odpowiedzi i tolerancji (typ rekomendacji: oparty na dowodach; jakość: pośrednia, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana). ▪ Podczas rozpoczęcia leczenia immunomodulującego lub schematu opartego na inhibitorze proteasomu należy mieć na uwadze zapewnienie ciągłej terapii w trakcie leczenia o ustalonym czasie trwania (typ rekomendacji: oparty na dowodach; jakość: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: silna). ▪ Celem terapii początkowej u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu powinno być osiągnięcie najlepszej jakości i poziomu remisji (typ rekomendacji: oparty na dowodach; jakość: pośrednia, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana). ▪ Poziom odpowiedzi na leczenie należy ocenić zgodnie z kryteriami IMGW niezależnie od kwalifikowalności do przeszczepu (typ rekomendacji: evidence base; oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana). ▪ Nie ma wystarczających dowodów potwierdzających zmianę rodzaju i długości terapii w oparciu o poziom odpowiedzi na leczenie mierzony konwencjonalnymi metodami IMWG lub MRD (ang. minimal residual disease) (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość: niska, ryzyko stosowania przewyższa korzyści; rekomendacja: umiarkowana). ▪ 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/spelnione, co powinno wpłynąć na intensywność i czas trwania leczenia. Zaleca się ponowne zdefiniowanie celów w oparciu o reakcję, objawy i jakość życia (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość: niska, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana). ▪ Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów z uwzględnieniem modyfikacji dawki w oparciu o poziomy toksyczności, neutropenię, gorączkę/infekcje, tolerancję działań niepożądanych, stan sprawności, czynność wątroby i nerek oraz zgodnie z celami leczenia (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość: niska, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana). <p>Leki stosowane w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim</p>

	Agent	Route	Dose	Schedule
	Immunomodulatory drugs			
	Thalidomide	Oral	50-200 mg	Daily
	Lenalidomide	Oral	5-25 mg	Daily for 21 of 28 days
	Pomalidomide	Oral	1-4 mg	Daily for 21 of 28 days
	Proteasome inhibitors			
	Bortezomib	Subcutaneous/ intravenous	0.7-1.6 mg/m ²	Once or twice weekly
	Carfilzomib	Intravenous	20-70 mg/m ²	Once or twice weekly for 3 or 4 weeks
	Ixazomib	Oral	2.3-4 mg	Weekly for 3 or 4 weeks
	Monoclonal antibodies			
	Daratumumab	Intravenous	16 mg/kg	Weekly → every 2 weeks → monthly
	Elotuzumab	Intravenous	10 mg/kg	Weekly → every 2 weeks → monthly
	Alkylators			
	Cyclophosphamide	Oral	50 mg 300-500 mg/m ²	Daily Weekly
	Melphalan	Oral	9 mg/m ²	Daily × 4 days/cycle
	Melphalan	Intravenous	140-200 mg/m ²	Once for transplant
	HDAC inhibitors			
	Panobinostat	Oral	10-20 mg	Three times weekly for 2 or 3 weeks
	Steroids			
	Dexamethasone	Oral	20-40 mg	Weekly
	Prednisone	Oral	25-50 mg	Every other day
	Anthracyclines			
	Doxorubicin HCl liposomal	Intravenous	30 mg/m ²	Every 3 weeks
	Abbreviation: HDAC, histone deacetylase.			
	Typ rekomendacji			
	<p><i>Oparte na dowodach - W opublikowanych badaniach odnaleziono wystarczające dowody naukowe, pozwalające na sformułowanie na ich podstawie zaleceń.; Formalny konsensus - 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.; Nieformalny konsensus - 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”). <u>Sila zaleceń</u> - Silna 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 przekonywujące czynniki (omówione w przeglądzie literatury i analizach) mogą również uzasadniać uznanie zalecenia za silne. Umiarkowane 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 przekonywujące czynniki (omówione w przeglądzie literatury i analizach) mogą również uzasadniać uznanie zalecenia za umiarkowane.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano. fundusze niezbędne na administrację projektu zostały zapewnione przez ASCO.</i></p>			
NCI 2019 (amerykańskie)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim</p> <p><u>Starsi pacjenci (nie kwalifikujący się do przeszczepu):</u></p> <p>Schematy trójlewkowe, które można stosować u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, u których współistniejące choroby są minimalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid, bortezomib, deksametazon (VRd) • cyklofosfamid, bortezom b, deksametazon (CyBorD) <p>W przypadku wystąpienia trudności w zastosowaniu schematów trójlewkowych, można zastosować schematy dwulewkowe, takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (VD) lub • lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) <p>oraz schemat trójlewkowy taki jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bortezomib, melfalan, prednizon (VMP). <p>Daratumumab w skojarzeniu z wyżej wymienionymi schematami dwulewkowymi i trójlewkowymi był badany w badaniach klinicznych II i III fazy.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie korzystano.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano.</i></p>			
NICE 2019 (brytyjskie)	<p>Wytyczne dotyczą oceny zastosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym.</p>			

	<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"> • stosowanie talidomidu jest przeciwwskazane (uwzględniając występujące wcześniej schorzenia, które mogą się nasilać) lub • pacjent nie toleruje talidomidu, i • firma dostarczy lenalidomid zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie dotyczy</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>NICE 2016 (aktualizacja 2018) (brytyjskie)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia chorych ze szpiczakiem</p> <p>Leczenie pierwszej linii nowozdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego u chorych niekwalifikujących się do przeszczepu</p> <p>Bortezomib jest zalecany w połączeniu z deksametazonem lub deksametazonem i talidomidem, w leczeniu indukcyjnym dorosłych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii w dużych dawkach z przeszczepem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Talidomid w skojarzeniu z lekiem alkilującym i kortykosteroidem jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w pierwszej linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim, niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem komórek macierzystych.</p> <p>Bortezomib w skojarzeniu z lekiem alkilującym i kortykosteroidem jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w pierwszej linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy nie kwalifikują się do stosowania melfalanu w wysokich dawkach z przeszczepieniem komórek macierzystych oraz ▪ w przypadku braku tolerancji lub przeciwwskazań do stosowania talidomidu. <p>Nie odnaleziono wytycznych dotyczących stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie dotyczy</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>ESMO 2017 (europejskie)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim u pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji</u></p> <p>W ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji, rekomenduje się stosowanie schematów, na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych fazy III [I, A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bortezomib/melfalan/prednizon (VMP), • lenalidomid/deksametazon w niskiej dawce (Rd) • bortezomib/lenalidomid/deksametazon (VRd). <p>Schematy VMP i Rd zostały zaakceptowane do stosowania w tym wskazaniu przez EMA (ang. European Medicines Agency). Wskazanie rejestracyjne lenalidomidu w schemacie Rd uwzględnia stosowanie leku do progresji choroby.</p> <p>W analizowanym wskazaniu zarejestrowany jest także schemat melfalan/prednizon/talidomid (MPT), jednak w badaniu FIRST wykazano jego mniejszą skuteczność w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby PFS i przeżycia całkowitego OS w porównaniu z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem.</p> <p>Bortezomib, cyklofosfamid i deksametazon (VCD) nie są zatwierdzone przez EMA (brak danych kontrolnych), ale są stosowane, dając wysokie wskaźniki odpowiedzi i wydłużone PFS [III, A].</p> <p>Dodanie bortezomibu do schematu Rd (schemat VRd) związane jest z istotną poprawą przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego. Schemat ma akceptowalny profil korzyści i ryzyka, jednakże nie jest zatwierdzony przez EMA.</p> <p>Inne opcje terapeutyczne stanowią:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon (VCD) • melfalan / prednizon / lenalidomid (MPR) • melfalan/prednizon (MP) • cyklofosfamid/talidomid/deksametazon (CTD) • melfalan/prednizon/talidomid (MPT) • bendamustyna i prednizon. (dopuszczona przez EMA u chorych z kliniczną neuropatią w momencie rozpoznania). <p>Schemat melfalan/prednizon/lenalidomid (MPR) został zaakceptowany do stosowania przez EMA, ale nie jest powszechnie stosowany, a zatem nie stanowi standardowej terapii.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością. III Badania kohortowe prospektywne Kategorie rekomendacji: A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja. C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), rekomendacja</i></p>

	opcjonalna Źródło finansowania: brak informacji. Metodyka: dostępne na stronie internetowej http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology . Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy zgłosili konflikt interesów)
--	--

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, deksemetazon, 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, 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; PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; Rd – schemat lenalidomid, deksametazon, SLiM CRAB - zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym; VCD – schemat bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon, Vd – schemat bortezomib, deksametazon, VMP – schemat bortezomib, melfalan, prednizon; VRd – schemat bortezomib, lenalidomid, deksametazon

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów do dnia przekazania niniejszego opracowania.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r., lenalidomid jest dostępny w ramach programu lekowego dedykowany chorym na szpiczaka plazmocytowego, obejmujący wyłącznie osoby z oporną i nawrotową postacią choroby – program B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (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
- deksametazon w skojarzeniu z lenalidomidem i karfilzomibem

Ponadto w ramach katalogu chemioterapii (katalog C) w leczeniu szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0) oraz szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) refundowane są następujące substancje czynne: bendamustyna, bleomycyna, bortezomib (zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej), cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, karboplatyna, melfalan, pleryksafor, winkrystyna.

Chemioterapia dedykowana szpiczakowi plazmocytowemu jest również refundowana w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe”. Deksametazon, prednizon, melfalan finansowane są w ramach wykazu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Talidomid jest finansowany w ramach chemioterapii (katalog świadczeń dodatkowych), jako substancja czynna sprowadzana z zagranicy w trybie importu docelowego dla ratowania życia lub zdrowia pacjentów (status finansowania talidomidu na podstawie Zarządzenia 56/2020/DGL, Załącznik 1t - Katalog refundowanych substancji czynnych - substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP).

Szczegóły dotyczące dotychczasowego finansowania znajdują się APD Wnioskodawcy w rozdziale 9.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji																																																												
<p>Komparator główny: • VMP (bortezom, melfalan, prednizon);</p> <p>Komparatory dodatkowe: • VTD (bortezom, talidomid, deksametazon) • MPT (melfalan, prednizon, talidomid)</p>	<p>[Redacted]</p> <table border="1" data-bbox="331 815 1098 1122"> <tr> <td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td> </tr> </table> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Melfalan finansowany jest w ramach wykazu C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) oraz w ramach wykazu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wskazaniu nowotwory złośliwe. ✓ Prednizon finansowany jest w ramach wykazu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wskazaniu nowotwory złośliwe oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. ✓ Talidomid jest finansowany w ramach chemioterapii (katalog świadczeń dodatkowych), jako substancja czynna sprowadzana z zagranicy w trybie importu docelowego dla ratowania życia lub zdrowia pacjentów. Wskazanie rejestracyjne talidomidu dotyczy połączenia z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. Ponadto Rada Przejrzystości i Prezes AOTMIT uważają za zasadne 	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<p>Komparatory przyjęte przez wnioskodawcę stanowią 3 schematy leczenia VMP, VTD, MPT możliwe do zastosowania u nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do auto-HSCT.</p> <p>Wszystkie schematy zalecane są przez wytyczne, ale nie stanowią jedynych rekomendowanych opcji leczenia. W wytycznych jako najczęściej stosowane schematy terapeutyczne wymieniono m.in. schematy: Rd (lenalidomid, deksametazon), ale także wskazane przez wnioskodawcę komparatory MPT (melfalan, prednizon, talidomid), VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VCD (bortezomib, cyklofosamid, deksametazon). W wytycznych PGS z 2018 podano, że w praktyce klinicznej, w tej grupie chorych używany jest niekiedy schemat VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon).</p> <p>Zgodnie z raportem NFZ najczęściej wykorzystywanym jako pierwszy schematem chemioterapii w leczeniu nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w 2016 r. w Polsce, niepoddawanych auto-HSCT, był schemat VTD (28%), a kolejnymi schematy VCD (16%), CTD (13%), VD (11%), VMP (11%), MPT (6%), pozostałe (14%).</p> <p>Wnioskodawca nie uwzględnił jako komparatorów schematów VCD i CTD, VD stosowanych w ocenianym wskazaniu w Polsce. Należy mieć na uwadze, że schemat Rd (lenalidomid, deksametazon) również może stanowić komparator po objęciu go refundacją.</p>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																																			

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>finansowanie talidomidu zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, czyli w I linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego.</p> <p>✓ Deksametazon finansowany jest w ramach wykazu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Jako komparator dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych przyjęto najczęściej stosowane w warunkach polskich terapie refundowane, a więc: schematy VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) i MPT (melfalan, prednizon, talidomid)."</p>	

Skróty: VMP – bortezomib, melfalan, prednizon; MPT – melfalan, prednizon, talidomid; VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon; CTD – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon

Komentarz:

Komparatory przyjęte przez wnioskodawcę stanowią 3 schematy leczenia VMP, VTD, MPT możliwe do zastosowania u nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do auto-HSCT.

W większości odnalezionych wytycznych najczęściej stosowane schematy terapeutyczne w leczeniu grupy nieleczonych wcześniej chorych niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii i procedury auto-HSCT wymieniono schematy: **RVd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon)**, Rd (lenalidomid, deksametazon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid), VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon). W wytycznych PGS z 2018 wskazano, że w praktyce klinicznej, w tej grupie chorych używany jest niekiedy schemat VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon). Inne protokoły i opcje terapeutyczne stanowią: VMP-D (bortezomib, melfalan, prednizon + daratumumab), MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid), VD (bortezomib, deksametazon), BP (bendamustyna, prednizon), CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), DRD (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), MP (melfalan, prednizon).

W wytycznych wskazano, 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 PTOK 2019 podkreślono, że do niedawna najlepszymi metodami leczenia pierwszej linii pacjentów niekwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT były schematy VMP i Rd, które nadal są powszechnie stosowane. Schemat Rd kontynuowany do progresji choroby jest bardzo aktywny i jednocześnie wygodny dla pacjenta ze względu na formę w pełni doustną.

Zgodnie z raportem NFZ najczęściej jako pierwszy schematem chemioterapii w leczeniu nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym w 2016 r. w Polsce, niepoddawanych następnie auto-HSCT, stosowany był schemat VTD (28%). Kolejnymi wykorzystywanymi schematami były schematy VCD (16%), CTD (13%), VD (11%), VMP (11%), MPT (6%), pozostałe (14%).

Wnioskodawca nie uwzględnił jako komparatorów schematów VCD i CTD, VD stosowanych w ocenianym wskazaniu w Polsce. Należy mieć na uwadze, że schemat Rd (lenalidomid, deksametazon) również może stanowić komparator po objęciu go refundacją.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z nieleczonej poprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.	-
Interwencja	<p>Schemat RVd</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>leczenie początkowe</u> (maksymalnie 8 cykli): <ul style="list-style-type: none"> ✓ lenalidomid (Revlimid, Celgene) w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego cyklu, ✓ bortezomib we wstrzyknięciu podskórnym (1,3 mg/m² powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu, ✓ deksametazon w dawce 20 mg/dobę doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. powtarzanych 21-dniowych cykli; ▪ <u>kontynuacja leczenia</u> (do progresji choroby): <ul style="list-style-type: none"> ✓ lenalidomid (Revlimid, Celgene) w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 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 (pacjenci mogą kontynuować leczenie lenalidomidem i deksametazonem do progresji choroby lub nietolerancji). 	-
Komparatory*	<p>Schemat VMP</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ bortezomib podawany dożylnie w dawce 1,3 mg/m²/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/m²/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m²/d w dniach 1-4); <p>Schemat MPT</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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); <p>Schemat VTD</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ bortezomib 1,3 mg/m², 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). <p>Biorąc pod uwagę dostępność danych klinicznych dla schematu VMP, ograniczoną ilość badań klinicznych potwierdzających skuteczność schematu VTD w analizowanej populacji chorych, oraz ze względu na częstsze stosowanie schematu VMP niż VTD i MPT w analizowanej</p>	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>populacji chorych (odpowiednio 45%, 21% i 12% na podstawie opinii 9 ekspertów klinicznych) schemat ten będzie stanowił główny komparator dla lenalidomidu w skojarzeniu z botrezomibem i deksametazonem. Schematy VTD i MPT będą stanowiły komparatory dodatkowe.</p>	
Punkty końcowe	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), ▪ przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), ▪ odpowiedź na leczenie, ▪ czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie. <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane łącznie, ▪ zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3, ▪ zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym 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, ▪ pozostałe zdarzenia niepożądane, ▪ zgony, ▪ drugie pierwotne nowotwory. 	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania randomizowane z grupą kontrolną, ▪ Badania wtórne, ▪ Badania oceniające efektywność praktyczną. <p>Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako: prospektywne, z randomizacją, z grupą kontrolną.</p> <p>W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.</p> <p>W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych).</p> <p>Do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.</p>	<p>Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pogładowy i przeglądowy charakter publikacji, ▪ doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, ▪ badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, ▪ badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, ▪ badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia lenalidomidem.
Inne kryteria	<p>Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).</p> <p>Na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego do analizy włączono badania dla schematu MPT niezależnie od dawkowania, stosowanego przez maksymalnie 72 tygodnie (w tym włączano badania, w których melfalan i prednizon stosowane są w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu).</p> <p>Do analizy włączono badania, w których analizowano stosowanie schematu VTD niezależnie od dawkowania.</p>	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination. Jako datę wyszukiwania podano 27 maja 2020 r.

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 korzystano również z: bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, strony internetowej producenta leku: <https://www.celgene.com/research-development/clinical-trials/celgene-sponsored-trials/>, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 7 pierwotnych badań z randomizacją **SWOG S0777**, **FIRST**, **IFM 99-06**, **IFM 01-01**, **Sacchi 2011**, **VISTA**, **UPFRONT**. Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono następujące publikacje:

1. Badanie randomizowane **SWOG S0777**, porównujące stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) – porównanie bezpośrednio.

2. Badania kontrolowane z randomizacją, dotyczące schematów: bortezomib + melfalan + prednizon (VMP), bortezomib + talidomid + deksametazon (VTD) i melfalan + prednizon + talidomid (MPT) :

- badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego VRd z MPT:
 - badanie **SWOG S0777** (Durie 2020, Durie 2017) - badanie porównujące stosowanie VRd vs Rd
 - badanie **FIRST** (Benboubker 2014, Hulin 2016, Facon 2017) - porównujące stosowanie Rd vs MPT
- badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego VRd z VMP:
 - badanie **SWOG S0777** (Durie 2020, Durie 2017) - badanie porównujące stosowanie VRd vs Rd
 - badanie **FIRST** (Benboubker 2014, Hulin 2016, Facon 2017) - porównujące stosowanie Rd vs MPT
 - badanie: **IFM 99-06** (Facon 2007) - porównujące MPT vs MP
 - badanie: **IFM 01-01** (Hulin 2009) - porównujące MPT vs MP
 - badanie: **Sacchi 2011** - porównujące MPT vs MP
 - badanie **VISTA** (Mateos 2010, Miguel 2008) - porównujące stosowanie VMP vs MP
- badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego VRd z VTD:
 - badanie **UPFRONT** (Niesvizky 2015) - porównujące stosowanie VTD vs VMP
 - wyniki porównania pośredniego RVd vs VMP

Dodatkowo w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, wnioskodawca odnalazł 6 opracowań wtórnych, których celem było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i/lub metaanalizy sieciowej: Blommstein 2019, Gil-Sierra 2020, Cao 2019, Piechotta 2019, Ramasamy 2019, Sekine 2019, dotyczących terapii stosowanych w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych; opracowanie pCODR 2019 dotyczące terapii stosowanych w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym,

bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oraz 1 raport HTA. Wyniki wszystkich włączonych opracowań wtórnych przedstawiono w ramach AKL Wnioskodawcy w rozdz. 4.1.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badań SWOG S0777, FIRST, IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011, VISTA, UPFRONT.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>SWOG S0777 <u>Źródło</u> finansowania: NIH, NCI, NCTN, Millennium Pharmaceuticals, Takeda Oncology Company i Celgene Corporation</p>	<p>Typ badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (139 ośrodków), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, bez zaślepienia (badanie otwarte) <p>Hipoteza: bd (domyślnie superiority)</p> <p>Okres obserwacji: Mediany okresów obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 55 mies. (Durie 2017) 84 mies. (Durie 2020) <p>Porównane interwencje RVd vs Rd</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie początkowe RVd (8 cykli po 21 dni) <p>lenalidomid w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego cyklu, bortezomib we wstrzyknięciu podskórnym (1,3 mg/m² powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon w dawce 20 mg/dobę doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. powtarzanych 21-dniowych cykli</p> <p><u>Leczenie indukujące</u> Całkowita ilość lenalidomidu podanego w indukcji dla każdej grupy: VRd: całkowita dawka 2800 mg; Rd: całkowita dawka 3150 mg.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące Rd do progresji choroby</u> Po zakończeniu indukcji wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące 25 mg lenalidomidu doustnie raz dziennie przez 21 dni plus 40 mg deksametazonu doustnie raz dziennie przez dni 1., 8., 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu.</p> <p>Kontynuowano leczenie podtrzymujące do pojawienia się progresji choroby, efektów toksyczności lub wycofania pacjenta.</p> <p><u>Przyszły przeszczep</u> Pobranie komórek macierzystych było dozwolone od pacjentów rozważających przyszły przeszczep.</p> <p>Metoda analizy wyników: Analiza statystyczna dla populacji ITT (ang. intent to treat); Bezpieczeństwo: analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym; wiek ≥18 lat; obecność kryteriów CRAB z chorobą mierzalną (na podstawie oceny wolnych łańcuchów lekkich); stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group 0-3; dopuszczalne wartości morfologii krwi: hemoglobina ≥9 g/dl, bezwzględna liczba neutrofilii ≥1 × 10³ komórek na mm³, liczba płytek ≥80 000 /mm³. <p>Liczba pacjentów: 525</p> <ul style="list-style-type: none"> RVd N=264 Rd N=261 <p><u>Pobór komórek macierzystych</u> 46/471 (10%) pacjentów</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <p>Drugorzędowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS); odpowiedź na leczenie – zgodnie z kryteriami International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma; bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane) pobranie próbek (ang. bank specimens) do przyszłych badań medycyny translacyjnej (ang. translational medicine research)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>FIRST <u>Źródło finansowania:</u> Intergroupe, Francophone du Myélome i Celgene</p>	<p>Typ badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> międzynarodowe, wieloośrodkowe (246 ośrodków), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, bez zaślepienia (badanie otwarte) <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Okres obserwacji: Mediany okresów obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 37 mies. (Benboubker 2014); 45,5 mies. (Hulin 2016); 67 mies. (Facon 2018). <p>Porównane interwencje Rd vs MPT</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Rd kontynuacja do progresji choroby</u> <u>Rd 72 tyg. (18 cykli)</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. <u>MPT 72 tyg. (12 cykli)</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. <p>Metoda analizy wyników: Analiza statystyczna dla populacji ITT (ang. intent to treat); Bezpieczeństwo: analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z nieleczonym uprzednio objawowym i mierzalnym szpiczakiem plazmocytowy wiek ≥65 lat lub <65 lat u chorych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu stan sprawności ECOG 0-2 (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) klirens kreatyniny 30 ml/min <p>Liczba pacjentów: 1623</p> <ul style="list-style-type: none"> Rd kontynuacja do progresji choroby N=535 Rd N=541 MPT N=547 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS); odpowiedź na leczenie – liczba chorych, którzy osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź zgodnie z kryteriami International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma; czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; czas trwania odpowiedzi na leczenie; czas do progresji choroby; czas do niepowodzenia leczenia; czas do II linii terapii; odsetek chorych wymagających II linii terapii; przeżycie wolne od progresji choroby podczas II linii terapii; leki stosowane w ramach II linii terapii; jakość życia; bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane)
<p>IFM 99-06 <u>Źródło finansowania:</u> Centre Hospitalier et Universitaire de Lille</p>	<p>Typ badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> międzynarodowe wieloośrodkowe (73 ośrodki) kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, brak danych o zaślepieniu <p>Hipoteza: bd</p> <p>Okres obserwacji: Mediany okresów obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana 36,8 mies., mediana 51,5 mies. <p>Porównane interwencje MPT vs MP</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>MPT 72 tyg. (12 cykli)</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 400 mg/d; <u>MP 72 tyg. (12 cykli)</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; <u>MEL100</u> przeszczep + melfalan 100 mg/m² <p>Metoda analizy wyników: Analiza statystyczna dla populacji ITT (ang. intent to treat); Bezpieczeństwo: analiza przeprowadzona w populacji</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> szpiczak plazmocytowy w stadium II lub III wg Duriego i Salmona (lub stadium I dużego ryzyka); wiek 65-75 lat (lub chorzy w wieku <65 lat niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej szpiczak plazmocytowy uprzednio nieleczony (z wyjątkiem radioterapii w dawkach minimalnych w celu złagodzenia objawów). <p>Liczba pacjentów: 447</p> <ul style="list-style-type: none"> MPT N=125 MP N=196 MEL100 N=126 <p><u>przeszczep</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 12 pacjentów, którzy otrzymywali MP lub MPT, przeszło przeszczep 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie; przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); przeżycie po progresji choroby; bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.		
IFM 01-01 <u>Źródło finansowania:</u> Centre Hospitalier Universitaire de Nancy	Typ badania: - międzynarodowe - wieloośrodkowe (44 ośrodki) - kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, - brak danych o zaślepieniu Hipoteza: bd Okres obserwacji: • mediana 47,5 mies. Porównane interwencje MPT vs MP • <u>MPT 72 tyg. (12 cykli)</u> melfalan w dawce 0,2 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 100 mg/d. • <u>MP 72 tyg. (12 cykli)</u> melfalan w dawce 0,2 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, placebo. Metoda analizy wyników: Analiza statystyczna dla populacji ITT (ang. intent to treat) - u chorych, którzy otrzymali leczenie.	Kryteria włączenia: - nowozdiagnozowany szpiczak plazmocytowy w stadium II lub III wg Duriego i Salmona (lub stadium I dużego ryzyka); - wiek ≥ 75 lat. Liczba pacjentów: 232 • MPT N=115 • MP N=117	Pierwszorzędowy punkt końcowy - przeżycie całkowite (OS) Drugorzędowe punkty końcowe: - odpowiedź na leczenie; - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); - bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).
Sacchi 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Associazione Angela Serra per la Ricerca sul Cancro	Typ badania: - międzynarodowe - wieloośrodkowe (135 ośrodków) - kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, - bez zaślepienia (badanie otwarte) Hipoteza: bd Okres obserwacji: • mediana 30 mies. Porównane interwencje MPT vs MP • <u>MPT 24-48 tyg. (6-12 cykli)</u> melfalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m ² /d w dniach 1-4, talidomid w dawce 100 mg/d; • <u>MP 24-48 tyg. (6-12 cykli)</u> melfalan w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/d w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m ² /d w dniach 1-4, placebo. Metoda analizy wyników: Analiza statystyczna dla populacji ITT (ang. intent to treat) - u chorych, którzy otrzymali leczenie.	Kryteria włączenia: - chorzy w wieku >65 lat lub młodsi, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepu ; - nowozdiagnozowany szpiczak plazmocytowy w stadium II lub III; - stan sprawności ECOG ≤ 3 Liczba pacjentów: 135 • MPT N=70 • MP N=65	Punkty końcowe: - odpowiedź na leczenie wg kryteriów European Group for Blood and Marrow Transplantation; - przeżycie całkowite (OS); - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); - bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).
VISTA <u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson Pharmaceutical Research i Development and Millennium Pharmaceuticals	Typ badania: - międzynarodowe, - wieloośrodkowe (151 ośrodków) - kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, - bez zaślepienia (badanie otwarte) Hipoteza: bd Okres obserwacji (mediana):	Kryteria włączenia: - nowozdiagnozowany, uprzednio nieleczony, objawowy, mierzalny szpiczak plazmocytowy - chorzy, którzy nie kwalifikują się do wysokodawkowej chemioterapii i przeszczepu z powodu wieku (≥ 65 lat) lub chorób współistniejących	Pierwszorzędowy punkt końcowy - czas do progresji choroby TTP (ang. time to disease progression) Drugorzędowe punkty końcowe: - odpowiedź na leczenie wg kryteriów European Group for Blood and Marrow

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • 16,3 mies. (Miguel 2008) • 36,7 mies. (Mateos 2010) • 60,1 mies. (Miguel 2013) <p>Porównane interwencje VMP vs MP</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>VMP 54 tyg. (9 cykli)</u> melfalan w dawce 9 mg/m²/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m²/d w dniach 1-4, bortezomib w dawce 1,3 mg/m²/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. • <u>MP 54 tyg. (9 cykli)</u> melfalan w dawce 9 mg/m²/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m²/d w dniach 1-4. <p>Metoda analizy wyników: Analiza statystyczna dla populacji ITT (ang. intent to treat); Bezpieczeństwo: analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.</p>	<p><u>Liczba pacjentów: 682</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • VMP N=344 • MP N=338 	<p>Transplantation (odpowiedź na leczenie wg kryteriów International Uniform Response Criteria została oceniona w ramach analizy post hoc)</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas trwania odpowiedzi na leczenie; - czas do II linii terapii; - przeżycie całkowite (OS); - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; - jakość życia; - bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).
<p>UPFRONT (Niesvisky 2015) <u>Źródło finansowania:</u> <i>Takeda Pharmaceuticals, Millennium Pharmaceuticals, Celgene, Onyx Pharmaceuticals</i></p>	<p>Typ badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe (159 ośrodków) - kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, - przeprowadzone bez zaślepienia (badanie otwarte) <p>Hipoteza: bd</p> <p>Okres obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana 42,7 mies. <p>Porównane interwencje VTD vs VMP</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>VMP 24 tyg. (8 cykli)</u> bortezomib 1,3 mg/m², w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu, melfalan 9 mg/m² i prednizon 60 mg/m² między 1 a 4 dniem (w każdym cyklu); po 25 tygodniu (5 cykli po 35 dni): bortezomib 1,6 mg/m², w dniu 1, 8, 15 i 22 • <u>VTD 24 tyg. (8 cykli)</u> bortezomib 1,3 mg/m², w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 [cykle 1 to 4], a potem 1, 2, 4 i 5 [cykle 5 to 8], talidomid 100 mg między 1 a 21 dniem (w każdym cyklu); po 25 tygodniu (5 cykli po 35 dni): bortezomib 1,6 mg/m², w dniu 1, 8, 15 i 22 • <u>VD 24 tyg. (8 cykli)</u> bortezomib 1,3 mg/m², w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 [cykle 1 to 4], a potem 1, 2, 4 i 5 [cykle 5 to 8]; po 25 tygodniu (5 cykli po 35 dni): bortezomib 1,6 mg/m², w dniu 1, 8, 15 i 22. <p>Metoda analizy wyników: Analiza statystyczna dla populacji ITT (ang. intent to treat) - analiza OS, PFS i jakości życia u wszystkich chorych randomizowanych, analiza odpowiedzi na leczenie u chorych,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z nieleczonym uprzednio lub bezobjawowym szpiczakiem plazmocytowym którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (wiek ≥65; choroby współistniejące, preferencje) - z odpowiednim uszkodzeniem organów lub tkanek; - chorzy, którzy nie kwalif kują się do przeszczepu (wiek ≥65; choroby współistniejące, preferencje); - stan sprawności Karnofsky'ego ≥50%; - choroba mierzalna, wymagająca systemowej terapii (immunoglobulina białkowa M w surowicy (Ig) G lub IgM >1 g/dl, IgA lub IgD >0,5 g/dl, lub wydalanie łańcucha lekkiego z moczem ≥200 mg w ciągu 24 godzin). <p><u>Liczba pacjentów: 502</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • VMP N=167 • VTD N=167 • VD N=168 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma; - czas trwania odpowiedzi na leczenie; - czas do II linii terapii; - przeżycie całkowite (OS); - jakość życia; - bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	którzy otrzymali leczenie oraz mieli pomiar początkowy i co najmniej jeden późniejszy białka M, analiza bezpieczeństwa u chorych, którzy otrzymali leczenie.		

Skróty: RVd – lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; Rd – lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MPT – melfalan, prednizon, talidomid; MP – melfalan, prednizon; MEL100 – przeszczep + melfalan 100 mg/m² (ramię nieuwzględnione w analizie); VMP – bortezomib, melfalan, prednizon; VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon; 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)

Skrótowa charakterystyka populacji z badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka populacji z badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie, grupa	Liczebność populacji	Wiek w latach, mediana (zakres)	Stopień zaawansowania szpiczaka plazmocytozy (ang. Staging System stage), n (%)			Podtyp szpiczaka, n (%)		Zamiar przeszczepu
			I	II	III	IgA	IgG	
SWOG S0777	RVd N=264	bd	bd	bd	78/242 (32%)	bd	bd	168/242 (69%)
	Rd N=261	bd	bd	bd	79/229 (34%)	bd	bd	156/229 (68%)
FIRST	Rd N= 535	73 (44-91)	319 (60)		216 (40)**	138 (26)	334 (62)	bd
	MPT N= 547	73 (51-92)	323 (59)		224 (41)**	123 (22)	350 (64)	bd
IFM 99-06	MPT N= 125	bd	38/112 (34)	42/112 (38)	32/112 (29)	25 (20)	bd	bd
	MP N=196	bd	61/182 (34)	67/182 (37)	54/182 (30)	43 (22)	bd	bd
IFM 01-01	MPT N= 113	bd	25/98 (25)	39/98 (40)	34/98 (35)	31 (28)	bd	bd
	MP N=116	bd	26/104 (25)	47/104 (45)	31/104 (30)	34 (30)	bd	bd
Sacchi 2011	MPT N=64	76 (66-89)	22 (34)	27 (42)	14 (22)	12 (19)	47 (73)	bd
	MP N=54	79 (68-88)	12 (22)	21 (39)	16 (30)	13 (24)	34 (63)	bd
VISTA	VMP N= 344	71 (57-90)	65 (19)*	162 (47)*	120 (35)*	83 (24)*	220 (64)*	bd
	MP N= 338	71 (48-91)	64 (19)*	159 (47)*	115 (34)*	88 (26)*	210 (62)*	bd
UPFRONT	VTD N= 167	73 (66-77)	50 (33)	53 (35)	49 (32)	43 (28)	89 (58)	bd
	VMP N=167	72 (68-77)	41 (25)	63 (39)	58 (36)	40 (25)	100 (62)	bd

*liczebności oszacowane na podstawie podanych wartości procentowych; ** odsetki oszacowane na podstawie podanych wartości liczbowych

Szczegółowy opis badań wskazanych w tabeli znajduje się w rozdziale 4.2. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań SWOG S0777, FIRST, IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011, VISTA, UPFRONT za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego. Wysokie ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenie zaślepienie badaczy i pacjentów dla badań SWOG S0777, FIRST, Sacchi 2011, VISTA i UPFRONT. W pozostałych domenach wnioskodawca wskazał niskie lub nieznanie ryzyko błędu systematycznego. Analitycy Agencji są zgodni z oceną wnioskodawcy. Zestawienie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration, która została przeprowadzona przez Wnioskodawcę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration (przeprowadzona przez Wnioskodawcę)

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
SWOG S0777	niskie [^]	nieznane	wysokie#	nieznane#	niskie	niskie	wysokie#
FIRST	niskie*	niskie*	wysokie#	nieznane#	niskie	niskie	wysokie#
IFM 99-06	nieznane	nieznane	nieznane#	nieznane#	niskie	niskie	nieznane
IFM 01-01	nieznane	nieznane	nieznane#	nieznane#	niskie	niskie	nieznane
Sacchi 2011	niskie**	nieznane	wysokie#	nieznane#	niskie	niskie	wysokie#
VISTA	nieznane	nieznane	wysokie#	nieznane#	niskie	niskie	wysokie#
UPFRONT	niskie***	nieznane	wysokie#	nieznane#	niskie	niskie	wysokie#

[^] algorytm dynamicznej alokacji opracowany przez Pococka i Simona; * zwalidowany interaktywny system odpowiedzi głosowej; ** randomizacja centralna, stratyfikowana; *** generowany komputerowo interaktywny system odpowiedzi głosowej; # 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.

Badania SWOG S0777, FIRST i UPFRONT wnioskodawca ocenił na 3/5 punkty w skali Jadad, bowiem w badaniach nie zastosowano zaślepienia próby. Badanie VISTA oceniono na 2/5 punkty w skali Jadad, a obniżona ocena wynika z braku zaślepienia próby oraz dodatkowo braku opisu metod randomizacji. Badania IFM 99-06, IFM 01-01 oraz Sacchi 2011 oceniono średnio na 2/5 pkt. w skali Jadad. W wymienionych badaniach nie zastosowano zaślepienia lub nie przedstawiono informacji o zaślepieniu oraz dodatkowo w 2 badaniach IFM 99-06, IFM 01-01, VISTA nie opisano metod randomizacji i w 1 badaniu IFM 99-06 opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za niewystarczający. Zestawienie oceny jakości badań według skali Jadad, która została przeprowadzona przez Wnioskodawcę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Ocena jakości badań pierwotnych wg skali Jadad, przeprowadzona przez Wnioskodawcę

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
SWOG S0777	2 [^]	0 (badanie otwarte)	1	3	IIA
FIRST	2*	0 (badanie otwarte)	1	3	IIA
IFM 99-06	1 (brak opisu metod randomizacji)	0 (brak danych o zaślepieniu)	0#	1	IIA

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
IFM 01-01	1 (brak opisu metod randomizacji)	0 (brak danych o zaślepieniu)	1	2	IIA
Sacchi 2011	2**	0 (badanie otwarte)	1	3	IIA
VISTA	1 (brak opisu metod randomizacji)	0 (badanie otwarte)	1	2	IIA
UPFRONT	2***	0 (badanie otwarte)	1	3	IIA

[^] algorytm dynamicznej alokacji opracowany przez Pococka i Simona; * zwalidowany interaktywny system odpowiedzi głosowej; ** randomizacja centralna, stratyfikowana; *** generowany komputerowo interaktywny system odpowiedzi głosowej; # opis uznano za niewystarczający (w badaniu podano liczby chorych nieleczonych zgodnie z przypisanym schematem oraz liczby chorych z odstępstwami od protokołu).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Do analizy włączono jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne, spełniające kryteria włączenia do przeglądu – badanie SWOG S0777. W badaniu tym porównywano bezpośrednio stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd).”

„Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematów VMP, MPT i VTD. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) jako komparator pośredni.”

„Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematów MPT, VMP i VTD. Porównanie pośrednie ze schematem MPT było możliwe poprzez badania RVd vs Rd (SWOG S0777) oraz Rd vs MPT (FIRST), natomiast ze schematem VMP – poprzez badania RVd vs Rd (SWOG S0777), Rd vs MPT (FIRST), 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 RVd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego RVd vs VMP.”

„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.”

„W badaniu SWOG S0777 w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem było więcej kobiet i osób starszych niż w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (odpowiednio: odsetek kobiet 47% vs 37% oraz wiek ≥ 65 lat 48% vs 38%). 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). Poza wymienionymi różnicami proces randomizacji w badaniach był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.”

„W niniejszej analizie nie analizowano modyfikacji dawki oraz wyników w subpopulacjach chorych w zależności od ryzyka, wieku i uzyskanej odpowiedzi na leczenie. W przypadku badania UPFRONT nie analizowano danych dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, z wyjątkiem danych dotyczących parametrów HR (nieдоступnych w publikacji głównej).”

„Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Ramasamy 2020, wskazano na dużą niejednorodność włączonych badań do przeglądu (VISTA, IFM 01/01, IFM 99-06, MM03, FIRST, SWOG S0777, ALCYONE, MAIA). Pomiedzy badaniami występują różnice w postępowaniu klinicznym, monitorowaniu i obserwacji pacjenta.
- Pomiedzy włączonymi badaniami do przeglądu systematycznego wnioskodawcy istnieje duża heterogeniczność populacji pacjentów z nieleczonym/nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym. W kryteriach włączenia w AKL wnioskodawcy wszystkie badania dotyczą chorych z nieleczonym/nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym. Dodatkowo w kryteriach włączenia w badaniach FIRST, VISTA i Sacchi 2011 włączano chorych nie kwalifikujących się do przeszczepu, natomiast w badaniach VISTA, IFM 99-06 i Sacchi 2011 włączano pacjentów nie kwalifikujących się do chemioterapii wysokimi dawkami.
- W badaniu IFM 99-06 w kryteriach włączenia kwalifikowano pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowy w stadium II lub III wg Duriego i Salmona (lub stadium I dużego ryzyka), uprzednio nieleczony (z wyjątkiem radioterapii w dawkach minimalnych w celu złagodzenia objawów), jednakże bez zawężenia do chorych nie kwalifikujących się do przeszczepu. W badaniu wskazano, że 12 pacjentów, którzy otrzymywali MP lub MPT, przeszło przeszczep.
- W badaniu SWOG S0777 w kryteriach kwalifikacji włączano chorych z nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, jednakże bez zawężenia do chorych nie kwalifikujących się do przeszczepu. Również w rekomendacji PBAC podkreślono, że badanie dotyczyło pacjentów, którzy nie zamierzali poddać się natychmiastowemu ASCT, chociaż w praktyce klinicznej niektórzy pacjenci zostali następnie poddani ASCT. W charakterystyce populacji pacjentów włączanych do badania Durie 2017, zamiar przeszczepu w grupie RVd był u 168/242 (69%), a w grupie Rd 156/229 (68%). Dodatkowo w przeglądzie systematycznym z metaanalizą Ramasamy 2020, wskazano, że w badaniu SWOG S0777 10% pacjentów otrzymało nieplanowany ASCT (odsetek w każdej grupie nie został zaraportowany), a według autorów publikacji włączenie tych pacjentów może potencjalnie wpłynąć na wyniki analizy dotyczącej RVd.
- Zgodnie ze stanowiskiem EPAR 2019 (dokument CHMP EMA/232212/2019) dokonano zmiany w protokole badania SWOG S0777 w stosunku do końcowego SAP (ang. Statistical Analysis Plan) przygotowanego przez podmiot odpowiedzialny. W badaniu SWOG S0777 włączano tylko pacjentów kwalifikujących do badania jako populację ITT. W ostatecznym planie SAP, populacja ITT obejmowała wszystkich pacjentów (z ważną zgodą), którzy zostali zrandomizowani. W badaniu SWOG S0777 pacjenci byli randomizowani według stopnia zaawansowania szpiczaka plazmocytoowego ISS (ang. International Staging System) oraz zamiaru przeszczepu w momencie progresji lub braku zamiaru przeszczepu.
- W badaniu SWOG S0777 grupa Rd obejmowała większy odsetek pacjentów w wieku ≥ 65 lat (48%) niż grupa RVd (38%). Na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą Ramasamy 2020, wskazano, że w analizie wrażliwości wykazano, jednak że ta nierównowaga nie miała wpływu na wyniki.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

„Sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do analizy w większości uniemożliwił przeprowadzenie porównania pośredniego RVd vs MPT oraz RVd vs VMP (możliwe było jedynie porównanie RVd vs MPT w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem oraz drugich pierwotnych nowotworów). Z tego względu w analizie przedstawiono porównanie bezpośrednie RVd vs Rd (badanie SWOG S0777) oraz uzupełniająco porównania Rd vs MPT (porównanie bezpośrednie

na podstawie badania FIRST) i Rd vs VMP (porównanie pośrednie poprzez badania Rd vs MPT [FIRST], MPT vs MP [IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011] i VMP vs MP [VISTA]).”

„Mediana okresu obserwacji w badaniu SWOG S0777 wynosiła 55 miesięcy (publikacja Durie 2017) lub 84 miesiące (publikacja Durie 2020). Mediany okresów obserwacji w pozostałych badaniach włączonych do analizy wynosiły:

- FIRST: 37 miesięcy (publikacja Benboubker 2014), 45,5 miesiąca (publikacja Hulin 2016) lub 67 miesięcy (publikacja Facon 2018);
- 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. W badaniu FIRST uwzględniono ramię, w którym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowano do progresji choroby, co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.”

„Ograniczenie przeprowadzonego porównania pośredniego RVd vs VMP stanowią różnice w schematach leczenia MP w poszczególnych badaniach – pod względem długości cyklu (badanie Sacchi 2011: cykl 28- dniowe; pozostałe badania: cykle 42-dniowe) oraz dawkowania (melfalan: 0,20-0,25 mg/kg oraz 9 mg/m²; prednizon: 2 mg/kg oraz 60 mg/m²). Brak istotnej heterogeniczności potwierdzonej statystyką (I2 powyżej 70%) oraz zbliżone wyniki badań IFM 99-06, IFM 01-01 i Sacchi 2011 podnoszą jednak wiarygodność przeprowadzonej analizy.”

„We włączonych do analizy badaniach analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) w 4 badaniach objęła wszystkich randomizowanych pacjentów (w badaniu SWOG S0777 – wszystkich pacjentów kwalifikujących się do badania). W pozostałych badaniach populację ITT zdefiniowano jako chorych, którzy otrzymali leczenie. W badaniu UPFRONT odpowiedź na leczenie oceniono u chorych, którzy otrzymali leczenie oraz mieli pomiar początkowy i co najmniej jeden późniejszy białka M. Bezpieczeństwo we wszystkich badaniach oceniono u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.”

„Ograniczenie porównania pośredniego stanowią różnice w stosowanych kryteriach odpowiedzi na leczenie. W badaniach SWOG S0777, 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 99-06 oraz IFM 01-01 stosowano kryteria odpowiedzi na leczenie zbliżone do kryteriów International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma. Do porównania pośredniego RVd vs VMP w zakresie odpowiedzi na leczenie włączono zatem badania SWOG S0777, FIRST, IFM 99-06, IFM 01-01 oraz VISTA.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ograniczeniem, danych klinicznych (badanie SWOG S0777) jest niepełna dojrzałość danych klinicznych (część chorych nadal żyła w momencie zakończenia aktualnego etapu obserwacji).
- W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Ramasamy 2020, wskazano, że na analizę OS mają wpływ terapie stosowane po progresji choroby, które mogą różnić się w poszczególnych krajach, a także różnić się w zależności od tego, kiedy przeprowadzono badanie, tym samym zwiększając niejednorodność między badaniami (VISTA, IFM 01/01, IFM 99-06, MM03, FIRST, SWOG S0777, ALCYONE, MAIA). Zdaniem autorów przeglądu Ramasamy 2020 w publikacjach wiele z tych różnic nie jest przedstawiona wystarczająco i szczegółowo, aby umożliwić uwzględnienie w analizie wrażliwości.
- W rekomendacji PBAC 2019 wskazano na przedłożenie analizy podgrup post hoc badania SWOGS0777 dla pacjentów zdefiniowanych jako niekwalifikujących się do ASCT. W wytycznych PBAC zauważono, że efekt leczenia (ang. *treatment effect*) RVd w porównaniu z Rd był podobny w populacjach pacjentów

określonych jako kwalifikujące się do przeszczepu i niekwalifikujące się do przeszczepu i uznano, że to przemawia za zastosowaniem RVd w całej populacji.

- W przypadku porównania pośredniego RVd z MPT należy mieć na uwadze, że wyniki takiego porównania są obciążone ograniczeniami. Wyniki porównania pośredniego RVd i MPT należy interpretować z ostrożnością, bowiem porównanie wykonane było przy uwzględnieniu grupy pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu (dane dotyczące MPT z badania FIRST), jak i populacji ITT SWOG-S0777 bez natychmiastowego zamiaru przeszczepu.
- Porównanie skuteczności RVd ze schematem MPT opiera się jedynie na kilku punktach końcowych – brak możliwości porównania tych terapii pod względem wpływu na jakość życia. Porównanie pośrednie RVd i MPT wykonane było przy uwzględnieniu schematu RVd vs Rd w badaniu SWOG S0777 w którym nie oceniano danych dotyczących jakości życia, oraz przy uwzględnieniu schematu Rd vs MPT na podstawie badania FIRST w którym oceniano dane dotyczące jakości życia.
- W przypadku porównania RVd z VMP ocena skuteczności i bezpieczeństwa tych terapii w oparciu o wyniki kilkietapowego porównania pośredniego może nie dostarczać w pełni wiarygodnych danych, a wyniki takiego porównania są obciążone ograniczeniami porównania pośredniego. Dodatkowo podkreślono w rekomendacji PBAC 2019, że wyniki wieloetapowego porównania pośredniego RVd i VMP należy interpretować z ostrożnością, bowiem wykonane było przy uwzględnieniu grupy pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu (dane dotyczące VMP z badania VISTA), jak i populacji ITT SWOG-S0777 bez natychmiastowego zamiaru przeszczepu.
- Porównanie skuteczności RVd 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.
- Wnioskodawca wskazał, że z uwagi na „konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego RVd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego RVd vs VMP”. W analizach wnioskodawcy nie odnaleziono wyników porównania pośredniego schematu RVd z VTD, natomiast przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego schematu VTD ze schematem VMP na podstawie badania UPFRONT (AKL wnioskodawcy rozdz. 5.4.). Porównanie pośrednie schematu RVd vs VMP przeprowadzone na podstawie badania SWOG S0777, FIRST, IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011, VISTA, wnioskodawca przedstawił w oddzielnym rozdziale (AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.2.). Należy mieć na uwadze, że wyniki porównania VTD ze schematem VMP na podstawie badania UPFRONT nie będą tożsame z wynikami porównania pośredniego RVd vs VTD. Porównanie RVd z VTD jest porównaniem jakościowym a nie ilościowym.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie RVd ze schematem VMP, VTD, MPT:

- RVd vs MPT poprzez badanie **SWOG S0777** (RVd vs Rd) oraz badanie **FIRST** (Rd vs MPT)
- RVd vs VMP poprzez badanie **SWOG S0777** (RVd vs Rd), badanie **FIRST** (Rd vs MPT), badania **IFM 99-06**, **IFM 01-01**, **Sacchi 2011** (MPT vs MP) oraz badanie **VISTA** (VMP vs MP).
- RVd vs VTD na podstawie badania **UPFRONT** (VTD vs VMP) oraz wyników porównania pośredniego (RVd vs VMP).

W przeglądzie systematycznym nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVd) ze stosowaniem schematów stanowiących komparator główny VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) oraz komparatory dodatkowe VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) oraz MPT (melfalan, prednizon, talidomid).

❖ Schemat lenalidomid + bortezomib + deksametazonem (RVd) vs lenalidomid + deksametazon (Rd) - porównanie bezpośrednie

Na podstawie badania **SWOG S0777** oceniono stosowanie schematu lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) w porównaniu z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd).

W badaniu SWOG S0777 przeprowadzono dodatkową analizę podgrup pod kątem PFS i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności pacjentów w wieku ≤ 65 lat i > 65 lat w stadium ISS (I, II i III) w momencie randomizacji oraz z zamiarem intencji do przeszczepu lub nie.

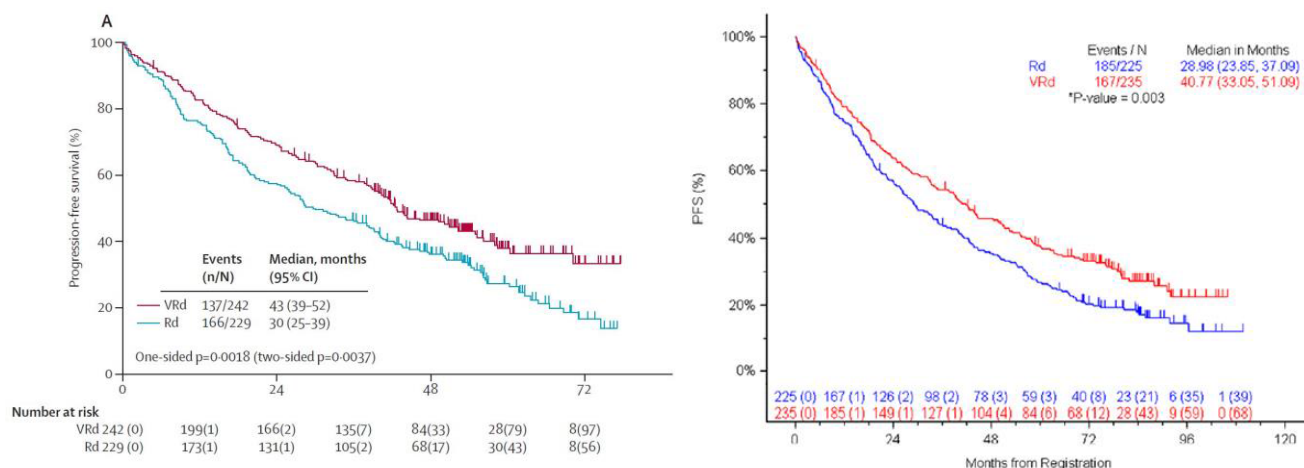
Przeżycie wolne od progresji

Odnotowano istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych leczonych schematem RVd w porównaniu z grupą chorych leczonych Rd po 55 mies. okresie obserwacji HR=0,712 [96%CI: 0,560; 0,906], p=0,0018, natomiast po 84 mies. okresie obserwacji HR=0,742 [96%CI: 0,594; 0,928], p=0,003.

Tabela 17. Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji PFS (badanie SWOG S0777)

Punkt końcowy	Horyzont (mies.) mediana	RVd			Rd			HR (95% CI) wartość p
		mediana [96%CI] mies.	n [#]	N	mediana [96%CI] mies.	n [#]	N	
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Populacja ITT							
	55 mies.*	43 [39; 52]	137	242	30 [25; 39]	166	229	0,712 [0,560; 0,906] p=0,0018 [^]
	84 mies.**	41 [33; 51] ^{^^}	167	235	29 [24; 37] ^{^^}	185	225	0,742 [0,594; 0,928] p=0,003
	Chorzy bez przeszczepu							
	84 mies.**	bd	105	157	bd	111	142	0,735 [0,553; 0,978] p=0,0260
	Chorzy bez zamiaru przeszczepu							
84 mies.**	bd	55	73	bd	62	72	0,643 [0,433; 0,956] p=0,0211	

Źródło: *publikacja Durie 2017; **publikacja Durie 2020; [^]two-sided p=0,0037; # wartość odczytana z wykresu; ^{^^}w publikacji Durie 2020 nie zdefiniowano wartości podanych w nawiasach kwadratowych, przyjęto, że są to 95% przedziały ufności, analogicznie jak w publikacji Durie 2017.



Rysunek 1. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu SWOG S0777 (wykres A publikacja Durie 2017; wykres B – publikacja Durie 2020).

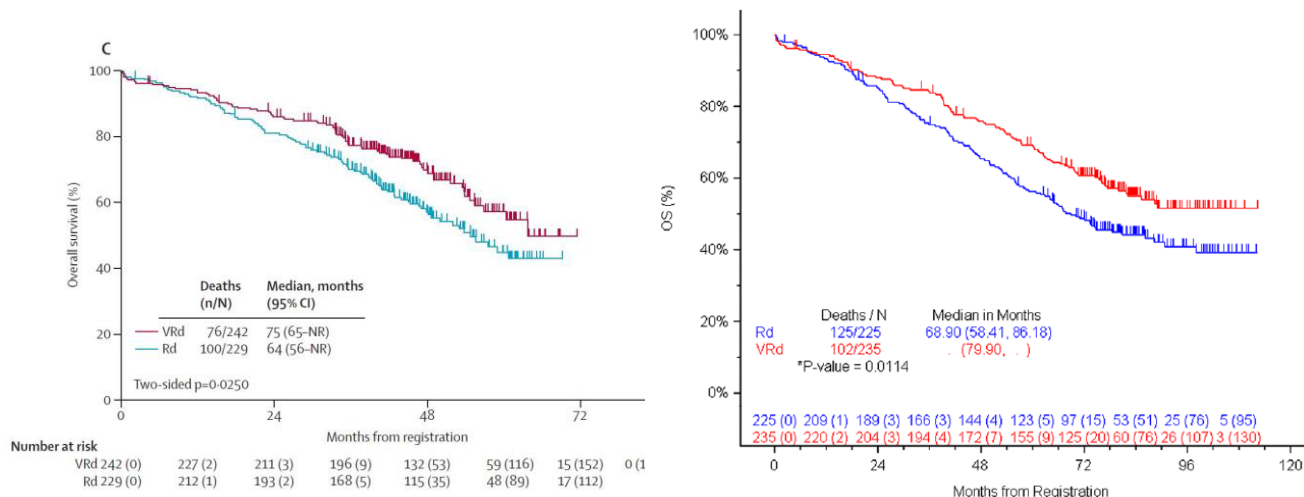
Przeżycie całkowite

Zaobserwowano istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych schematem RVd w porównaniu z grupą chorych leczonych Rd po 55 mies. okresie obserwacji HR=0,709 [95%CI: 0,524; 0,959], p=0,0125), natomiast po 84 mies. okresie obserwacji HR=0,709 [96%CI: 0,543; 0,926], p=0,0114. Odnotowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych przeżywających po 4 latach w grupie RVd niż w grupie Rd OR=1,74 [95%CI: 1,19; 2,55], p=0,04; RD=0,13 [95%CI: 0,04; 0,22], p=0,004; NNT 84 mies.=8 [95%CI: 5; 25].

Tabela 18. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego OS (badanie SWOG S0777)

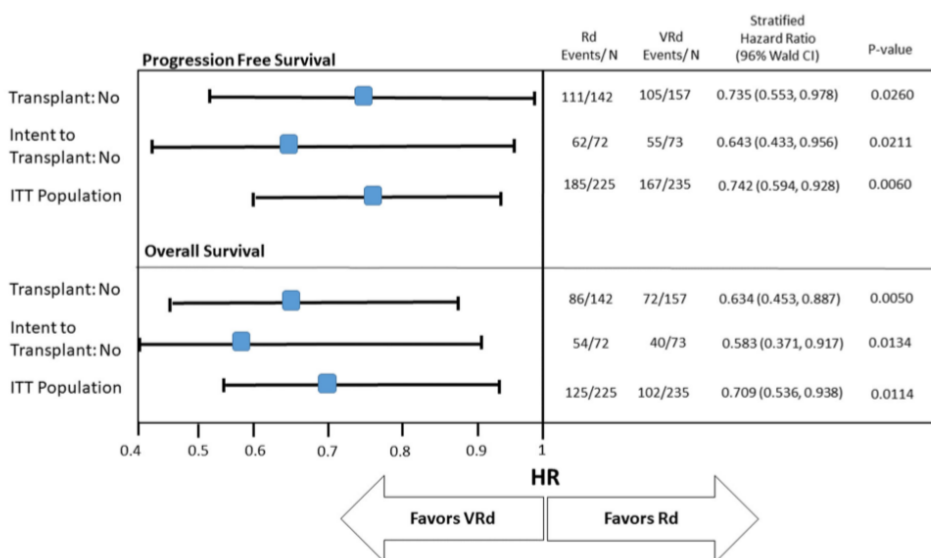
Punkt końcowy	Horyzont (mies.) mediana	RVd			Rd			HR (95% CI) wartość p
		mediana [96%CI] mies.	n#	N	mediana [96%CI] mies.	n#	N	
Przeżycie całkowite (OS)	Populacja ITT							
	55 mies.*	75 [65; NR]	76	242	64 [56; NR]	100	229	0,709 [0,524; 0,959], p=0,0125^
	84 mies.**	NR	102	235	69 [58; 86]^	125	225	0,709 [0,543; 0,926] p=0,0114
	Chorzy bez przeszczepu							
	84 mies.**	bd	72	157	bd	86	142	0,634 [0,453; 0,887] p=0,005
Chorzy bez zamiaru przeszczepu								
84 mies.**	bd	40	73	bd	54	72	0,583 [0,371; 0,917] P=0,0134	

Źródło: *publikacja Durie 2017; **publikacja Durie 2020; ^two-sided p=0,0250; # wartość odczytana z wykresu; ^^w publikacji Durie 2020 nie zdefiniowano wartości podanych w nawiasach kwadratowych, przyjęto, że są to 95% przedziały ufności, analogicznie jak w publikacji Durie 2017; skróty: NR – nie osiągnięto



Rysunek 2. Przeżycie całkowite OS w badaniu SWOG S0777; wykres C – publikacja Durie 2017; wykres D - Durie 2020

W ocenie zarówno PFS, jak i OS, stwierdzono istotną statystycznie korzyść schematu RVd w porównaniu z Rd zarówno u pacjentów, którzy nie otrzymali przeszczepu, ale także u pacjentów u których nie było zamiaru przeszczepu. W ocenie PFS w grupie chorych bez przeszczepu HR=0,735 [0,553; 0,978], p=0,0260, natomiast w grupie chorych bez zamiaru przeszczepu HR=0,643 [0,433; 0,956], p=0,0211. W ocenie OS w grupie chorych bez przeszczepu HR=0,634 [0,453; 0,887], p=0,005, natomiast w grupie chorych bez zamiaru przeszczepu HR=0,583 [0,371; 0,917], p=0,0134. Szczegółowe wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 3. Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite OS - wykres forest plot dla pacjentów bez przeszczepu lub bez zamiaru przeszczepu (publikacja Durie 2020).

Odpowiedź na leczenie

W badaniu SWOG S0777 odnotowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych w grupie leczonych schematem RVd w porównaniu do grupy Rd w zakresie ogólnej, całkowitej, bardzo dobrej częściowej, bardzo dobrej częściowa lub lepszej, częściowej odpowiedzi na leczenie. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej. Szczegóły oraz wyniki uzyskane w krótszym okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji 55 mies.) na podstawie publikacji Durie 2017 znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.1.3.

Tabela 19. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie RVd vs Rd (badanie SWOG S0777)

Punkt końcowy	Horyzont czasowy mediana (mies.)	RVd N=215 n (%)	Rd N=207 n (%)	OR[95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie	84*	194 (90)	163 (79)	2,49 [1,42; 4,37], p=0,001	0,11 [0,05; 0,18], p=0,001	9 [6; 22]
Całkowita odpowiedź na leczenie	84*	52 (24)	25 (12)	2,32 [1,38; 3,91], p=0,002	0,12 [0,05; 0,19], p=0,001	9 [6; 21]
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie	84*	109 (51)	85 (41)	1,48 [1,00; 2,17], p=0,0475	0,10 [0,002; 0,19], p=0,046	11 [6; 587]
Bardzo dobra częściowa lub lepsza odpowiedź na leczenie	84*	161 (75)	110 (53)	2,63 [1,74; 3,97], p<0,00001	0,22 [0,13; 0,31], p<0,00001	5 [4; 8]
Częściowa odpowiedź na leczenie	84*	33 (15)	53 (26)	0,53 [0,32; 0,86], p=0,01	-0,10 [-0,18; -0,03], p=0,009	na
Stabilizacja choroby	84*	15 (7)	34 (16)	0,38 [0,20; 0,72], p=0,003	-0,09 [-0,16; -0,03], p=0,002	na
Progresja choroby	84*	6 (3)	10 (5)	0,57 [0,20; 1,59], p=ns	-0,02 [-0,06; 0,02], p=ns	na

*publikacja Durie 2020

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Czas trwania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych leczonych schematem RVd w porównaniu do obserwowanego w grupie chorych leczonych Rd. Wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 20. Wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie RVd vs Rd (badanie SWOG S0777)

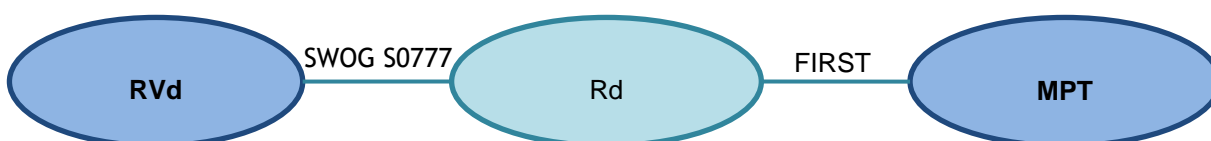
Punkt końcowy	Horyzont (mies.) mediana	RVd			Rd			HR (95% CI) wartość p
		mediana [96%CI] mies.	n	N	mediana [96%CI] mies.	n	N	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	55 mies.*^	52 [41; 70]	89	176	38 [31; 48]	103	153	0,695 [bd], p=0,0133
	84 mies.**	50 [39; 58]^	130	194	39 [29; 49]^	128	163	bd, p=0,0175

* publikacja Durie 2017; ** publikacja Durie 2020; ^u chorych z przynajmniej częściową odpowiedzią na leczenie; ^^w publikacji Durie 2020 nie zdefiniowano wartości podanych w nawiasach kwadratowych, przyjęto, że są to 95% przedziały ufności, analogicznie jak w publikacji Durie 2017.

Szczegółowe wyniki dla punktów końcowych z badania badanie SWOG S0777 zaprezentowano w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.1.

❖ Schemat lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) vs melfalan + prednizon + talidomid (schemat MPT) – porównanie pośrednie

Ze względu na brak badania bezpośrednio porównującego oba schematy RVd vs MPT, w celu ich porównania wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie metodą Buchera. Do przeprowadzenia porównania pośredniego RVd z MPT wykorzystano badanie **SWOG S0777** (publikacje Durie 2020, Durie 2017) oraz badanie **FIRST** (publikacje Facon 2017, Hulin 2016, Benboubker 2014). Schemat porównania pośredniego RVd z MPT przedstawiono poniżej.



Rysunek 4. Schemat porównania pośredniego RVd z MPT (źródło AKL wnioskodawcy)

Przeżycie wolne od progresji

W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść schematu RVd lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu ze schematem MPT melfalan + prednizon+ talidomid HR=0,51 [95%CI: 0,39; 0,67], p<0,05.

Tabela 21. Wynik porównania pośredniego RVd vs MPT - przeżycie wolne od progresji (PFS)

Porównanie bezpośrednie RVd vs Rd* HR (95% CI), p	Porównanie bezpośrednie Rd vs MPT** HR (95%CI), p	Porównanie pośrednie RVd z MPT HR (95%CI), p
0,742 [0,594; 0,928], p=0,003	0,69 [0,59; 0,79], p<0,00001	0,51 [0,39; 0,67], p<0,05

* badanie SWOG S0777 (publikacja Durie 2020) - mediana okresu obserwacji 84 miesiące; ** badanie FIRST (publikacja Facon 2018) - mediana okresu obserwacji 67 miesięcy (publikacja Facon 2018); skróty: RVd - lenalidomid + bortezomibem + deksametazon; Rd - lenalidomid + deksametazon; MPT - melfalan + prednizon+ talidomid

Przeżycie całkowite (OS)

W zakresie przeżycia całkowitego wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść schematu RVd lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu ze schematem MPT melfalan + prednizon+ talidomid HR=0,55 [95%CI: 0,41; 0,75], p<0,05.

Tabela 22. Wynik porównania pośredniego RVd vs MPT - przeżycie całkowite (OS)

Porównanie bezpośrednie RVd vs Rd* HR (95% CI), p	Porównanie bezpośrednie Rd vs MPT** HR (95%CI), p	Porównanie pośrednie RVd z MPT HR (95%CI), p
0,709 [0,543; 0,926], p=0,0114	0,78 [0,67; 0,91], p<0,05	0,55 [0,41; 0,75], p<0,05

* badanie SWOG S0777 (publikacja Durie 2020) - mediana okresu obserwacji 84 miesiące; ** badanie FIRST (publikacja Facon 2018) - mediana okresu obserwacji 67 miesięcy (publikacja Facon 2018); skróty: RVd - lenalidomid + bortezomibem + deksametazon; Rd - lenalidomid + deksametazon; MPT - melfalan + prednizon+ talidomid

Odpowiedź na leczenie

W wyniku porównania pośredniego schematu lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem RVd i schematu MPT - melfalan + prednizon+ talidomid, odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie, całkowitej odpowiedzi, bardzo dobrej częściowej odpowiedzi podczas stosowania RVd w porównaniu z MPT, zaobserwowano także istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania częściowej odpowiedzi, stabilizacji choroby na leczenie w grupie RVd w porównaniu z MPT oraz zbliżone częstości występowania progresji choroby podczas stosowania RVd w porównaniu z MPT. Szczegółowe wyniki podano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wynik porównania pośredniego RVd vs MPT - odpowiedź na leczenie

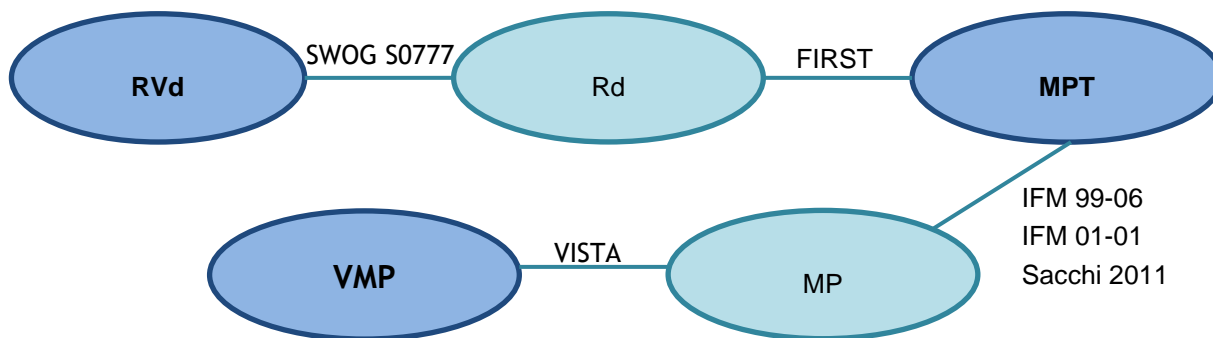
Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie RVd vs Rd*			Porównanie bezpośrednie Rd vs MPT**			Porównanie pośrednie RVd z MPT OR [95% CI], p RD [95% CI], p
	RVd N=215 n (%)	Rd N=207 n (%)	OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd N=535 n (%)	MPT N=547 n (%)	OR [95% CI], p RD [95% CI], p	
Ogólna odpowiedź na leczenie	194 (90)	163 (79)	2,49 [1,42; 4,37], p=0,001 0,11 [0,05; 0,18], p=0,001	432 (81)	369 (67)	2,02 [1,53; 2,68], p<0,00001 0,13 [0,08; 0,18], p<0,00001	5,03 [2,68; 9,43], p<0,05 0,24 [0,16; 0,32], p<0,05
Całkowita odpowiedź na leczenie	52 (24)	25 (12)	2,32 [1,38; 3,91], p=0,002 0,12 [0,05; 0,19], p=0,001	119 (22)	68 (12)	2,02 [1,46; 2,79], p<0,001 0,10 [0,05; 0,14], p<0,0001	4,69 [2,54; 8,65], p<0,05 0,22 [0,14; 0,30], p<0,05
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie	109 (51)	85 (41)	1,48 [1,00; 2,17], p=0,0475 0,10 [0,002; 0,19], p=0,046	141 (26)	99 (18)	1,62 [1,21; 2,17], p=0,001 0,08 [0,03; 0,13], p=0,001	2,40 [1,48; 3,89], p<0,05 0,18 [0,07; 0,29], p<0,05
Częściowa odpowiedź na leczenie	33 (15)	53 (26)	0,53 [0,32; 0,86], p=0,01	172 (32)	202 (37)	0,81 [0,63; 1,04], p=ns	0,43 [0,25; 0,75], p<0,05

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie RVd vs Rd*			Porównanie bezpośrednie Rd vs MPT**			Porównanie pośrednie RVd z MPT OR [95% CI], p RD [95% CI], p
	RVd N=215 n (%)	Rd N=207 n (%)	OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Rd N=535 n (%)	MPT N=547 n (%)	OR [95% CI], p RD [95% CI], p	
			-0,10 [-0,18; -0,03], p=0,009			-0,05 [-0,10; 0,01], p=ns	-0,15 [-0,24; -0,06], p<0,05
Stabilizacja choroby	15 (7)	34 (16)	0,38 [0,20; 0,72], p=0,003 -0,09 [-0,16; -0,03], p=0,002	66 (12)	116 (21)	0,52 [0,38; 0,73], p<0,0001 -0,09 [-0,13; -0,04], p<0,0001	0,20 [0,10; 0,41], p<0,05 -0,18 [-0,26; -0,10], p<0,05
Progresja choroby	6 (3)	10 (5)	0,57 [0,20; 1,59], p=ns -0,02 [-0,06; 0,02], p=ns	10 (2)	17 (3)	0,59 [0,27; 1,31], p=ns -0,01 [-0,03; 0,01], p=ns	0,34 [0,09; 1,42], p=ns -0,03 [-0,07; 0,01], p=ns

* badanie SWOG S0777 (publikacja Durie 2020) mediana okresu obserwacji 84 miesięcy; ** badanie FIRST (publikacja Facon 2018) mediana okresu obserwacji 67 miesięcy; skróty: RVd - lenalidomid + bortezomibem + deksametazon; Rd - lenalidomid + deksametazon; MPT - melfalan + prednizon+ talidomid

❖ Schemat lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) vs bortezomib + melfalan + prednizon (schemat VMP) – porównanie pośrednie

Ze względu na brak badania bezpośrednio porównującego oba schematy RVd vs VMP, w celu porównania tych schematów wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie metodą Buchera przedstawione na poniższym rysunku. Do przeprowadzenia porównania pośredniego RVd z VMP wykorzystano badanie SWOG S0777 (Durie 2020, Durie 2017), badanie FIRST (Facon 2017, Hulin 2016, Benboubker 2014), badanie: IFM 99-06 (Facon 2007) - porównujące MPT vs MP, badanie: IFM 01-01 (Hulin 2009), badanie: Sacchi 2011, badanie VISTA (Mateos 2010, Miguel 2008).



Rysunek 5. Schemat porównania pośredniego RVd z VMP (źródło AKL wnioskodawcy)

Przeżycie wolne od progresji

W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,48 [95%CI: 0,31; 0,77], p<0,05).

Tabela 24. Wynik porównania pośredniego RVd vs VMP - przeżycie wolne od progresji (PFS)

Porównanie bezpośrednie RVd vs Rd* HR (95%CI), p	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 RVd z VMP HR (95%CI), p
0,742 [0,594; 0,928], p=0,003	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	0,48 [0,31; 0,77], p<0,05

*Badanie SWOG S0777 (publikacja Durie 2020) - mediana okresu obserwacji 84 miesięcy; ** badanie FIRST (publikacja Facon 2018) - mediana okresu obserwacji 67 miesięcy; ^ (badanie IFM 99-06 - mediana okresu obserwacji 51,5 miesiąca; badanie IFM 01-01 mediana

okresu obserwacji 47,5 miesiąca; badanie Sacchi 2011 - mediana okresu obserwacji 30 miesięcy); ***badanie VISTA (publikacja Miguel 2008) - mediana okresu obserwacji 16,3 miesiąca; skróty RVd - lenalidomid + bortezomibem + deksametazon; Rd - lenalidomid + deksametazon; MPT - melfalan + prednizon + talidomid; MP - melfalan + prednizon; VMP - bortezomib + melfalan + prednizon

Przeżycie całkowite

W zakresie przeżycia całkowitego na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,49 [95%CI: 0,30; 0,82], p<0,05).

Tabela 25. Wynik porównania pośredniego RVd vs VMP - przeżycie wolne od progresji (PFS)

Porównanie bezpośrednie RVd vs Rd* HR (95%CI), p	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 RVd z VMP HR (95%CI), p
0,709 [0,543; 0,926], p=0,0114	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	0,49 [0,30; 0,82], p<0,05

*Badanie SWOG S0777 (publikacja Durie 2020) - mediana okresu obserwacji 84 miesiące; ** badanie FIRST (publikacja Facon 2018) - mediana okresu obserwacji 67 miesięcy; ^ (badanie IFM 99-06 - mediana okresu obserwacji 51,5 miesiąca; badanie IFM 01-01 mediana okresu obserwacji 47,5 miesiąca; badanie Sacchi 2011 - mediana okresu obserwacji 30 miesięcy); ***badanie VISTA (publikacja Miguel 2013) - mediana okresu obserwacji 60,1 miesiąca; Skróty RVd - lenalidomid + bortezomibem + deksametazon; Rd - lenalidomid + deksametazon; MPT - melfalan + prednizon + talidomid; MP - melfalan + prednizon; VMP - bortezomib + melfalan + prednizon

Odpowiedź na leczenie

W wyniku porównania pośredniego schematu lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem RVd i schematu VMP (bortezomib + melfalan + prednizon), wykazano istotnie statystycznie większą częstość występowania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (OR=5,97 [95%CI: 2,10; 17,02], p<0,05; RD=0,33 [95%CI: 0,20; 0,46], p<0,05). Odnotowano brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania całkowitej odpowiedzi oraz w częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie pomiędzy schenatem RVd i schematem VMP.

Tabela 26. Wyniki porównania pośredniego RVd vs VMP - odpowiedź na leczenie

Punk końcowy	Porównanie bezpośrednie RVd vs Rd* OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Porównanie bezpośrednie Rd vs MPT** OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Porównanie bezpośrednie MPT vs MP^ OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Porównanie bezpośrednie VMP vs MP*** OR [95% CI], p RD [95% CI], p	Porównanie pośrednie RVd z VMP OR [95% CI], p RD [95% CI], p
Całkowita odpowiedź na leczenie	2,32 [1,38; 3,91], p=0,002 0,12 [0,05; 0,19], p=0,001	2,02 [1,46; 2,79], p<0,001 0,10 [0,05; 0,14], p<0,0001	6,66 [2,33; 19,03], p=0,0004 0,08 [0,04; 0,13], p=0,0006	12,01 [6,60; 21,88], p<0,00001 0,29 [0,24; 0,34], p<0,00001	2,60 [0,67; 10,08], p=ns 0,01 [-0,10; 0,12], p=ns
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie	1,48 [1,00; 2,17], p=0,0475 0,10 [0,002; 0,19], p=0,046	1,62 [1,21; 2,17], p=0,001 0,08 [0,03; 0,13], p=0,001	5,53 [2,92; 10,44], p<0,00001 0,19 [0,12; 0,25], p<0,00001	2,22 [1,13; 4,36], p=0,02 0,04 [0,01; 0,08], p=0,02	5,97 [2,10; 17,02], p<0,05 0,33 [0,20; 0,46], p<0,05
Częściowa odpowiedź na leczenie	0,53 [0,32; 0,86], p=0,01 -0,10 [-0,18; -0,03], p=0,009	0,81 [0,63; 1,04], p=ns -0,05 [-0,10; 0,01], p=ns	1,53 [1,01; 2,31], p=0,04 0,09 [0,003; 0,18], p=0,04	1,12 [0,81; 1,55], p=ns 0,02 [-0,05; 0,09], p=ns	0,59 [0,27; 1,26], p=ns -0,08 [-0,23; 0,07], p=ns

*Badanie SWOG S0777 (publikacja Durie 2020) - mediana okresu obserwacji 84 miesiące; ** badanie FIRST (publikacja Facon 2018) - mediana okresu obserwacji 67 miesięcy; ^ (badanie IFM 99-06 - mediana okresu obserwacji 51,5 miesiąca; badanie IFM 01-01 mediana okresu obserwacji 47,5 miesiąca; badanie Sacchi 2011 - mediana okresu obserwacji 30 miesięcy); badanie VISTA (publikacja Miguel 2008) - mediana okresu obserwacji 16,3 miesiąca; Skróty RVd - lenalidomid + bortezomibem + deksametazon; Rd - lenalidomid + deksametazon; MPT - melfalan + prednizon + talidomid; MP - melfalan + prednizon; VMP - bortezomib + melfalan + prednizon

❖ Schemat bortezomib + talidomid + deksametazon (VTD) vs bortezomib + melfalan + prednizon (VMP) – porównanie bezpośrednie

Wnioskodawca w AKL wskazał, że "z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego RVd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego RVd vs VMP." W analizach wnioskodawcy nie odnaleziono wyników porównania

pośredniego schematu RVd z VTD, natomiast przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego schematu VTD ze schematem VMP na podstawie badania UPFRONT (AKL wnioskodawcy rozdz. 5.4.). Porównanie pośrednie schematu RVd vs VMP przeprowadzone na podstawie badania SWOG S0777, FIRST, IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011, VISTA, wnioskodawca przedstawił w oddzielnym rozdziale (AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.2.).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze stosowaniem schematów MPT, VMP i VTD. Analizę bezpieczeństwa bezpośrednio porównującego stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd), wnioskodawca przedstawił na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (badanie SWOG S0777).

W badaniach włączonych do analizy, sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w większości uniemożliwił przeprowadzenie porównania pośredniego RVd vs MPT oraz RVd vs VMP.

Z powodu różnic w sposobie raportowania zdarzeń niepożądanych i ograniczonej możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, w analizie przedstawiono:

- porównanie bezpośrednio RVd vs Rd (badanie SWOG S0777)
- porównanie bezpośrednio Rd vs MPT (badanie FIRST)
- porównanie pośrednie Rd vs VMP (badania Rd vs MPT [FIRST], MPT vs MP [IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011])

Porównanie pośrednie RVd vs MPT ożliwe było w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem oraz drugich pierwotnych nowotworów.

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

Mediana okresu obserwacji w badaniu SWOG S0777 wynosiła 55 miesięcy (publikacja Durie 201721) lub 84 miesiące (publikacja Durie 202032). Mediany okresów obserwacji w pozostałych badaniach włączonych do analizy wynosiły: FIRST: 37 miesięcy (publikacja Benboubker 2014), 45,5 miesiąca (publikacja Hulin 2016) lub 67 miesięcy (publikacja Facon 2018); 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.

❖ Schemat lenalidomid + bortezomib + deksametazonem (RVd) vs lenalidomid + deksametazon (Rd) - porównanie bezpośrednio (badania SWOG S0777)

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) przedstawiono na podstawie badania SWOG S0777 w zakresie punktów końcowych: zdarzenia niepożądane łącznie, hematologiczne zdarzenia niepożądane, neurologiczne zdarzenia niepożądane, pozostałe zdarzenia niepożądane, drugie pierwotne nowotwory.

Zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SWOG S0777 (publikacja Durie 2017) zaobserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem łącznie, u 198/241 (82%) w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) oraz u 169/226 (75%) pacjentów w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd), a różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (OR=1,55 [95%CI: 0,99; 2,43], p=0,053; RD=0,07 [95%CI: -0,001; 0,15], p=0,052; NNH 55 mies.=na).

Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Do najczęstszych hematologicznych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu SWOG S0777 były: zaburzenia krwi lub szpiku, zaburzenia układu limfatycznego i infekcje. Wyniki badania SWOG S0777 wskazują, że spośród hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem, istotnie statystycznie częściej występował krwotok lub krwawienie stopnia ≥ 3 w grupie stosującej schemat RVd w porównaniu do schematu Rd przy medianie obserwacji 55 miesięcy oraz 84 miesięcy. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Nie odnotowano IS różnic w zakresie hematologicznych zdarzeń niepożądanych przy medianie obserwacji 84 miesięcy, takich jak: zaburzenia krwi lub szpiku, zaburzenia koagulacji, infekcja, zaburzenia układu limfatycznego (zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia ≥ 3), krwotok lub krwawienie (niezależnie od stopnia). Szczegóły oraz wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6.1.2.

Tabela 27. Wynik porównania bezpośredniego RVd vs Rd z badania SWOG S0777 - hematologiczne zdarzenia niepożądane, dla których wykazano IS różnice pomiędzy grupami

Punkt końcowy	Horyzont czasowy (mies.)	RVd n/N (%)	Rd n/N (%)	OR [95%CI], wartość p	RD [95%CI], wartość p	NNH [95%CI]
Krwotok lub krwawienie stopnia ≥ 3	55*	7/241 (3)	0/226 (0)	14,49 [0,82; 255,15], p= ns	0,03 [0,01; 0,05], p=0,01	34 [19; 156]
	84**	8/234 (3)	0/222 (0)	16,70 [0,96; 291,07], p=ns	0,03 [0,01; 0,06], p=0,007	29 [16; 105]

*publikacja Durie 2017; **publikacja Durie 2020; skróty: RVd - lenalidomid + bortezomibem + deksametazon; Rd - lenalidomid + deksametazon

Neurologiczne zdarzenia niepożądane

Najczęstszymi neurologicznymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniu SWOG S0777 były: zaburzenia neurologiczne, ból. Na podstawie publikacja Durie 2020, w grupie RVd istotnie statystycznie częściej niż w grupie Rd występowały zaburzenia neurologiczne i ból (niezależnie od stopnia jak i stopnia ≥ 3). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegóły oraz wyniki uzyskane w krótszym okresie obserwacji przy medianie 55 miesięcy, na podstawie publikacji Durie 2017 znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6.1.3.

Tabela 28. Wynik porównania bezpośredniego RVd vs Rd z badania SWOG S0777 - neurologiczne zdarzenia niepożądane, dla których zaobserwowano IS różnice pomiędzy badanymi grupami

Punkt końcowy	Horyzont czasowy (mies.)	RVd N=234 n (%)	Rd N=222 n (%)	OR [95%CI], wartość p	RD [95%CI], wartość p	NNH [95%CI]
Neurologiczne zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem						
Zaburzenia neurologiczne	84**	193 (82)	147 (66)	2,40 [1,55; 3,72], p<0,0001	0,16 [0,08; 0,24], p<0,0001	6 [4; 11]
Zaburzenia neurologiczne stopnia ≥ 3	84**	81 (35)	25(11)	4,17 [2,54; 6,85], p<0,00001	0,23 [0,16; 0,31], p<0,00001	4 [3; 6]
Ból	84**	126 (54)	83 (37)	1,95 [1,34; 2,84], p=0,0005	0,16 [0,07; 0,25], p=0,0003	6 [3; 13]
Ból stopnia ≥ 3	84**	28 (12)	10 (5)	2,88 [1,37; 6,08], p=0,005	0,07 [0,02; 0,12], p=0,003	13 [8; 40]

**publikacja Durie 2020; skróty: RVd - lenalidomid + bortezomibem + deksametazon; Rd - lenalidomid + deksametazon

Pozostałe zdarzenia niepożądane

Najczęstszymi pozostałymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniu SWOG S0777 były: zaburzenia układu pokarmowego, zaburzenia metabolizmu lub nieprawidłowe wyniki badań, objawy ustrojowe. W zakresie pozostałych zdarzeń nieporządnanych na podstawie publikacja Durie 2020, istotnie statystycznie częściej w grupie RVd niż w grupie Rd występowały zaburzenia oka/wzroku niezależnie od stopnia, zaburzenia serca oraz układu pokarmowego niezależnie od stopnia jak i stopnia ≥ 3 . Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Nie odnotowano IS różnic w zakresie pozostałych zdarzeń nieporządnanych takich jak: arytmia serca, objawy ustrojowe, zaburzenia dermatologiczne lub skórne, zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia wątroby

i dróg żółciowych, zaburzenia metabolizmu lub nieprawidłowe wyniki badań, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej, zaburzeni płuc lub górnych dróg oddechowych, zaburzenia oka lub wzroku stopnia ≥ 3 , zaburzenia nerek lub układu moczowo-płciowego, nowotwór wtórny, zaburzenia funkcji seksualnych lub reprodukcyjnych, zaburzenia naczyniowe, alergia/zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia słuchu lub ucha, zespół chorobowy, zgon. Szczegóły oraz wyniki uzyskane w krótszych okresach obserwacji na podstawie publikacji Durie 2017 znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6.1.4.

Tabela 29. Wynik porównania bezpośredniego RVd vs Rd z badania SWOG S0777 - pozostałe zdarzenia niepożądane, dla których zaobserwowano IS różnice pomiędzy badanymi grupami

Punkt końcowy	Horyzont czasowy (mies.)	RVd N=234 n (%)	Rd N=222 n (%)	OR [95%CI], wartość p	RD [95%CI], wartość p	NNH [95%CI]
Pozostałe zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem						
Zaburzenia serca	84**	53 (23)	30 (14)	1,87 [1,15; 3,06], p=0,01	0,09 [0,02; 0,16], p=0,01	10 [6; 46]
Zaburzenia serca stopnia ≥ 3	84**	21 (9)	8 (4)	2,64 [1,14; 6,09], p=0,02	0,05 [0,01; 0,10], p=0,02	18 [10; 103]
Zaburzenia układu pokarmowego	84**	197 (84)	167 (75)	1,75 [1,10; 2,79], p=0,02	0,09 [0,02; 0,16], p=0,02	11 [6; 62]
Zaburzenia układu pokarmowego stopnia ≥ 3	84**	54 (23)	19 (9)	3,21 [1,83; 5,61], p<0,0001	0,15 [0,08; 0,21], p<0,0001	6 [4; 12]
Zaburzenia oka lub wzroku	84**	62 (26)	40 (18)	1,64 [1,05; 2,57], p=0,03	0,08 [0,01; 0,16], p=0,03	11 [6; 112]

**publikacja Durie 2020; skróty: RVd - lenalidomid + bortezomibem + deksametazon; Rd - lenalidomid + deksametazon

Drugie pierwotne nowotwory

W zakresie punktu końcowego drugich pierwotnych nowotworów zaobserwowano zbliżone częstości występowania w grupie RVd u 10/241(4%) i Rd u 10/226 (4%) przy medianie obserwacji 55 miesięcy (publikacja Durie 2017) (OR=0,94 [95%CI: 0,38; 2,29], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; NNH 55 mies.=na), oraz w grupie RVd u 19/234 (8%) i Rd u 16/222 (7%) przy medianie obserwacji 84 miesięcy (publikacja Durie 2020) (OR=1,13 [95%CI: 0,57; 2,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns; NNH 84 mies.=na).

Szczegółowe informacje na temat zdarzeń niepożądanych na podstawie badania SWOG S0777 znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6.1.

❖ Schemat lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) vs melfalan + prednizon + talidomid (schemat MPT) – porównanie pośrednie

Z uwagi na brak badania bezpośrednio porównującego oba schematy, w celu porównania schematu RVd ze schematem MPT wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie metodę Buchera.



Rysunek 6. Schemat porównania pośredniego RVd z MPT (źródło AKL wnioskodawcy)

Wyniki porównań bezpośrednich RVd vs Rd (badanie SWOG S0777) oraz Rd vs MPT (badanie FIRST) wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego RVd vs MPT w zakresie punktów końcowych: zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem oraz drugie pierwotne nowotwory, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wynik porównania bezpośredniego RVd vs Rd oraz Rd vs MPT - zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem, drugie pierwotne nowotwory

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie RvD vs Rd [^]				Porównanie bezpośrednie Rd vs MPT ^{^^}			
	RvD N=241 n (%)	Rd N=226 n (%)	OR[95%CI], wartość p	RD [95%CI], wartość p	Rd N=532 n (%)	MPT N=541 n (%)	OR[95%CI], wartość p	RD [95%CI], wartość p
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem	198 (82)	169 (75)	1,55 [0,99; 2,43], p=0,053	0,07 [-0,001; 0,15], p=0,052	373 (70)	423 (78)	0,65 [0,50; 0,86], p=0,003	-0,08 [-0,13; -0,03], p=0,002
Drugie pierwotne nowotwory	10 (4)	10 (4)	1,13 [0,57; 2,26], p=ns	0,01 [-0,04; 0,06], p=ns	37 (7)	47 (9)	0,79 [0,50; 1,23], p=ns	-0,02 [-0,05; 0,01], p=ns

Źródło: [^]badanie SWOG S0777 (publikacja Durie 2017); ^{^^}badanie FIRST (Benboubker 2014)- mediana okresu obserwacji 37 miesięcy; skróty: RvD - lenalidomid + bortezomibem + deksametazon; Rd - lenalidomid + deksametazon; MPT - melfalan + prednizon+ talidomid

Sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniach SWOG S0777 i FIRST w większości uniemożliwiało przeprowadzenie porównania pośredniego RvD vs MPT. Możliwe było jedynie porównanie pośrednie RvD vs MPT w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem oraz drugich pierwotnych nowotworów, a wyniki zaprezentowano poniżej.

Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem

W wyniku porównania pośredniego odnotowano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RvD) oraz schematem MPT (OR=1,01 [95%CI: 0,60; 1,70], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,10; 0,08], p=ns).

Tabela 31. Wynik porównania pośredniego RvD vs MPT - zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem

Zdarzenie niepożądane	Porównanie pośrednie RvD z MPT	
	OR [95% CI], p	RD [95% CI], p
zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem	1,01 [0,60; 1,70], p=ns	-0,01 [-0,10; 0,08], p=ns

skróty: RvD - lenalidomid + bortezomibem + deksametazon; Rd - lenalidomid + deksametazon; MPT - melfalan + prednizon+ talidomid

Drugie pierwotne nowotwory

Na podstawie porównania pośredniego zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RvD) oraz schematem MPT (OR=0,89 [95%CI: 0,39; 2,03], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05], p=ns).

Tabela 32. Wynik porównania pośredniego RvD vs MPT - drugie pierwotne nowotwory

Zdarzenie niepożądane	Porównanie pośrednie RvD z MPT	
	OR [95% CI], wartość p	RD [95% CI], wartość p
drugie pierwotne nowotwory	0,89 [0,39; 2,03], p=ns	-0,01 [-0,07; 0,05], p=ns

skróty: RvD - lenalidomid + bortezomibem + deksametazon; Rd - lenalidomid + deksametazon; MPT - melfalan + prednizon+ talidomid

❖ Schemat lenalidomid + deksametazon (Rd) vs melfalan + prednizon + talidomid (MPT) – porównanie bezpośrednie – porównanie bezpośrednie (badanie FIRST)

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem Rd i schemat MPT na podstawie badania FIRST przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale „6.3Rd vs MPT – porównanie bezpośrednie”.

❖ **Schemat lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) ze stosowaniem schematu VMP (bortezomib + melfalan + prednizon) – porównanie pośrednie**

W badaniach włączonych do analizy sposób raportowania zdarzeń niepożądanych uniemożliwił przeprowadzenie porównania pośredniego Rvd vs VMP w zakresie bezpieczeństwa. Możliwe było jedynie porównanie pośrednie Rd vs MPT w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 oraz niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4. W celu porównania pośredniego lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem Rd i schematu VMP wykorzystano metodę Buchera. Wyniki dl porównania pośredniego Rd vs VMP przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale „6.4Rd vs VMP – porównanie pośrednie”.

❖ **Schemat bortezomib + talidomid + deksametazonem (VTD) vs bortezomib + melfalan + prednizonem (VMP) – porównanie bezpośrednie (badanie UPFRONT)**

Szczegółowe informacje na temat zdarzeń niepożądanych na podstawie badania UPFRONT znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6.5.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. 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. W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi. Wszystkie pacjentki muszą spełniać warunki programu zapobiegania ciąży, chyba że istnieją wiarygodne dowody, że pacjentka nie może zajść w ciążę. Kobiety mogące zajść w ciążę muszą przestrzegać skutecznych metod antykoncepcji.

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

Ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) jest podwyższone w związku ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Obserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

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

Ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (głównie zawału mięśnia sercowego i epizodów naczyniowo-mózgowych) jest podwyższone w związku ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Obserwowano mniejsze ryzyko w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. Częstość występowania choroby

zakrzepowo-zatorowej tętnic była mniejsza u pacjentów leczonych lenalidomidem w monoterapii niż u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu.

- **Nadciśnienie płucne**

U pacjentów otrzymujących lenalidomid zgłaszano występowanie nadciśnienia płucnego, w tym przypadki prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia lenalidomidem należy badać pacjentów w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej układu krążenia i układu oddechowego.

- **Neutropenia i trombocytopenia**

Głównymi działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkę lenalidomidu są neutropenia i trombocytopenia. W przypadku wystąpienia neutropenii, lekarz powinien rozważyć w leczeniu pacjenta zastosowanie czynników wzrostu.

W badaniu SWOG S0777 neutropenię 4. stopnia obserwowano z mniejszą częstością w grupie otrzymującej lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVd) niż w grupie otrzymującej schemat porównawczy – lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) (odpowiednio 2,7% i 5,9%). Gorączkę neutropeniczną 4. stopnia zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej schemat RVd i w grupie otrzymującej schemat Rd (odpowiednio 0,0% i 0,4%). Pacjentów należy pouczyć o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączki. Konieczne może być przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki. Trombocytopenię 3. lub 4. stopnia obserwowano z większą częstością w grupie otrzymującej schemat RVd niż w grupie otrzymującej schemat porównawczy Rd (odpowiednio 17,2% i 9,4%)

- **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.

Skojarzone leczenie lenalidomidem, dożylnym bortezomibem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neuropatii obwodowej. Częstość była niższa, gdy bortezomib podawano podskórnym.

- **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 z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim otrzymującym lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem częstość występowania hematologicznych SPM wynosiła 0,00– 0,16 na 100 osobołat, natomiast częstość występowania SPM w postaci guzów litych wynosiła 0,21– 1,04 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 klirensiem 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

W badaniu SWOG S0777 następujące ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej ($\geq 5\%$) w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z dożylnym bortezomibem i deksametazonem niż w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem: • niedociśnienie tętnicze (6,5%), zakażenie płuc (5,7%), odwodnienie (5,0%).

Następujące działania niepożądane obserwowano częściej w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem niż w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem: zmęczenie (73,7%), neuropatia obwodowa (71,8%), trombocytopenia (57,6%), zaparcie (56,1%), hipokalcemia (50,0%).

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

Tabela 33. 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"> zapalenie płuc^{A, B} zakażenie górnych dróg oddechowych^A, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)^A, zapalenie jamy nosowogardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli^A, zapalenie błony śluzowej nosa 	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<ul style="list-style-type: none"> neutropenia^{A, A,B}, trombocytopenia^{A, A,B}, niedokrwistość^A, zaburzenia krwotoczne^A, leukopenia, limfopenia 	neutropenia ^{A, A,B} , trombocytopenia ^{A, A,B} , niedokrwistość ^A , leukopenia, limfopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<ul style="list-style-type: none"> hipokaliemia^{A,B}, hiperglikemia, hipoglikemia, hipokalcemia^A, hiponatremia^A, odwodnienie^B, zmniejszone łaknienie^B, zmniejszenie masy ciała 	-
Zaburzenia psychiczne	<ul style="list-style-type: none"> depresja, bezsenność 	-
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> neuropatie obwodowe^B, parestezja, zawroty głowy^B, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy 	Neuropatie obwodowe
Zaburzenia oka	<ul style="list-style-type: none"> zaćmy, niewyraźne widzenie 	
Zaburzenia naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej^A, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej^{A, A,B}, niedociśnienie tętnicze^B 	Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<ul style="list-style-type: none"> duszność^{A,B}, krwawienie z nosa^A, kaszel 	-
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> biegunka^{A,B}, zaparcie^A, ból brzucha^B, nudności, wymioty^B, niestrawność, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej 	-

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

Źródło: ChPL Revlimid (lenalidomid) (dostęp 01.12.2020 r.); ^B Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów z NDMM, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

^A Patrz punkt 4.8 ChPL Revlimid Opis wybranych działań niepożądanych.

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

Analitycy Agencji zidentyfikowali na stronach EMA kilka sygnałów bezpieczeństwa dotyczących:

- choroby parkinsona,
- krwawień płucnych,
- limfocytocytomy hemofagocytarnej,

Komisja CHMP zwróciła 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 rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym. Ponadto wnioskodawca 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.

Analitycy Agencji nie odnaleźli nowych komunikatów bezpieczeństwa na stronach FDA.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu (Revlimid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

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

Komparatory przyjęte przez wnioskodawcę stanowią 3 schematy leczenia VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid), możliwe do zastosowania u nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do auto-HSCT. Wnioskodawca wskazał jako komparator główny VMP, natomiast schemat VTD i MPT uznał za komparatory dodatkowe.

W większości odnalezionych wytycznych najczęściej stosowane schematy terapeutyczne w leczeniu grupy nieleczonych wcześniej chorych niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii i procedury auto-HSCT wymieniono schematy: **RVd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon)**, Rd (lenalidomid, deksametazon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid), VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon). W wytycznych PGS z 2018 wskazano, że w praktyce klinicznej, w tej grupie chorych używany jest niekiedy schemat VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon). Inne protokoły i opcje terapeutyczne stanowią:

VMP-D (bortezomib, melfalan, prednizon + daratumumab), MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid), VD (bortezomib, deksametazon), BP (bendamustyna, prednizon), CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), DRD (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), MP (melfalan, prednizon).

Zgodnie z raportem NFZ najczęściej jako pierwszy schemat chemioterapii w leczeniu nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w 2016 r. w Polsce, niepoddawanych następnie auto-HSCT, stosowany był schemat VTD (28%). Kolejnymi wykorzystywanymi schematami były schematy VCD (16%), CTD (13%), VD (11%), VMP (11%), MPT (6%), pozostałe (14%). Wnioskodawca nie uwzględnił jako komparatorów schematów VCD i CTD, VD stosowanych w ocenianym wskazaniu w Polsce. Należy mieć na uwadze, że schemat Rd (lenalidomid, deksametazon) również może stanowić komparator po objęciu go refundacją.

W przeglądzie systematyczny nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVd) ze stosowaniem schematów stanowiących komparator główny VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) oraz komparatory dodatkowe VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) oraz MPT (melfalan, prednizon, talidomid). Wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie RVd ze schematem VMP, VTD, MPT: porównanie RVd vs MPT poprzez badanie SWOG S0777 (RVd vs Rd) oraz badanie FIRST (Rd vs MPT); porównanie RVd vs VMP poprzez badanie SWOG S0777 (RVd vs Rd), badanie FIRST (Rd vs MPT), badania IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011 (MPT vs MP) oraz badanie VISTA (VMP vs MP); porównanie RVd vs VTD na podstawie badania UPFRONT (VTD vs VMP) oraz wyników porównania pośredniego (RVd vs VMP). W przypadku porównań pośrednich należy mieć na uwadze, że wyniki takiego porównania są obciążone ograniczeniami.

W kryteriach włączenia w AKL wnioskodawcy wszystkie badania dotyczą chorych z nieleczonym/nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym. Jednakże pomiędzy włączonymi badaniami do przeglądu systematycznego wnioskodawcy istnieje duża heterogeniczność populacji pacjentów. Populację ITT badania SWOG S0777 stanowili pacjenci nieleczeni, u których nie jest planowany natychmiastowy przeszczep komórek macierzystych, co stanowi populację szerszą niż wnioskowana. W kryteriach włączenia w badaniach FIRST, VISTA i Sacchi 2011 włączano chorych nie kwalifikujących się do przeszczepu, natomiast w badaniach VISTA, IFM 99-06 i Sacchi 2011 włączano pacjentów nie kwalifikujących się do chemioterapii wysokimi dawkami. Można uznać, że populacja z badań dla komparatorów (m.in. badanie VISTA, FIRST, Sacchi 2011) była zgodna z docelową.

natomiast populację ITT badania SWOG S0777 stanowili pacjenci nieleczeni, u których nie jest planowany natychmiastowy przeszczep komórek macierzystych. W związku z tym, wyniki kliniczne uwzględnione w analizie

Analiza skuteczności

Schemat lenalidomid + bortezomib + deksametazonem (RVd) vs lenalidomid + deksametazon (Rd) - porównanie bezpośrednie

Na podstawie badania SWOG S0777 oceniono stosowanie schematu lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) w porównaniu z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd).

Odnotowano istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych leczonych schematem RVd w porównaniu z grupą chorych leczonych Rd po 55 mies. okresie obserwacji HR=0,712 [96%CI: 0,560; 0,906], p=0,0018, natomiast po 84 mies. okresie obserwacji HR=0,742 [96%CI: 0,594; 0,928], p=0,003..

Zaobserwowano istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych schematem RVd w porównaniu z grupą chorych leczonych Rd po 55 mies. okresie obserwacji HR=0,709 [95%CI: 0,524; 0,959], p=0,0125), natomiast po 84 mies. okresie obserwacji HR=0,709 [96%CI: 0,543; 0,926], p=0,0114. Odnotowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych przeżyjących po 4 latach w grupie RVd niż w grupie Rd OR=1,74 [95%CI: 1,19; 2,55], p=0,04; RD=0,13 [95%CI: 0,04; 0,22], p=0,004; NNT 84 mies.=8 [95%CI: 5;25].

W ocenie zarówno PFS, jak i OS, stwierdzono istotną statystycznie korzyść schematu RVd w porównaniu z Rd zarówno u pacjentów, którzy nie otrzymali przeszczepu, ale także u pacjentów u których nie było zamiaru przeszczepu. W ocenie PFS w grupie chorych bez przeszczepu HR=0,735 [0,553; 0,978], p=0,0260, natomiast

w grupie chorych bez zamiaru przeszczepu HR=0,643 [0,433; 0,956], p=0,0211. W ocenie OS w grupie chorych bez przeszczepu HR=0,634 [0,453; 0,887], p=0,005, natomiast w grupie chorych bez zamiaru przeszczepu HR=0,583 [0,371; 0,917], p=0,0134.

Schemat lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) vs melfalan + prednizon + talidomid (schemat MPT) – porównanie pośrednie

Ze względu na brak badania bezpośrednio porównującego oba schematy RVd vs MPT, w celu ich porównania wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie metodą Buchera. Do przeprowadzenia porównania pośredniego RVd z MPT wykorzystano badanie SWOG S0777 (publikacje Durie 2020, Durie 2017) oraz badanie FIRST (publikacje Facon 2017, Hulin 2016, Benboubker 2014).

W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść schematu RVd lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu ze schematem MPT melfalan + prednizon+ talidomid HR=0,51 [95%CI: 0,39; 0,67], p<0,05.

W zakresie przeżycia całkowitego wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść schematu RVd lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu ze schematem MPT melfalan + prednizon+ talidomid HR=0,55 [95%CI: 0,41; 0,75], p<0,05.

Schemat lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) vs bortezomib + melfalan + prednizon (schemat VMP) – porównanie pośrednie

Ze względu na brak badania bezpośrednio porównującego oba schematy RVd vs VMP, w celu porównania tych schematów wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie metodą Buchera przedstawione na poniższym rysunku. Do przeprowadzenia porównania pośredniego RVd z VMP wykorzystano badanie SWOG S0777 (Durie 2020, Durie 2017), badanie FIRST (Facon 2017, Hulin 2016, Benboubker 2014), badanie: IFM 99-06 (Facon 2007) - porównujące MPT vs MP, badanie: IFM 01-01 (Hulin 2009), badanie: Sacchi 2011, badanie VISTA (Mateos 2010, Miguel 2008).

W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,48 [95%CI: 0,31; 0,77], p<0,05).

W zakresie przeżycia całkowitego na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,49 [95%CI: 0,30; 0,82], p<0,05).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniach włączonych do analizy, sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w większości uniemożliwił przeprowadzenie porównania pośredniego RVd vs MPT oraz RVd vs VMP. Z powodu różnic w sposobie raportowania zdarzeń niepożądanych i ograniczonej możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, w analizie przedstawiono: porównanie bezpośrednie RVd vs Rd (badanie SWOG S0777), porównanie bezpośrednie Rd vs MPT (badanie FIRST), porównanie pośrednie Rd vs VMP (badania Rd vs MPT [FIRST], MPT vs MP [IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011]). Porównanie pośrednie RVd vs MPT możliwe było w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem oraz drugich pierwotnych nowotworów. Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego RVd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP.

Schemat lenalidomid + bortezomib + deksametazonem (RVd) vs lenalidomid + deksametazon (Rd) - porównanie bezpośrednie (badania SWOG S0777)

W badaniu SWOG S0777 (publikacja Durie 2017) zaobserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem łącznie, u 198/241 (82%) w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) oraz u 169/226 (75%) pacjentów w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd), a różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (OR=1,55 [95%CI: 0,99; 2,43], p=0,053; RD=0,07 [95%CI: -0,001; 0,15], p=0,052; NNH 55 mies.=na).

W badaniu SWOG S0777 (publikacja Durie 2017) zaobserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem łącznie, u 198/241 (82%) w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) oraz u 169/226 (75%) pacjentów w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd), a różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (OR=1,55 [95%CI: 0,99; 2,43], p=0,053; RD=0,07 [95%CI: -0,001; 0,15], p=0,052; NNH 55 mies.=na). Do najczęstszych hematologicznych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu SWOG S0777 były: zaburzenia krwi lub szpiku, zaburzenia układu limfatycznego i infekcje. Najczęstszymi neurologicznymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniu SWOG S0777 były: zaburzenia neurologiczne, ból. Najczęstszymi pozostałymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniu SWOG S0777 były: zaburzenia układu pokarmowego, zaburzenia metabolizmu lub nieprawidłowe wyniki badań, objawy ustrojowe.

W zakresie punktu końcowego drugich pierwotnych nowotworów zaobserwowano zbliżone częstości występowania w grupie RVd u 10/241 (4%) i Rd u 10/226 (4%) przy medianie obserwacji 55 miesięcy (publikacja Durie 2017) (OR=0,94 [95%CI: 0,38; 2,29], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; NNH 55 mies.=na), oraz w grupie RVd u 19/234 (8%) i Rd u 16/222 (7%) przy medianie obserwacji 84 miesięcy (publikacja Durie 2020) (OR=1,13 [95%CI: 0,57; 2,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns; NNH 84 mies.=na).

Schemat lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) vs melfalan + prednizon + talidomid (schemat MPT) – porównanie pośrednie

Wyniki porównań bezpośrednich RVd vs Rd (badanie SWOG S0777) oraz Rd vs MPT (badanie FIRST) wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego RVd vs MPT w zakresie punktów końcowych: zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem oraz drugie pierwotne nowotwory.

W wyniku porównania pośredniego odnotowano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) oraz schematem MPT (OR=1,01 [95%CI: 0,60; 1,70], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,10; 0,08], p=ns).

Na podstawie porównania pośredniego zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) oraz schematem MPT (OR=0,89 [95%CI: 0,39; 2,03], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05], p=ns).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVd), w porównaniu ze schematem leczenia opartym na bortezomibie, melfalanie i prednizonie (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 jest ocena kosztów-użyteczności stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu ze schematami leczenia opartymi na melfalanie, prednizonie i talidomidzie (MPT) oraz bortezomibie, talidomidzie i deksametazonie (VTD) w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, które to schematy stanowią komparatory uzupełniające.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności, CUA

Porównywane interwencje

Głównym komparatorem w ramach niniejszej analizy był bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (schemat VMP).

Jako dodatkowy komparator wybrano melfalan w połączeniu z prednizonem i talidomidem (schemat MPT) oraz bortezomib w połączeniu z talidomidem i deksametazonem (schemat VTD). Dodatkowe komparatory uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

25-letni (dożywotni)

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W ramach analizy wykorzystano model globalny udostępniony przez Wnioskodawcę, który zaadaptowano do polskich warunków. Specyficzne polskie dane obejmowały zużycie zasobów oraz koszty, w tym koszty schematów RVd, VMP, MPT, VTD, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty profilaktyki i monitorowania choroby oraz koszty przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych i koszty opieki końca życia.

Wybrano model typu partitioned survival, w którym wyodrębniono następujące stany zdrowia:

- przed progresją;
- po progresji choroby;
- zgon.

Długość cyklu w modelu wynosi 7 dni.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii zaczerpnięto z badania SWOG S0777, w którym porównywano lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVd) z terapią lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd). Populację objętą badaniem SWOG S0777 stanowili pacjenci z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. Natomiast wnioskowana populacja obejmuje chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (zwana dalej TNE). Zatem populacja objęta badaniem SWOG S0777 jest szersza niż wnioskowana populacja.

W ramach badania SWOG S0777 dostępne były dane dla subpopulacji chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (TNE) oraz subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu.

Zgodnie z analizą wnioskodawcy w ramach subpopulacji TNE badania SWOG S0777 „uwzględniono pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, w wieku >65 lat lub ≤65 lat oraz wskaźnikiem chorób współistniejących Charlsona (CCI) ≥2 i stanem sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≥1”

Natomiast autorzy analizy ekonomicznej zdecydowali o przeprowadzeniu analizy podstawowej dla populacji ITT badania SWOG S0777, uzasadniając to równym rozkładem czynników rokowniczych. Subpopulacja TNE oraz subpopulacja TNE z cenzorowaniem przeszczepu badania SWOG S0777 została uwzględniona w analizie wrażliwości.

Populacja TNE z cenzorowaniem przeszczepu to populacja chorych z badania SWOG S0777, którzy w ramach kolejnej terapii otrzymali przeszczep komórek macierzystych. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę, było to 168 pacjentów z populacji ITT i 47 z podgrupy TNE. W ramach analizy ekonomicznej wyniki dla tej grupy chorych w momencie przeszczepu komórek macierzystych oceniano pod kątem PFS i OS.

Dane zaczerpnięte z badania SWOG S0777 odpowiadają dacie odcięcia 1 grudnia 2016 r. (mediana okresu obserwacji 55 miesięcy).

Z kolei populacja z badania dla głównego komparatora, tj. schematu VMP – badanie VISTA, jest zgodna z populacją docelową dla niniejszego wniosku (populacja TNE). W celu uwzględnienia skuteczności schematu VMP wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej Ramasamy 2019. Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Ramasamy 2019 była ocena terapii stosowanych wśród chorych ze szpiczakiem plazmocytowym nowozdiagnozowanych niekwalifikujących się do przeszczepu. Bezpieczeństwo schematu VMP przyjęto na podstawie badania VISTA.

Na potrzeby analizy dokonano ekstrapolacji wyników w/w badań poza jego horyzont czasowy poprzez ekstrapolację krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego OS, przeżycia wolnego od progresji choroby PFS i czasu do niepowodzenia leczenia TTF. Następnie wyniki modelowania zostały zaimplementowane do modelu. Wybór modeli parametrycznych do ekstrapolacji wyników przeprowadzono w oparciu o kryteria AIC, BIC oraz ocenę dopasowania krzywych do danych rzeczywistych. Taką samą metodykę przyjęto dla subpopulacji TNE oraz TNE z cenzorowaniem przeszczepu, które uwzględniono w analizie wrażliwości. Ostatecznie w analizie podstawowej (populacja ITT z badania SWOG S0777) dla ekstrapolacji PFS i TTF wybrano rozkład Weibulla, a dla OS rozkład Gomperta.

W celu uwzględnienia PFS dla VMP wykorzystano wyniki HR z metaanalizy sieciowej Ramasamy 2019 i zastosowano je do modelu częściowej krzywej przeżycia dla MPT. Taką samą metodykę przyjęto dla subpopulacji TNE oraz TNE z cenzorowaniem przeszczepu, które uwzględniono w analizie wrażliwości.

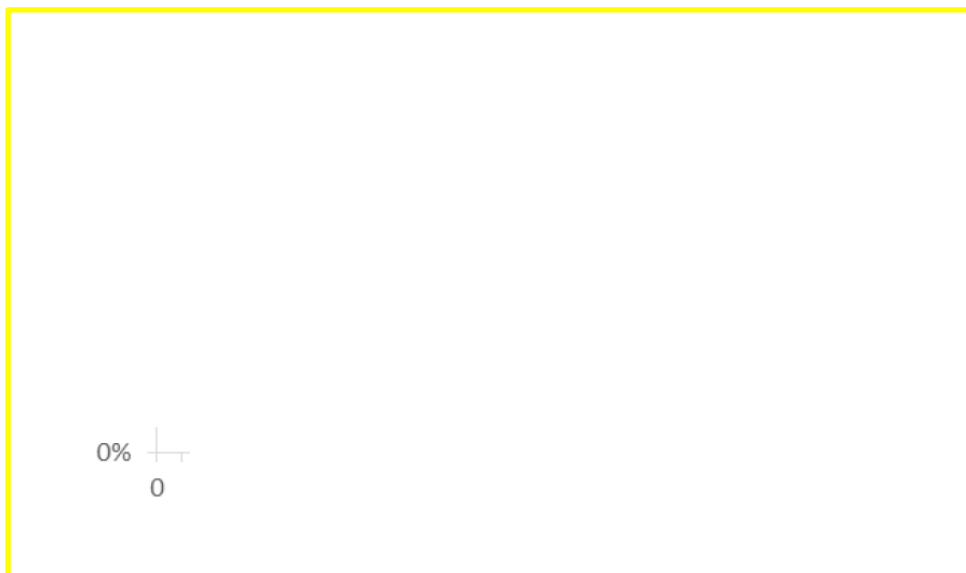
Natomiast w przypadku oszacowania OS dla VMP, wykorzystano wyniki opublikowanej metaanalizy sieciowej Ramasamy 2019 i zastosowano je do ramienia Rd, z uwagi na spełnione założenie o proporcjonalności hazardów. Taką samą metodykę przyjęto dla subpopulacji TNE oraz TNE z cenzorowaniem przeszczepu, które uwzględniono w analizie wrażliwości.

W przypadku porównania RVd z MPT, przyjęto wyniki skuteczności dla MPT jak dla VMP. Podejście to wnioskodawca uzasadnił zbliżonymi wynikami dla porównania RVd z VMP i MPT w zakresie PFS (VMP: HR=0,48 [95%CI: 0,31; 0,77], $p<0,05$; MPT: HR=0,51 [95%CI: 0,39; 0,67], $p<0,05$) jaki i OS (VMP: HR=0,49 [95%CI: 0,30; 0,82], $p<0,05$, MPT: HR=0,55 [95%CI: 0,41; 0,75], $p<0,05$).

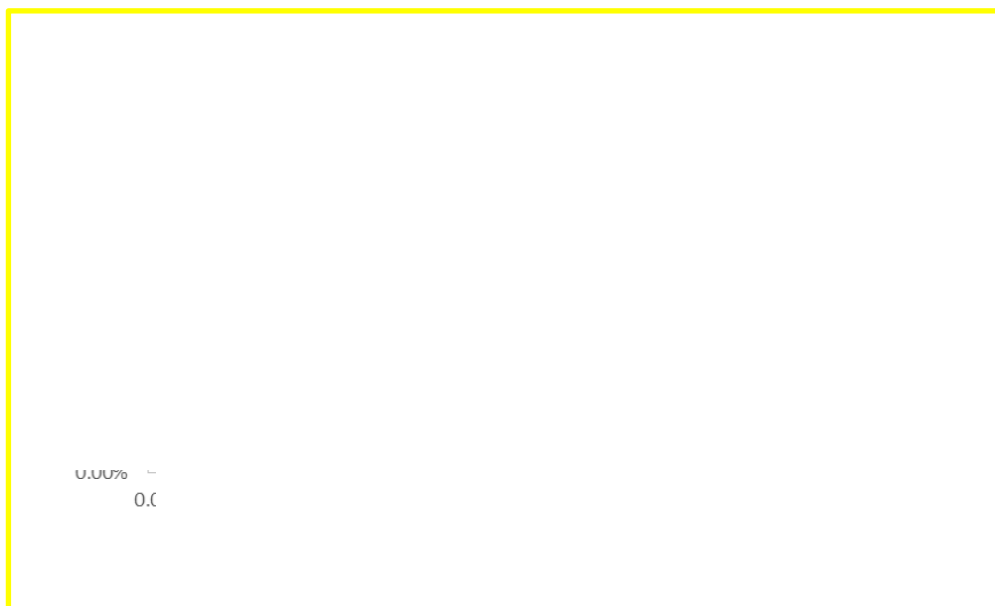
Analogiczne podejście zastosowano w przypadku porównania RVd z VTD, tj. przyjęto wyniki skuteczności dla VTD jak dla VMP. Zdaniem wnioskodawcy nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych wyników RVd vs. VTD. Wnioskodawca założył podobną skuteczność schematów VMP i VTD powołując się na zbliżone wyniki PFS i OS dla tych schematów w badaniu UPFRONT oraz podobne wyniki dla tych punktów końcowych wykazane w metaanalizie Sekine 2019 dla porównań RVd vs. VMP i RVd vs. VTD.



Rysunek 7. Ekstrapolacje PFS zastosowane w analizie podstawowej



Rysunek 8. Ekstrapolacje OS zastosowane w analizie podstawowej



Rysunek 9. Ekstrapolacje TTF zastosowane w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono kluczowe założenia kliniczne przyjęte w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 34. Podsumowanie głównych parametrów klinicznych z analizy podstawowej

Parametr	Wartość	Uzasadnienie/ źródło danych
Populacja	ITT	Wybór wnioskodawcy uzasadniony równym rozkładem czynników prognostycznych
Horyzont czasowy	25 lat	dożywotni
Model PFS	Rozkład Weibulla	Wybór wnioskodawcy uzasadniony dobrym dopasowaniem i kliniczną wiarygodnością
Model OS	Rozkład Gompertza	Wybór wnioskodawcy uzasadniony najlepszym dopasowaniem i kliniczną wiarygodnością
Model TTF	Rozkład Weibulla	Wybór wnioskodawcy uzasadniony dobrym dopasowaniem i kliniczną wiarygodnością
Masa ciała pacjentów	82,9 kg	Model globalny
Powierzchnia ciała	1,94 m ²	

ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; PFS – przeżycie bez progresji; OS – przeżycie całkowite; TTF - czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*); TNT – czas do kolejnego leczenia (ang. *time to next treatment*)

Rozkład terapii po progresji

Rozkłady leczenia po progresji w II i III linii leczenia określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych. W wyniku przeprowadzonych ankiet przyjęto następujące założenia:

- dostępne wyniki zgrupowano niezależnie od stosowania deksametazonu i prednizonu w ramach skojarzenia, tj. bortezomib w monoterapii lub z deksametazonem (V/Vd), melfalan w monoterapii lub z prednizonem (M/MP), bortezomib w monoterapii lub z prednizonem albo z deksametazonem (B/BP/Bd) i talidomid w monoterapii lub z deksametazonem (T/Td);
- przyjęto, że pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem może być stosowany jedynie u chorych, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid,

jak i bortezomib (zgodnie z zapisami programu lekowego B.54 Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy). W pozostałych przypadkach odsetek chorych stosujących ten schemat leczenia przyjęto na 0%.

W scenariuszu podstawowym przyjęto średnie odsetki chorych na podstawie wszystkich ankiet. Dodatkowo schemat DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) był dostępny od lipca 2019 r. i w części ankiet nie został on uwzględniony. W analizie wrażliwości testowano maksymalny podany przez ekspertów udział schematu DVd w kolejnych liniach.

Tabela 35. Udział schematów stosowanych po I linii RVd i VMP na podstawie opinii ekspertów – analiza podstawowa

Odsetek chorych po I linii	
RVd	VMP
II linia	
III linia	

B/Bd/BP – bendamustyna w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem albo prednizonem; **BTd** – schemat: bendamustyna, talidomid, deksametazon; **DVd** – schemat: daratumumab, bortezomib, deksametazon; **M/Mp** – schemat: melfalan w monoterapii lub w połączeniu z prednizonem; **MPT** – schemat: melfalan, prednizon, talidomid; **Pd** – schemat: pomalidomid, deksametazon; **Rd** – schemat: lenalidomid, deksametazon; **RVd** - schemat: lenalidomid, bortezomib, deksametazon; **T/Td** – talidomid w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem; **V/Vd** – bortezomib w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem; **VMP** – schemat: bortezomib, melfalan, prednizon; **VTd** – schemat: bortezomib, talidomid, deksametazon.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono tylko bezpośrednie koszty medyczne.

Zużycie zasobów określono na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

Koszt substancji czynnych

Koszt wnioskowanego leku przyjęto na podstawie danych wnioskodawcy. Szczegóły prezentuje

poniższa tabela.

Tabela 36. Koszty produktu leczniczego Revlimid w analizie wnioskodawcy [zł]

CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Komentarz Agencji:

Opakowanie 20 mg 21 kaps. nie jest przedmiotem niniejszego wniosku.

Tabela 37. Rozkład dawek lenalidomidu – założenia wnioskodawcy w modelu

W przypadku pozostałych refundowanych leków, koszt leków dostępnych w ramach refundacji aptecznej określono jako średnia ważona udziałem w rynku na podstawie danych NFZ (Uchwały rady NFZ za IV kwartał 2019 r.¹).

Koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za luty 2020 r.)² oraz/lub z Obwieszczenia MZ³ na poziomie średniej ważonej udziałem w rynku w cenach raportowanych przez DGL. Z kolei koszty nier refundowanych leków oszacowano w oparciu o indeks leków Medycyny Praktycznej – przy braku danych sprzedażowych wykorzystano średnią arytmetyczną dostępnych opakowań poszczególnych leków.

Koszty procedur medycznych

Koszt procedur medycznych stosowanych w ramach:

- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (takich jak wizyty specjalistyczne, badanie tomografii komputerowej, rezonans magnetyczny, USG, czy RTG) - określono na podstawie Zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. oraz Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r.
- chemioterapii - wyznaczono w oparciu o Zarządzenie Nr 24/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r.
- programów lekowych – na podstawie Zarządzenia Nr 50/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2020 r.
- leczenia szpitalnego (w tym koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych/płytkowych z krwi pełnej, leczenie zaburzenia krzepności, zapalenia płuc) oszacowano w oparciu o Zarządzenie nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r.;

1 Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019

2 Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2020 r.

3 Obwieszczenie 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.

- świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie, w tym badanie PET – na podstawie Zarządzenia nr 167/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 listopada 2019 r.

Wartość punktu przyjęto na 1 zł.

Dawkowanie leków

Dawkowanie leków w porównywanych schematach przyjęto zgodnie ze stosowaniem ich w odpowiednich badaniach klinicznych: schemat RVd i Rd na podstawie badania SWOG S0777, schemat VMP w oparciu o badanie VISTA, schemat MPT na podstawie badania FIRST, a schemat VTD jak w badaniu UPFRONT.

Dane dotyczące dawkowania leków w pozostałych schematach leczenia stosowanych w II i III linii leczenia zaczerpnięto z programów lekowych (Rd, Pd, DVd), charakterystyk produktów leczniczych (dla schematu BP), lub danych literaturowych: dla Vd z badania Richardson 2005, dla MP z prezentacji dotyczącej leczenia szpiczaka plazmocytozowego Dmoszyńska 2009, dla Td z badania Kropff 2009, dla Bd z prezentacji Dmoszyńska 2009, natomiast BTd z wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018 roku. W grupach łączonych (T/Td, V/Vd, M/MP i B/BP/Bd) dla leków stosowanych w monoterapii przyjmowano dawki takie same jak u chorych stosujących dodatkowo deksametazon/prednizon. W każdej z grup przyjęto równy rozkład pacjentów stosujących monoterapię oraz deksametazon i/lub prednizon. Dawkowanie schematów MPT, VTD i VMP w drugiej i trzeciej linii leczenia przyjęto tak jak w pierwszej linii, uzasadniając to brakiem odpowiednich danych dotyczących stosowania tych schematów w kolejnych liniach.

W modelu wnioskodawcy uwzględniono względną intensywność dawkowania RDI. Wartość RDI przyjęto na podstawie badań klinicznych: SWOG dla schematów RVd i Rd, VISTA dla VMP oraz na podstawie danych wnioskodawcy. W przypadku braku dostępnych danych dla innych schematów, wartość RDI przyjmowano jako średnią z pozostałych wartości, tj. 83%.

Szczegółowe dane dotyczące dawkowania poszczególnych leków oraz wartości RDI w modelu przedstawiono w rozdz. 6.3.5 AE wnioskodawcy.

Tabela 38. Koszt schematów uwzględnione w modelu wnioskodawcy – analiza podstawowa, perspektywa NFZ [zł]

Schemat	Substancja czynna	Okres	Długość cyklu, tyg.	Liczba podań w cyklu	Perspektywa NFZ		
DVd	Daratumumab	Tygodnie 1 do 9	3	3			
	Bortezomib			4			
	Deksametazon			8			
	Daratumumab	Tygodnie 10 do 24	3	1			
	Bortezomib			4			
	Deksametazon			8			
	Daratumumab	Od 25 tygodnia	4	1			
M/MP	Melfalan	Od 1 tygodnia	4	4			
	Prednizon			4			
MPT	Melfalan	Od 1 tygodnia	6	4			
	Prednizon			4			
	Talidomid			42			
Pd	Pomalidomid	Od 1 tygodnia	4	21			
	Deksametazon			4			
Rd (RRMM)	Lenalidomid	Tygodnie 1 do 16	4	21			
	Deksametazon			12			
	Lenalidomid	Od 17 tygodnia	4	21			
	Deksametazon			4			

Schemat	Substancja czynna	Okres	Długość cyklu, tyg.	Liczba podań w cyklu	Perspektywa NFZ		
RVd	Lenalidomid	Tygodnie 1 do 24	3	14			
	Bortezomib			4			
	Deksametazon			8			
	Lenalidomid	Od 25 tygodnia	4	21			
	Deksametazon			4			
T/Td	Talidomid	Od 1 tygodnia	4	12			
	Deksametazon			8			
V/Vd	Bortezomib	Od 1 tygodnia	3	4			
	Deksametazon			8			
VMP	Bortezomib	Tygodnie 1 do 24	6	8			
	Melfalan			4			
	Prednizon			4			
	Bortezomib	Od 25 tygodnia	6	4			
	Melfalan			4			
	Prednizon			4			
VTD	Bortezomib	Tygodnie 1 do 12	3	4			
	Talidomid			21			
	Deksametazon			8			
	Bortezomib	Tygodnie 13 do 24	3	4			
	Talidomid			21			
	Deksametazon			4			
	Bortezomib	Od 25 tygodnia	5	4			
Talidomid	35						
BTd	Bendamustyna	Od 1 tygodnia	4	2			
	Talidomid			28			
	Deksametazon			4			
B/Bd	Bendamustyna	Od 1 tygodnia	4	4			
	Deksametazon			2			
BP	Bendamustyna	Od 1 tygodnia	4	2			

* zawiera koszt profilaktyki; **B/Bd/BP** – bendamustyna w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem albo prednizonem; **BTd** – schemat: bendamustyna, talidomid, deksametazon; **DVd** – schemat: daratumumab, bortezomib, deksametazon; **M/MP** – schemat: melfalan w monoterapii lub w połączeniu z prednizonem; **MPT** – schemat: melfalan, prednizon, talidomid; **Pd** – schemat: pomalidomid, deksametazon; **Rd** – schemat: lenalidomid, deksametazon; **RVd** - schemat: lenalidomid, bortezomib, deksametazon; **T/Td** – talidomid w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem; **V/Vd** – bortezomib w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem; **VMP** – schemat: bortezomib, melfalan, prednizon; **VTD** – schemat: bortezomib, talidomid, deksametazon.

Koszty podania leków

Koszty podania leków przyjęto na podstawie opinii ekspertów przyjmując, że dla leków podawanych doustnie (lenalidomid, deksametazon, melfalan, prednizon, talidomid) hospitalizacja związana z podaniem leku wystąpi raz w ciągu cyklu leczenia, natomiast w przypadku leków podawanych dożylnie (bortezomib i bendamustyna) hospitalizacja wystąpi przy każdym podaniu leku.

Koszt monitorowania

Koszty monitorowania choroby przed oraz po progresji wyznaczono na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów oraz wymienionych wcześniej Zarządzeń NFZ. Na podstawie ankiet przyjęto, że w skład monitorowania choroby wchodzi wizyty specjalistyczne 1-go, 2-go i 3-go typu (W11, W12 i W13) oraz badania kosztochłonne (tomografia komputerowa TK, rezonans magnetyczny RM i pozytonowa tomografia emisyjna PET).

Koszt profilaktyki

W modelu uwzględniono profilaktykę zakrzepowo-zatorową oraz profilaktykę zakażenia wirusem opryszczki. Profilaktyka zakrzepowo-zatorowa ma zastosowanie u pacjentów leczonych lenalidomidem i talidomidem, zaś profilaktyka zakażenia wirusem opryszczki dotyczy chorych stosujących bortezomib. Odsetek chorych stosujących poszczególne leki określono na podstawie opinii ekspertów: przyjęto, że 46% i 52% pacjentów stosuje odpowiednio kwas acetylosalicylowy i enoksaparynę w ramach profilaktyki zakrzepowo-zatorowej oraz 96% pacjentów stosuje acyklowir jako profilaktykę zakażenia wirusem opryszczki.

Koszt opieki paliatywnej

Koszt opieki końca życia wyznaczono jako średnia kosztu oszacowanego w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego z lat 2018-2019 (CEA Kyprolis z 2019 roku, CEA Ninlaro 2019, AWA Darzalex 2018, AWA Kyprolis 2018, AWA Imnovid 2018).

Koszt przeszczepu komórek macierzystych

Koszt przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych przyjęto jako koszt świadczenia S21 na podstawie grup JGP z Zarządzenia Nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r.

Koszt zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych w którymkolwiek z badań klinicznych dla interwencji lub komparatora (badanie SWOG S077 dla RVd i badanie VISTA dla VMP). Jednorazowe koszty zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie ankiet ekspertów, Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r., Zarządzenia Nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r., CEA Kyprolis 2019 oraz założeń wnioskodawcy.

Tabela 39. Podsumowanie danych wejściowych dotyczących kosztów w analizie podstawowej wnioskodawcy, perspektywa NFZ.

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt zakupu leków, zł/mg		
Lenalidomid, bez RSS/ z RSS	[redacted]	Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2020 r., Dane wnioskodawcy
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
Bortezom b	[redacted]	Dane NFZ (komunikaty DGL), Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2019 r., Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2020 r.
Deksametazon	[redacted]	
Melfalan	[redacted]	
Prednizon	[redacted]	
Talidomid	[redacted]	
Bendamustyna	[redacted]	
Pomalidomid	[redacted]	
Daratumumab	[redacted]	
Koszt podania, zł/tydzień		
RVd	do 24 tyg.	[redacted]

	po 24 tyg.		Opinie ekspertów, Zarządzenia Prezesa NFZ
Rd			
V/Vd			
VMP	1-4 cykl		
	≥5 cyklu		
MPT			
BTd			
DVd	1-3 cykl		
	4-8 cykl		
	≥9 cyklu		
Pd			
T/Td			
B/BP/Bd			
M/MP			
VTD	1-8 cykl		
	≥9 cyklu		
I linia	RVd		Opinie ekspertów, Zarządzenia Prezesa NFZ
	VMP		
	MPT		
II i dalsze linie			
Koszt profilaktyki, zł/mg			
Kwas acetylosalicylowy			Opinie ekspertów, Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2019 r., indeks leków Medycyny Praktycznej
Heparyna drobnocząsteczkowa (enoksaparyna)			
Acyklowir			
Koszt leczenia AE, zł/zdarzenie			
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej			Opinie ekspertów, Zarządzenia Prezesa NFZ, CEA Kyprolis 2019
Niedokrwistość/anemia			
Astenia			
Ból pleców			
Zaćma			
Zmniejszony apetyt			
Odwodnienie			
Biegunka			
Duszność			
Zmęczenie			
Hiperglikemia			
Hipokalcemia			
Hipokalemia			
Hiponatremia			
Hipofosfatemia			
Niedociśnienie			
Leukopenia			
Infekcje płuc			

Limfopenia	████	
Słabość mięśni	██	
Neuralgia	██	
Neutropenia	████	
Neuropatia obwodowa ruchowa/czuciowa	████	
Zapalenie płuc	████	
Ostra niewydolność nerek	████	
Trombocytopenia	████	
Zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna	████	
Pozostałe koszty		
Koszt opieki paliatywnej	████	średnia z analiz ekonomicznych dot. leczenia szpiczaka plazmocytozy z lat 2018-2019
Koszt przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych	████	Zarządzenia Prezesa NFZ

B/Bd/BP – bendamustyna w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem albo prednizonem; **BTd** – schemat: bendamustyna, talidomid, deksametazon; **DVd** – schemat: daratumumab, bortezomib, deksametazon; **M/Mp** – schemat: melfalan w monoterapii lub w połączeniu z prednizonem; **MPT** – schemat: melfalan, prednizon, talidomid; **Pd** – schemat: pomalidomid, deksametazon; **Rd** – schemat: lenalidomid, deksametazon; **RVd** - schemat: lenalidomid, bortezomib, deksametazon; **T/Td** – talidomid w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem; **V/Vd** – bortezomib w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem; **VMP** – schemat: bortezomib, melfalan, prednizon; **VTd** – schemat: bortezomib, talidomid, deksametazon.

Użyteczności stanów zdrowia

W badaniu SWOG S0777 nie oceniano jakości życia pacjentów. Dane dotyczące użyteczności przyjęto na podstawie badania FIRST (MM-020). Badanie FIRST oceniało skuteczność i bezpieczeństwo schematu Rd podawanego do progresji lub stosowanego przez 18 czterotygodniowych cykli (Rd18) w porównaniu do schematu MPT (melfalan, prednizon, talidomid) u pacjentów z nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla ramion Rd i MPT.

Średnie wartości użyteczności związane ze stanami zdrowia przed progresją (PFS) i po progresji (PPS) oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D z uwzględnieniem taryf kanadyjskich. Wartości przyjęte w analizie podstawowej przedstawia poniższa tabela.

Tabela 40. Wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
████	██	Średnia wartość na podstawie badania FIRST
████	██	

Biorąc pod uwagę ograniczenia danych z badania FIRST (brak oceny jakości życia po zaprzestaniu badanej terapii), uznano, że oszacowana wartość użyteczności po progresji może nie odzwierciedlać użyteczności w kolejnych liniach leczenia. Z tego względu, a także z uwagi na zastosowanie taryf kanadyjskich w modelu, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności dla analizowanych stanów na podstawie publikacji Usmani 2016 odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości).

W modelu uwzględniono dekrementy użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych. W analizie przyjęto, że utrata użyteczności dotyczy zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, które odnotowano u ≥5% chorych z którejkolwiek z badanych grup. Szczegółowy opis przyjętych w tym aspekcie wartości znajduje się w rozdz. 6.3.4.2 AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ. Wariant bez/z RSS.

Parametr	RVd	VMP
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RVd w miejsce VMP jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania RVd vs VMP wyniósł [redacted]. Wartości te znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji⁴.

Wyniki z perspektywy wspólnej [redacted], w związku z tym odstąpiono od ich przedstawiania. Wyniki te znajdują się w rozdz. 7.2. oraz 8.2. AE wnioskodawcy).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przeprowadził analizę progową zgodnie z art. 12 pkt 13 ustawy o refundacji. Obliczenia wnioskodawcy wykonano dla progu opłacalności równego 147 024 zł/QALY. W tabeli poniżej przedstawiono wartości progowe cen zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy aktualnemu progowi opłacalności (155 514 zł/QALY). Oszacowania te przeprowadzili analitycy Agencji, wprowadzając do modelu wnioskodawcy obecną wartość progu, bez zmiany pozostałych założeń modelu. Wyniki analizy progowej [redacted]. Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 42. Wyniki analizy progowej dla aktualnego progu opłacalności [zł].

Opakowanie leku Revlimid	Wnioskowana cena zbytu netto, bez RSS/ z RSS	Cena progowa zbytu netto	Zmiana, bez RSS/ z RSS
25 mg, 21 kaps.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
25 mg, 7 kaps.	[redacted]	[redacted]	
20 mg, 7 kaps.	[redacted]	[redacted]	
15 mg, 21 kaps.	[redacted]	[redacted]	
10 mg, 21 kaps.	[redacted]	[redacted]	
5 mg, 21 kaps.	[redacted]	[redacted]	

Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanych cen zbytu netto [redacted].

W związku z brakiem randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Oszacowania dotyczące ceny progowej wynikającej z art.13 ustawy o refundacji przedstawiono w rozdz. 5.3.4. Obliczenia własne Agencji.

⁴ wartość progu aktualna na dzień złożenia analiz wnioskodawcy wynosiła 147 024 zł/QALY. Natomiast w związku z Obwieszczeniem Prezesa GUS z dnia 30 października 2020 r., obecnie wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **155 514 zł/QALY**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Porównanie z dodatkowymi komparatorami

➤ RVd vs. MPT

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy oszacowany ICUR dla porównania wnioskowanej technologii ze schematem MPT z perspektywy NFZ wyniósł [REDACTED]

Wartości te znajdują się [REDACTED] progu opłacalności.

➤ RVd vs. VTD

Dla dodatkowego porównania RVd względem VTD oszacowany ICUR wyniósł [REDACTED] z perspektywy NFZ. Wartości te znajdują się [REDACTED] progu opłacalności.

Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono parametry testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Tabela 43. Scenariusze testowane w analizie wrażliwości

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło
1A	Populacja	ITT	TNE	Populacje bardziej zbliżone do wnioskowanego wskazania
1B			TNE z cenzorowaniem przeszczepu	
2A	Komparator	VMP	MPT	Kolejne co do częstości stosowania schematy
2B			VTD	
3	Rozkład PFS dla RVd	Weibulla	Wykładniczy	Dobre dopasowanie
4	Rozkład OS dla RVd	Gomperta	Weibulla	Dobre dopasowanie
5	Rozkład TTF dla RVd	Weibulla	Uogólniony gamma	Dobre dopasowanie
6A	Masa ciała	82,9 kg	80 kg	Założenie
6B			85 kg	
7A	Powierzchnia ciała	1,94 m ²	1,8 m ²	Założenie
7B			2,0 m ²	
8	Użyteczności	[REDACTED]	[REDACTED]	Usmani 2016
9A	Koszty na podstawie opinii ekspertów (zdarzenia niepożądane, monitorowanie, profilaktyka)	W zależności od kategorii	-20%	Założenie
9B			+20%	
10	Intensywność dawkowania	Zgodnie z danymi wnioskodawcy	100%	Założenie
11	Koszty leków w II i III linii (udział schematów)	Średnie odsetki chorych na podstawie ankiet	Maksymalny udział DVd w kolejnych liniach na podstawie ankiet	Założenie
12	Stopy dyskontowe	5% koszty, 3,5% efekty	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT

ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem; TNE – chorzy niekwalifikujący się do przeszczepu komórek macierzystych; DVd – schemat: daratumumab, bortezomib, deksametazon; VMP - schemat: bortezomib, melfalan, prednizon; MPT - schemat: melfalan, prednizon, talidomid; VTD - schemat: bortezomib, talidomid, deksametazon; PFS – przeżycie wolne od progresji; OS – przeżycie całkowite; TTF – czas do niepowodzenia leczenia; PPS - przeżycie po progresji

Analiza deterministyczna z perspektywy NFZ wykazała, że największy wpływ na zmianę ICUR [REDACTED]

Największy

Szczegółowe wyniki, w tym dla wariantu bez RSS oraz dla perspektywy wspólnej znajdują się w rozdz. 7 i 8 AE wnioskodawcy.

Parametry, których zmiana wpływa na co najmniej $\pm 10\%$ zmianę wartości ICUR względem wartości podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Wybrane wyniki analizy deterministycznej – perspektywa NFZ, wariant z RSS.

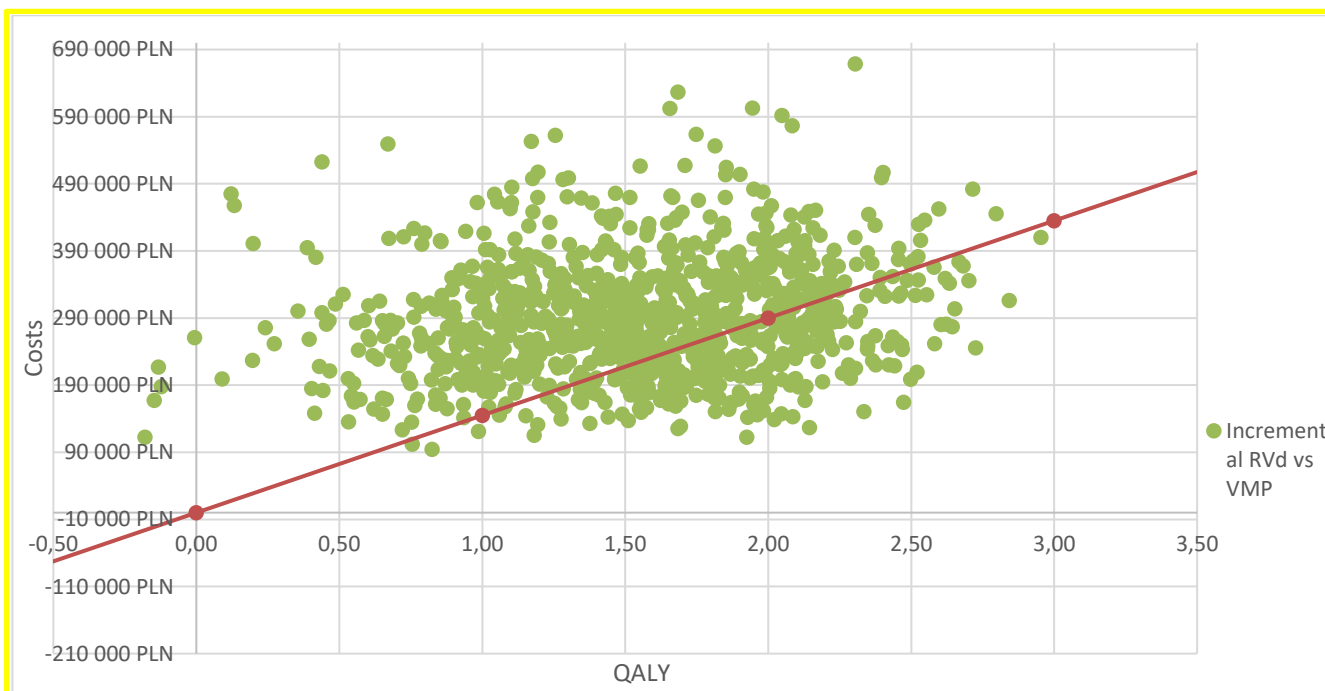
Wariant	Koszt inkrementalny, zł	Efekt inkrementalny, QALY	ICUR, zł/QALY	Zmiana

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności RVd względem VMP wynosi dla progu opłacalności równego 150 000 zł/QALY.

Poniżej przedstawiono wykres rozrzutu scatter plot dla porównania RVd vs. VMP z perspektywy NFZ.

Szczegółowe wyniki, w tym dla wariantu bez RSS oraz dla perspektywy wspólnej znajdują się w rozdz. 7 i 8 AE wnioskodawcy.



Rysunek 10. Wykres scatter plot: RVd vs VMP. Analiza z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ dla progu opłacalności 150 000 zł.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	?	Populacją docelową niniejszej analizy są dorośli pacjenci z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Tymczasem dane kliniczne dla wnioskowanej technologii, które przyjęto w analizie podstawowej uwzględniały populację ITT badania SWOG S0777, czyli dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym bez zamiaru natychmiastowego przeszczepu komórek macierzystych. W związku z tym populacja ta była szersza niż docelowa dla niniejszego wniosku. W ramach analizy wrażliwości dokonano porównania dla subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu (TNE oraz TNE z cenzorowaniem przeszczepu) z badania SWOG S0777. Populacja z badań dla komparatorów (m.in. badanie VISTA, FIRST) była zgodna z docelową. Patrz szerzej rozdz. 5.3.2.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ani z głównym komparatorem VMP, ani z komparatorami dodatkowymi MPT i VTD. W analizie klinicznej skuteczność RVD względem schematu VMP wykazano w ramach porównania pośredniego, przeprowadzonego w oparciu o szereg badań klinicznych uwzględniających analizowane schematy leczenia (m.in. SWOG S0777, FIRST i VISTA). Tymczasem w modelu ekonomicznym dane dotyczące skuteczności RVD przyjęto za badaniem SWOG S0777, zaś dla VMP uwzględniono dane zaczerpnięte z metaanalizy Ramasamy 2019. Skuteczność dla dodatkowych komparatorów (MPT i VTD) przyjęto tak jak dla VMP. W analizie uwzględniono dane dla subpopulacji TNE, których nie przedstawiono w analizie klinicznej.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie ekonomicznej przyjęto 25-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności. Parametr ten nie był testowany w analizie wrażliwości.
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wartości użyteczności przyjęto na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D z badania FIRST (MM-020). Alternatywne wartości testowano w ramach analizy wrażliwości.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wykonano deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem techniki użyteczności-kosztów. Wybór techniki analitycznej można uznać za poprawny, przy czym założenie o wyższości wnioskowanej technologii nad wybranymi komparatorami oparto o wyniki porównania pośredniego (patrz. rozdz. 4. Ocena analizy klinicznej).

W modelu przyjęto 25-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności. Dane z modelu wnioskodawcy na temat przeżycia pacjentów wykazały, [REDACTED]

[REDACTED]. W opinii CADTH⁵ oraz PBAC⁶ zastosowanie krótszego, 15-letniego horyzontu czasowego byłoby podejściem bardziej odpowiednim. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca nie testował parametru obejmującego horyzont czasowy analizy. Przy zmianie w modelu wnioskodawcy długości horyzontu z 25 na 15 lat, analitycy Agencji [REDACTED]

[REDACTED] Niemniej jednak dożywności horyzont analizy może stanowić ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące przeżycia pacjentów pochodzą ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji i konieczna jest ekstrapolacja danych znacznie poza horyzont badania (patrz także rozdz. 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu).

Szczegółowa ocena wyboru komparatorów została przedstawiona w rozdz. 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono porównanie z dodatkowymi komparatorami: schematami MPT oraz VTD. [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku porównania RVd z VTD, wartość ICUR była [REDACTED], tj. jak dla porównania RVd z VMP. Z kolei uwzględnienie MPT jako komparatora [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe wyniki w tym zakresie przedstawiono w rozdz. 5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości. Należy zaznaczyć, że zgodnie z modelem założono skuteczność MPT i VTD taką samą jak dla schematu VMP. W związku z powyższym różnice w wynikach dla porównań RVd vs. VMP, RVd vs. MPT i RVd vs. VTD wynikają głównie z różnic w kosztach przypisanych analizowanemu schematom.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „Ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze schematami VMP (komparator główny), MPT i VTD (komparatory dodatkowe). W celu uwzględnienia skuteczności schematu VMP wykorzystano wyniki opublikowanej metaanalizy sieciowej Ramasamy 2019. Bezpieczeństwo schematu VMP przyjęto na podstawie badania VISTA.”
- „Badanie dla analizowanego głównego komparatora uwzględnionego w modelu (badanie VISTA) obejmuje populację chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (TNE). Pomimo dostępnych danych badania SWOG S0777 w zakresie skuteczności dla subpopulacji chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (TNE) oraz subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu, analizę podstawową przeprowadzono dla populacji ITT badania SWOG S0777. Tym samym wyniki kliniczne mają zachowany losowy rozkład czynników zakłócających i dają możliwość jednoznacznego wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia lenalidomidem. W analizie wrażliwości uwzględniono subpopulację TNE z cenzorowaniem

⁵https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10141LenalidomideBorDexMM_fnEGR_NOREDACT-ABBREV_EC-Post_19Jun2019_final.pdf (dostęp: 23.11.2020)

⁶<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-08/files/lenalidomide-with-bort-and-dex-newly-diagnosed-multiple-myeloma-psd-08-2019.docx.pdf> (dostęp: 24.11.2020)

przeszczepu z badania SWOG S0777, z uwagi na lepsze dopasowania do populacji uwzględnionej w badaniu dla komparatora. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono także subpopulację TNE.”

Komentarz Agencji:

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Natomiast populację ITT badania SWOG S0777 stanowili pacjenci nieleczeni, u których nie jest planowany natychmiastowy przeszczep komórek macierzystych. W związku z tym, wyniki kliniczne uwzględnione w modelu ekonomicznym w analizie podstawowej dotyczyły populacji szerszej niż wnioskowana.

W ramach badania SWOG S0777 dostępne były także wyniki dla subpopulacji niekwalifikującej się do przeszczepu (tzw. podgrupa TNE). Z kolei badanie FIRST (schemat MPT) obejmowało wyłącznie chorych niekwalifikujących się do przeszczepu, zaś do badania VISTA (schemat VMP) włączano pacjentów niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami z przeszczepieniem.

Uwzględnienie w analizie podstawowej populacji ITT z badania SWOG S0777 wnioskodawca uzasadnił równym rozkładem czynników rokowniczych, zachowaniem losowego rozkładu czynników zakłócających i możliwością jednoznacznego wnioskowania o efektywności lenalidomidu.

Z jednej strony podgrupa TNE badania SWOG S0777 jest bardziej zgodna z populacją wnioskowaną oraz populacją z badania VISTA dla komparatora VMP czy FIRST dla MPT. Ponadto, patrząc na charakterystykę populacji można zaobserwować podobny rozkład pacjentów pod względem wieku oraz stopnia ISS w badaniu FIRST i subpopulacji TNE z SWOG S0777 niż w populacji ITT SWOG S0777. Z drugiej jednak strony, według PBAC, uwzględnienie subpopulacji TNE także wiąże się z ograniczeniami, co obniża wiarygodność analizy. Wskazane przez PBAC ograniczenia wynikają przede wszystkim z mniejszej liczebności podgrupy TNE oraz z faktu, że podział badanej kohorty na kwalifikujących się i niekwalifikujących do przeszczepu przeprowadzony był retrospektywnie. Jak podkreślono, w praktyce trudno jest definitywnie podzielić chorych na kwalifikujących się bądź nie kwalifikujących do przeszczepu, ponieważ status chorego może zmieniać się w zależności od stanu zdrowia w danym momencie. Taką sytuację można było zaobserwować właśnie w badaniu SWOG S0777. Jak przedstawił wnioskodawca, [REDACTED].

Ponadto, w ramach badania SWOG S0777 stratyfikowano pacjentów m.in. w podziale na chorych z zamiarem przeszczepu w momencie progresji lub bez. W analizie klinicznej przedstawiono wyniki w/w badania dla subpopulacji bez zamiaru przeszczepu, natomiast nie prezentowano wyników dla podgrupy definiowanej jako TNE. Z kolei w analizie ekonomicznej testowano wyniki dla podgrupy chorych nie kwalifikujących się do przeszczepu TNE. Subpopulacje bez zamiaru przeszczepu oraz TNE wydają się nie być tożsame. Sugeruje to także raport EPAR⁷, w którym w ramach oceny bezpieczeństwa subpopulacje według zamiaru przeszczepu oraz według kwalifikacji do przeszczepu analizowane były jako dwie różne. Nie zidentyfikowano, by w analizach wnioskodawcy odniesiono się do tego aspektu. W związku z tym, analiza ekonomiczna dla podgrup TNE bazuje na danych niepublikowanych, których nie przedstawiono w ramach analizy klinicznej, co utrudnia weryfikację. Ponadto według raportu PBAC, w podgrupie TNE badania SWOG S0777 nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla RVd vs. Rd w zakresie PFS i OS.

Podgrupa TNE (+/- z cenzorowaniem przeszczepu) badania SWOG S0777 była testowana w ramach deterministycznej analizy wrażliwości i [REDACTED].

[REDACTED] (patrz rozdz. 5.2.3.). Jednak biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, wyniki dla wariantu analizy wrażliwości uwzględniającego podgrupę TNE należy interpretować z ostrożnością.

- *„Ograniczeniem, danych klinicznych (badanie SWOG S0777) jest niepełna dojrzałość danych klinicznych (część chorych nadal żyła w momencie zakończenia aktualnego etapu obserwacji), co wynika z charakteru choroby, która przy dostępie do nowoczesnych terapii może mieć charakter przewlekły – przeżycia 8-10 lat. Stąd konieczna była ekstrapolacja wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania zapewniając horyzont dożywności analizy. W tym celu wykorzystano wybrane modele parametrycznych. Wybór modeli parametrycznych stanowi istotny obszar decyzyjny i ma kluczowe*

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0102-q-epar-assessment-report-variation_en.pdf

znaczenia do oceny długofalowych skutków leczenia. Testowano wiele modeli parametrycznych i dopasowywano do obserwowanych PFS, OS i TTF. Odpowiednie rozkłady zostały wybrane po uwzględnieniu kryteriów informacyjnych AIC i BIC oraz oceny dopasowanych krzywych do danych rzeczywistych. Alternatywne rozkłady testowano w ramach analizy wrażliwości.”

Komentarz Agencji:

W modelu ekonomicznym uwzględniono dane z zakresu skuteczności z badania SWOG S0777 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 55 miesięcy (publikacja Durie 2017). Dostępne były również wyniki dla dłuższego okresu obserwacji – mediana 84 miesiące (publikacja Durie 2020). Dla porównania, HR PFS dla 55 miesięcy wyniósł 0,712 [0,560; 0,906], a dla 84 miesięcy HR PFS = 0,742 [0,594; 0,928]. W związku z tym dane z krótszego okresu, przyjęte w modelu, wskazują na większą przewagę RVd niż wyniki oszacowane dla dłuższego okresu. W przypadku OS wartości HR były zbliżone i wyniosły: 0,709 [0,524; 0,959] dla 55 miesięcy oraz 0,709 [0,543; 0,926] dla 84 miesięcy. Zgodnie z publikacją Durie 2020 mediana OS w ramieniu RVd nie została osiągnięta, zaś po stronie Rd wyniosła 69 miesięcy.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne rozkłady PFS, OS i TTF dla ramienia RVd. Przyjęcie alternatywnej krzywej OS skutkowało [redacted] względem wartości podstawowej (perspektywa NFZ, wariant z RSS). W przypadku pozostałych testowanych rozkładów [redacted]

Koszty

Dane dotyczące kosztów poszczególnych substancji i procedur medycznych opierały się przede wszystkim o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ, Obwieszczenie MZ oraz dane NFZ dotyczące średnich kosztów ważonych udziałami w rynku i średnich kosztów rozliczania w programach lekowych i chemioterapii.

Parametry dotyczące rozkładów leczenia w kolejnych liniach, zużycia zasobów i kosztów jednostkowych określono na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów.

W modelu [redacted]

Analiza wrażliwości wykazała, że wśród danych kosztowych [redacted]

Użyteczności

Wartości użyteczności przyjęto na podstawie wyników dotyczących jakości życia, zebranych za pomocą kwestionariusza EQ-5D w badaniu FIRST (MM-020). Analogiczne źródło danych zastosowano na potrzeby oceny leku przez CADTH oraz PBAC. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności z publikacji Usmani 2016, którą odnaleziono w wyniku przeglądu systematycznego. Przyjęcie alternatywnych wartości [redacted]

Warto zaznaczyć, że w analizie ekonomicznej przeprowadzonej na potrzeby oceny leku Revlimid (schemat Rd) we wskazaniu zbliżonym do ocenianego (AWA nr OT.4331.7.2020), wartości użyteczności w analizie podstawowej i wrażliwości określono na podstawie tych samych źródeł (badanie FIRST i Usmani 2016) [redacted]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej jako sprawdzenie poprawności formuł modelu przez osobę niezaangażowaną w jego tworzenie. Następnie w ramach walidacji testowano wpływ wprowadzenia wartości skrajnych na zmiany parametrów modelu.

W ramach walidacji konwergencji dokonano przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. Zdaniem wnioskodawcy wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Jak wspomniano w rozdz. 5.2.2., w związku z brakiem randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z randomizowanym komparatorem, w opinii Agencji zachodzą okoliczności z art. 13 ustawy o refundacji.

W związku z powyższym w ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono oszacowania urzędowej ceny zbytu leku, dla której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej. Oszacowania przeprowadzono z wykorzystaniem modelu elektronicznego wnioskodawcy dla założeń zgodnych z analizą podstawową - [redacted]

Oszacowana przez analityków Agencji [redacted]

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów dla stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVd), w porównaniu ze schematem leczenia opartym na bortezomibie, melfalanie i prednizonie (VMP) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

W ramach analizy wrażliwości uwzględnione zostały dwa dodatkowe komparatory: schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid) oraz VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon). W modelu przyjęto skuteczność MPT i VTD jak dla schematu VMP, zaś koszty odpowiednio jak dla MPT i VTD.

Na ograniczoną wiarygodność przeprowadzonych oszacowań ma wpływ przede wszystkim brak bezpośrednich badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo RVd zarówno z VMP jak i ze schematami MPT i VTD. Ponadto w modelu ekonomicznym uwzględniono dane z zakresu skuteczności z badania SWOG S0777 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 55 miesięcy (publikacja Durie 2017). Dostępne były również wyniki dla dłuższego okresu obserwacji – mediana 84 miesiące (publikacja Durie 2020). Dla porównania, HR PFS dla 55 miesięcy wyniósł 0,712 [0,560; 0,906], a dla 84 miesięcy HR PFS = 0,742 [0,594; 0,928]. W związku z tym dane z krótszego okresu, przyjęte w modelu, wskazują na większą przewagę RVd niż wyniki oszacowane dla dłuższego okresu. W przypadku OS wartości HR były zbliżone i wyniosły: 0,709 [0,524; 0,959] dla 55 miesięcy oraz 0,709 [0,543; 0,926] dla 84 miesięcy. Dodatkowo, wariant analizy dla subpopulacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, tj. chorych nie kwalifikujących się do przeszczepu TNE (scenariusz 1A i 1B analizy wrażliwości) oparto na niepublikowanych danych, których nie przedstawiono w ramach analizy klinicznej.

Oszacowania wnioskodawcy w wariantcie podstawowym wskazują, że schemat RVd jest terapią [redacted] względem VMP. Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł [redacted]

[redacted] Wartości te znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

W przypadku porównania RVd z VTD, wartość [redacted] z analizy podstawowej, tj. jak dla porównania RVd z VMP. Z kolei uwzględnienie MPT jako komparatora miało [redacted]

Analiza deterministyczna z perspektywy NFZ wykazała ponadto, [redacted]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że przy progu opłacalności 150 000 zł/QALY, prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności RVd względem VMP wynosi [redacted]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy zdefiniowanym przez wnioskodawcę „jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych lenalidomidu (Revlimid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika, NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjentów). Ze względu na bezpłatne wydawanie leków w chorobach onkologicznych i spodziewany niewielki wpływ innych kosztów na wyniki, analizę z perspektywy wspólnej przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

Grupa limitowa

Wnioskuje się o finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej 1120.0 *Lenalidomid*.

Horyzont czasowy

2-lata (2021 – 2022 rok)



















Porównywane scenariusze

- scenariusz istniejący – zakłada brak finansowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVd) i stosowanie w I linii leczenia wyłącznie schematów VMP, VTD lub MPT;
- scenariusz nowy – zakłada refundację nowego schematu RVd jak i dotychczas stosowanych schematów VMP, VTD i MPT w populacji docelowej, przy uwzględnieniu założeń dotyczących udziałów w rynku.

Udziały w rynku

Udziały w rynku w scenariuszu nowym i istniejącym (I i II rok) przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego. W tabeli poniżej zamieszczono uśrednione dane przedstawione przez ankietowanych ekspertów.

Tabela 46. Udziały w rynku leków stosowanych w I linii leczenia u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do przeszczepu w scenariuszu istniejącym i nowym;

Schematy leczenia	Scenariusz istniejący	Scenariusz Nowy	
		I rok	II rok
RVd			
VMP			
MPT			
VTD			
Inne*			
Łącznie			

*Inne to m.in. schematy: Td, BP, CTD, VTd, Vd i badania kliniczne. Ze względu na niewielki udział innych schematów leczenia niż VMP, VTD i MPT, wnioskodawca przyjął upraszczające założenie, że rynek składa się wyłącznie z pacjentów leczonych RVd, VMP, VTD i MPT. Wartości przypisane przez ankietowanych ekspertów dla opcji terapeutycznych „inne” rozłożono proporcjonalnie pomiędzy schematy: VMP, VTD, RVd i MPT.

Komentarz:

W ankiecie eksperci wskazali, że schematy określone jako „inne” (BIA wnioskodawcy tab.14 str.25) stanowią [] wszystkich stosowanych schematów, czyli są trzecim w kolejności najczęściej stosowanym schematem w aktualnej praktyce klinicznej, będąc częściej stosowanym niż schemat MPT.

Analiza wrażliwości

Wpływ niepewnych parametrów na wyniki analizy testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (patrz rozdz. 6.3.2. Wyniki analizy wrażliwości).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Podstawą do oszacowania populacji docelowej była wskazana przez ankietowanych ekspertów, liczba pacjentów kwalifikujących się do jakiegokolwiek aktywnego leczenia (tj. po wykluczeniu postaci bezobjawowej) skorygowana o roczny wzrost nowych przypadków na podstawie KRN oraz odsetek pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu ([]), ustalony na podstawie opinii ankietowanych ekspertów.

Roczna liczebność populacji docelowej, wyniosła [] pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy.

Tabela 47. Roczna liczebność populacji docelowej w scenariuszu istniejącym i nowym podziale na zastosowane schematy

Scenariusz	Interwencja	I rok	II rok
Scenariusz istniejący	RVd	[]	[]
	VMP	[]	[]
	MPT	[]	[]
	VTD	[]	[]
	Łącznie	[]	[]
Scenariusz nowy	RVd	[]	[]
	VMP	[]	[]
	MPT	[]	[]
	VTD	[]	[]
	Łącznie	[]	[]

W ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego testowano zmianę odsetka chorych niekwalifikujących się do przeszczepu w zakresie [] (odpowiednio w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego).

Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty medyczne: koszty leków w I, II i III linii, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych oraz opieki końca życia.

Koszt lenalidomidu w scenariuszu nowym przyjęto na podstawie informacji zawartych we wniosku refundacyjnym, z uwzględnieniem proponowanego RSS (opis RSS w rozdziale 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania). Schemat dawkowania lenalidomidu w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonem przyjęto na podstawie badania SWOG S0777, czyli leczenie początkowe (do 8 cykli): lenalidomid w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego cyklu, bortezomib we wstrzyknięciu podskórnym (1,3 mg/m² powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon w dawce 20 mg/dobę doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. powtarzanych 21-dniowych cykli, kontynuacja leczenia – schemat Rd (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem) do progresji choroby.

W związku z różnymi kosztami pomiędzy opakowaniami w przeliczeniu na 1 mg lenalidomidu. Odsetki pacjentów przyjmujących poszczególne prezentacje leku Revlimidu przyjęto zgodnie z danymi wnioskodawcy [redacted]

Szczegółowy opis w/w kosztów oraz pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie został przedstawiony w rozdz. 5.1.2. Dane wejściowe do modelu (także w rozdz. 6.3.5 AE wnioskodawcy).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (liczba nowych pacjentów)

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku w analizie podstawowej (scenariusz minimalny – maksymalny)	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym w analizie podstawowej (scenariusz minimalny – maksymalny)*	[redacted]	[redacted]

*Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w scenariuszu nowym, stanowiąca iloczyn pacjentów z populacji docelowej („pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku w analizie podstawowej”) i odsetka pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, przedstawionego w niniejszym opracowaniu w tabeli „Udziały w rynku leków stosowanych w I linii leczenia u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do przeszczepu w scenariuszu istniejącym i nowym”;

Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizie podstawowej oszacowano na [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy. Natomiast w scenariuszu minimalnym liczbę pacjentów ustalono na poziomie [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy, a w scenariuszu maksymalnym – odpowiednio [redacted]

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w scenariuszu podstawowym [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty związane z RVd	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z VMP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z VTD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z MPT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty związane z RVd				
koszt substancji czynnej (RVd)				
Koszty związane z VMP				
Koszty związane z VTD				
Koszty związane z MPT				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty związane z RVd				
koszt substancji czynnej (RVd)				
Koszty związane z VMP				
Koszty związane z VTD				
Koszty związane z MPT				
Koszty sumaryczne				

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje [redacted] mln zł w I roku oraz [redacted] mln zł w II roku w wariantcie bez RSS (w wariantcie z RSS wydatki [redacted] mln zł oraz [redacted] mln zł odpowiednio w I i II roku).

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił obliczenia w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego, gdzie testowano zmianę odsetka chorych niekwalifikujących się do przeszczepu ([redacted] odpowiednio w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego). W scenariuszu minimalnym dodatkowe wydatki oszacowano na [redacted] mln zł i [redacted] mln zł odpowiednio w I i II roku analizy w wariantcie bez RSS (w wariantcie z RSS wydatki [redacted] mln zł oraz [redacted] mln zł odpowiednio w I i II roku). Natomiast w scenariuszu maksymalnym dodatkowe wydatki oszacowano na [redacted] mln zł i [redacted] mln zł odpowiednio w I i II roku analizy w wariantcie bez RSS (w wariantcie z RSS wydatki [redacted] mln zł oraz [redacted] mln zł odpowiednio w I i II roku).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	<p>Populację docelową oszacowano na podstawie opinii ekspertów przy uwzględnieniu wzrostu nowych przypadków szpiczaka plazmocytozy na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN).</p> <p>Eksperti szacowali liczbę chorych kwalifikujących się do jakiegokolwiek aktywnego leczenia w odniesieniu do liczby nowych przypadków szpiczaka mnogiego raportowanych w KRN w 2016 roku (tj. 1452).</p> <p>Należy jednak podkreślić, zaniżoną wartość nowych przypadków C90.0 prezentowanych przez KRN w porównaniu do danych w opracowaniu NFZ z 2019 roku „Szpiczak plazmocytozy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego”. W opracowaniu NFZ liczbę nowych przypadków szpiczaka mnogiego oszacowano w 2016 roku na 2580, natomiast spośród tej liczby tyko 1500 (60%) było leczonych chemioterapią w latach 2016–2018.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	NIE	<p>Przyjęty przez wnioskodawcę horyzont czasowy wydaje się za krótki do przedstawienia możliwych obciążeń budżetu związanych z refundacją wnioskowanej terapii.</p> <p>Uzasadnienie wnioskodawcy do długości horyzontu czasowego: „Mając na uwadze 2-letnie obowiązywanie decyzji refundacyjnej i spodziewane dynamiczne zmiany rynkowe (rejestrację nowych molekuł, możliwą refundację nowych molekuł oraz utraty patentów) ocena zachowania rynku w dłuższym horyzoncie jest obciążona dużym błędem. Stąd w analizie przyjęto horyzont 2-letni”.</p> <p>Kluczowym aspektem przy doborze długości horyzontu czasowego zgodnie z wytycznymi AOTMiT i wymaganiami minimalnymi jest stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku.</p> <p>Analizując kwoty refundacji i liczby pacjentów stosujących lenalidomid w nawrotowym i opornym szpiczaku mnogim w ramach programu lekowego B.54 w odniesieniu do kwot i liczb szacowanych w BIA wnioskodawcy załączonym do zlecenia nr BIP 226/2013, można obserwować duże rozbieżności między prognozami a wartościami sprawozdanymi przez NFZ.</p> <p>Dodatkowo należy pamiętać, że terapię RVd stosuje się do wystąpienia progresji choroby. W publikacji z badania SWOG S0777 (Durie 2020) przedstawiono wyniki dla przedłużonego okresu obserwacji, gdzie mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych leczonych schematem RVd wyniosła 41 miesięcy.</p> <p>W związku z czym wydaje się, że dwuletni horyzont przyjęty przez wnioskodawcę w aktualnie ocenianym BIA, może okazać się niewystraszający, analogicznie jak miało to miejsce w opornym i nawrotowym szpiczaku.</p>
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?	TAK/?	Zmiany w analizowanym rynku leków zostały ustalone w oparciu o ankietę przeprowadzoną wśród 9 ekspertów klinicznych.

		Nie odnaleziono w przesłanych materiałach danych ankietowanych ekspertów. Wnioskodawca uwzględnił sytuację wejścia na WLR schematu dwulekowego Rd w ramach dodatkowych obliczeń przedstawionych w rozdziale „4 Wyniki przy założeniu finansowania schematu Rd”.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/?	W opracowaniu NFZ z 2019 roku „Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego” opisano najczęściej stosowane schematy chemioterapii wykorzystywane w leczeniu szpiczaka plazmocyтового w 2016 roku (m. in: VTD 32%; VCD 21%; CTD 18%; VD 15%; MPV 14%, MPT 8%). Różnice w opisie stosowanych schematów chemioterapii pomiędzy opracowaniem NFZ a ekspertami klinicznym najprawdopodobniej wynikają z różnych okresów, dla których ustalano praktykę kliniczną.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK /?	Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku o refundację wynosi 720 i 300 opakowań w I roku oraz 720 i 300 opakowań w II roku (odpowiednio dla opakowań zawierających 25 mg, tabl.21; 25 mg, tabl.7; 20 mg, tabl.7; 15 mg, tabl.21; 5 mg, tabl.21 i 10 mg, tabl.21).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.1.6. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.1.6. Ocena analityków Agencji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych (minimalny, maksymalny).

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca populację docelową oszacował na podstawie danych z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych (odsetek pacjentów nie kwalifikujących się do przeszczepu, udziały w rynku, populacja kwalifikująca się do leczenia w ramach pierwszej linii). Jedynym parametrem odnoszącym się do populacji i testowanym w ramach analizy wrażliwości był odsetek chorych niekwalifikujących się do przeszczepu. Niepewność dotycząca przyszłych udziałów wnioskowanej technologii oraz wątpliwości co do ustanowienia równowagi rynkowej po dwóch latach refundacji stanowi ograniczenie analizy. Na dzień zakończenia prac nie otrzymano opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję, które mogłyby zweryfikować poprawność przyjętych przez wnioskodawcę założeń.

Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego leczenie lenalidomidem będzie prowadzone do wystąpienia progresji choroby. Wnioskodawca ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym oraz dostępności kolejnych linii leczenia po progresji, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej.

Dane kosztowe zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej wnioskodawcy i są one aktualne na dzień złożenia wniosku (patrz. rozdz. 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu).

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,

- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W zakresie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano nieprawidłowości.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „Ze względu na 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. Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w horyzoncie 2 lat modelu użyteczności kosztów.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowane były następujące parametry:

- populacja (wariant 1a, 1b);
- intensywność dawkowania równa 100% zgodnie z badaniem MM-020 (wariant 2);
- koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów +/- 20% (wariant 3a, 3b);
- koszty leków w II i III linii - maksymalny podany przez ekspertów udział schematu DVd w kolejnych liniach (wariant 4);
- perspektywa wspólna (wariant 0);

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki ([redacted] względem scenariusza podstawowego) miało założenie zmiany intensywności dawkowania (wariant 2) co odpowiadało dodatkowym wydatkom płatnika na poziomie [redacted] mln zł i [redacted] mln zł odpowiednio w I i II roku analizy w wariantcie bez RSS (w wariantcie z RSS wydatki [redacted] mln zł oraz [redacted] mln zł odpowiednio w I i II roku). Zmiana parametrów w ramach pozostałych wariantów analizy wrażliwości nie miała wpływu na istotny [redacted] wydatków płatnika względem wariantu podstawowego.

Wariant dodatkowy zakładający refundację w ramach programu lekowego schematów RVd i Rd

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wariant analizy, zakładający objęcie refundacją lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio 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.

Przyjęto, że w przypadku refundacji schematu Rd oraz pozytywnej decyzji refundacyjnej dla schematu RVd, chorzy leczeni dotychczas schematem Rd będą kontynuować leczenie bez możliwości zmiany leczenia na schemat RVd.

Oszacowanie populacji chorych kwalifikujących się do programu lekowego dla schematu RVd i jednocześnie niekwalifikujących się do schematu Rd oszacowano na [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy. Natomiast liczbę chorych rozpoczynających leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizie podstawowej oszacowano na [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii (RVd) u pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, w przypadku finansowania ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) spowoduje [redacted] [redacted] mln zł w I roku oraz [redacted] mln zł w II roku w wariantcie bez RSS (w wariantcie z RSS wydatki [redacted] mln zł oraz [redacted] mln zł odpowiednio w I i II roku).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała zwiększenie wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją leku Revlimid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, niezależnie od zastosowania bądź nie zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka.

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje [] wydatków płatnika publicznego o [] mln zł w I roku oraz [] mln zł w II roku w wariantcie bez RSS (w wariantcie z RSS wydatki [] mln zł oraz [] mln zł odpowiednio w I i II roku).

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. 2600 nowych przypadków szpiczaka plazmocytoowego, a więc więcej niż wskazują dane KRN, którymi posłużył się wnioskodawca (1452 nowych zachorowań w 2016 r. w bazie KRN). Z drugiej strony w opracowaniu NFZ, liczbę nowo rozpoznanych pacjentów, których w ciągu dwóch lat leczono chemioterapią oszacowano na 1500. 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.

Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizie podstawowej oszacowano na [] odpowiednio w I i II roku analizy. Natomiast w scenariuszu minimalnym liczbę pacjentów ustalono na poziomie [] odpowiednio w I i II roku analizy, a w scenariuszu maksymalnym – odpowiednio [].

Ponadto przyjęty przez wnioskodawcę horyzont czasowy wydaje się za krótki do przedstawienia możliwych obciążeń budżetu związanych z refundacją wnioskowanej terapii. W populacji docelowej terapię RVd stosuje się do wystąpienia progresji choroby. W publikacji z badania SWOG S0777 (Durie 2020) przedstawiono wyniki dla przedłużonego okresu obserwacji (okres obserwacji - 84 miesiące), gdzie mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych leczonych schematem RVd wyniosła 41 miesięcy. 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 zaproponowano rozwiązania, które pozwolą na pokrycie kosztów związanych z finansowaniem produktu leczniczego Revlimid we wnioskowanym wskazaniu. Źródłem oszczędności miałyby być możliwość obniżenia limitu finansowania, związana z wejściem preparatów biopodobnych dla cetuksymabu, paliwizumabu, toclizumabu, dazatynibu, omalizumabu i ekulizumabu.

Szczegółowy opis oraz wyniki znajdują się odpowiednio w rozdz. 4 i 5 AR wnioskodawcy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskodawca nie przeanalizował czy pacjenci leczeni RVd w pierwszej linii leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego, po progresji choroby będą mogli zostać włączeni do programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”. Żadne z zapisów programu lekowego B.54 nie wyklucza możliwości włączenia pacjentów uprzednio leczonych w ramach pierwszej linii schematem RVd.

Równolegle procedowany jest wniosek o objęcie refundacją lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozy 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. W związku z powyższym należałoby w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla schematów Rd i RVd, przygotować jeden program lekowy dla uprzednio nieleczonej i nawrotowo-opornej postaci szpiczaka mnogiego. Ujednolicony program lekowy wymagałby dostosowania obecnych zapisów programu B.54 do możliwości zastosowania lenalidomidu (schematy Rd i RVd) w pierwszej linii leczenia. Możliwość przejścia do kolejnej linii leczenia powinna wynikać z charakterystyki populacji badań oceniających zastosowanie lenalidomidu w nawrotowo-opornej postaci szpiczaka mnogiego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Revlimid (lenalidomid) w leczeniu dorosłych chorych wcześniej nieleczonych ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do procedury auto-HSCT autologicznego przeszczepienia 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.11.2020 r. Wśród odnalezionych 6 rekomendacji refundacyjnych 2 były pozytywne (PBAC 2019 i CADTH 2019), 3 negatywne (HAS 2020, AWMSG 2019, SMC 2019), 1 rekomendacja nie zawierała stanowiska (NICE 2020).

Rekomendacje refundacyjne dotyczyły leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Australijska agencja HTA wydała pozytywną rekomendację refundacyjną PBAC 2019, w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim. Kanadyjska agencja HTA wydała pozytywną warunkową rekomendację refundacyjną CADTH 2019 w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Rekomendacje HAS 2020, AWMSG 2019, SMC 2019 nie zalecają finansowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. W rekomendacji HAS 2020 w uzasadnieniu podano, że nie ma wystarczających dowodów naukowych wskazujących na korzyść kliniczną stosowania preparatu Revlimid. W rekomendacjach AWMSG 2019 i SMC 2019, negatywne rekomendacje były z uwagi na brak złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny. W rekomendacji NICE 2020 podkreślono, że nie jest możliwe wydanie zalecenia dotyczącego stosowania lenalidomidu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nieleczonego szpiczaka mnogiego u dorosłych, ponieważ firma nie przedstawiła dowodów. Firma potwierdziła, że nie zamierza składać wniosków do oceny, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby istniały wystarczające dowody na to, że technologia jest opłacalnym wykorzystaniem zasobów NHS w tej populacji chorych

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne dla Revlimid

Organizacja, rok	Rodzaj rekomendacji	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2020 (Francja)	negatywna	Lenalidomid w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.	HAS nie rekomenduje terapii lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Komitet uznał, że korzyści kliniczne ze stosowania preparatu Revlimid nie są wystarczające, aby uzasadnić jego zwrot kosztów ze środków publicznych, biorąc pod uwagę opcji alternatywnej dostępnej we wskazaniu „terapia skojarzona z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do pomocy do przeszczepu”.

Organizacja, rok	Rodzaj rekomendacji	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2019 (Walia)	negatywna	Lenalidomid w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	<p>Lenalidomid <u>nie może być zatwierdzony</u> do stosowania w ramach NHS Wales z powodu braku złożenia dokumentacji.</p> <p>Leku Revlimid (lenalidomid) nie można zatwierdzić do użytku w ramach NHS Wales, ponieważ nie przeprowadzono oceny technologii przez NICE lub AWMSG. Leku nie należy przepisywać rutynowo w ramach NHS Wales w wyżej wymienionych wskazaniach.</p> <p>W przypadku braku wytycznych wydanych przez NICE lub AWMSG, klinicyści powinni nadal kierować się własną oceną kliniczną, zapewniając opiekę nad pacjentem. Powinno to zostać skonsultowane z pacjentem i / lub opiekunem lub opiekunem, bazując na podstawie najlepszych dostępnych dowodów.</p> <p>Oświadczenie to zostanie usunięte gdy dostępna będą ostateczne wytyczne dotyczące oceny technologii NICE.</p>
CADTH 2019 (Kanada)	pozytywna warunkowa	Lenalidomid w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	<p>Terapia lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem <u>jest rekomendowana warunkowo</u> w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.</p> <p>Rekomendacje wydano na podstawie korzyści klinicznej schematu VLd w porównaniu z Rd w zakresie istoniej statystycznie i klinicznie poprawie PFS i OS oraz profilu toksyczności.</p> <p>Wskazano, że schemat VLd może być kosztowo użyteczny w porównaniu z Rd.</p>
PBAC 2019 (Australia)	pozytywna	Lenalidomid w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim.	<p>PBAC <u>rekomenduje</u> umieszczenie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem na liście leków refundowanych w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim.</p> <p>PBAC uznał, że stosowanie lenalidomidu byłoby opłacalne, gdyby wydatki były ograniczone do poziomu nie wyższego niż szacunki przedstawione w przedłożonych dokumentach, wraz z obniżeniem ceny w celu uwzględnienia niepewności dotyczącej przyrostowego współczynnika efektywności kosztów (ICER) RVd w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z melfalanem i prednizolonem (VMP).</p>
SMC 2019 (Szkocja)	negatywna	Lenalidomid w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	<p>Lenalidomid <u>nie jest rekomendowany</u> do stosowania w ramach NHS Scotland. Podmiot odpowiedzialny nie złożył dokumentacji dotyczących tego produktu w tym wskazaniu,</p>
NICE 2020 (Wielka Brytania)	Brak stanowiska	Lenalidomid w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim	<p>NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania lenalidomidu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nielezonego szpiczaka mnogiego u dorosłych, ponieważ firma nie przedstawiła dowodów. Firma potwierdziła, że nie zamierza składać wniosków do oceny, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby istniały wystarczające dowody na to, że technologia jest opłacalnym wykorzystaniem zasobów NHS w tej populacji chorych.</p>

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

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 52. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.09.2020 r., znak PLR.4500.466.2020.10.AP; PLR.4500.467.2020.8.AP; PLR.4500.468.2020.8.AP; PLR.4500.469.2020.10.AP; PLR.4500.470.2020.7.AP; PLR.4500.471.2020.9.AP (data wpływu do AOTMiT 30.09.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 5 mg, 21, kaps., EAN: 05909990086696
- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 10 mg, 21, kaps., EAN:05909990086702
- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 15 mg, 21, kaps., EAN: 05909990086764
- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 21, kaps., EAN:05909990086771
- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 20 mg, 7, kaps., EAN: 07640133687704
- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 7, kaps., EAN: 07640133687322

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.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatory przyjęte przez wnioskodawcę stanowią 3 schematy leczenia VMP, VTD, MPT możliwe do zastosowania u nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do auto-HSCT.

W większości odnalezionych wytycznych najczęściej stosowane schematy terapeutyczne w leczeniu grupy nieleczonych wcześniej chorych niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii i procedury auto-HSCT wymieniono schematy: **RVd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon)**, Rd (lenalidomid, deksametazon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid), VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon). W wytycznych PGS z 2018 wskazano, że w praktyce klinicznej, w tej grupie chorych używany jest niekiedy schemat VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon). Inne protokoły i opcje terapeutyczne stanowią: VMP-D (bortezomib, melfalan, prednizon + daratumumab), MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid), VD (bortezomib, deksametazon), BP (bendamustyna, prednizon), CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), DRD (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), MP (melfalan, prednizon).

W wytycznych wskazano, 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 PTOK 2019 podkreślono, że do niedawna najlepszymi metodami leczenia pierwszej linii pacjentów niekwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT były schematy VMP i Rd, które nadal są powszechnie stosowane. Schemat Rd kontynuowany do progresji choroby jest bardzo aktywny i jednocześnie wygodny dla pacjenta ze względu na formę w pełni doustną.

Zgodnie z raportem NFZ najczęściej jako pierwszy schematem chemioterapii w leczeniu nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w 2016 r. w Polsce, niepoddawanych następnie auto-HSCT, stosowany był schemat VTD (28%). Kolejnymi wykorzystywanymi schematami były schematy VCD (16%), CTD (13%), VD (11%), VMP (11%), MPT (6%), pozostałe (14%).

Wnioskodawca nie uwzględnił jako komparatorów schematów VCD i CTD, VD stosowanych w ocenianym wskazaniu w Polsce. Należy mieć na uwadze, że schemat Rd (lenalidomid, deksametazon) również może stanowić komparator po objęciu go refundacją.

Analiza skuteczności

W przeglądzie systematyczny nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVd) ze stosowaniem schematów stanowiących komparator główny VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) oraz komparatory dodatkowe VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) oraz MPT (melfalan, prednizon, talidomid). Wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie RVd ze schematem VMP, VTD, MPT: porównanie RVd vs MPT poprzez badanie SWOG S0777 (RVd vs Rd) oraz badanie FIRST (Rd vs MPT); porównanie RVd vs VMP poprzez badanie SWOG S0777 (RVd vs Rd), badanie FIRST (Rd vs MPT), badania IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011 (MPT vs MP) oraz badanie VISTA (VMP vs MP); porównanie RVd vs VTD na podstawie badania UPFRONT (VTD vs VMP) oraz wyników porównania pośredniego (RVd vs VMP). W przypadku porównań pośrednich należy mieć na uwadze, że wyniki takiego porównania są obciążone ograniczeniami.

W kryteriach włączenia w AKL wnioskodawcy wszystkie badania dotyczą chorych z nieleczonym/nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym. Jednakże pomiędzy włączonymi badaniami do przeglądu systematycznego wnioskodawcy istnieje duża heterogeniczność populacji pacjentów. Populację ITT badania SWOG S0777 stanowili pacjenci nieleczeni, u których nie jest planowany natychmiastowy przeszczep komórek macierzystych, co stanowi populację szerszą niż wnioskowana. W kryteriach włączenia w badaniach FIRST, VISTA i Sacchi 2011 włączano chorych nie kwalifikujących się do przeszczepu, natomiast w badaniach VISTA, IFM 99-06 i Sacchi 2011 włączano pacjentów nie kwalifikujących się do chemioterapii wysokimi dawkami. Można uznać, że populacja z badań dla komparatorów (m.in. badanie VISTA, FIRST, Sacchi 2011) była zgodna z docelową.

natomiast populację ITT badania SWOG S0777 stanowili pacjenci nieleczeni, u których nie jest planowany natychmiastowy przeszczep komórek macierzystych. W związku z tym, wyniki kliniczne uwzględnione w analizie

Schemat lenalidomid + bortezomib + deksametazonem (RVd) vs lenalidomid + deksametazon (Rd) - porównanie bezpośrednie

Na podstawie badania SWOG S0777 oceniono stosowanie schematu lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) w porównaniu z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd).

Odnotowano istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych leczonych schematem RVd w porównaniu z grupą chorych leczonych Rd po 55 mies. okresie obserwacji HR=0,712 [96%CI: 0,560; 0,906], p=0,0018, natomiast po 84 mies. okresie obserwacji HR=0,742 [96%CI: 0,594; 0,928], p=0,003..

Zaobserwowano istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych schematem RVd w porównaniu z grupą chorych leczonych Rd po 55 mies. okresie obserwacji HR=0,709 [95%CI: 0,524; 0,959], p=0,0125), natomiast po 84 mies. okresie obserwacji HR=0,709 [96%CI: 0,543; 0,926], p=0,0114. Odnotowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych przeżywających po 4 latach w grupie RVd niż w grupie Rd OR=1,74 [95%CI: 1,19; 2,55], p=0,04; RD=0,13 [95%CI: 0,04; 0,22], p=0,004; NNT 84 mies.=8 [95%CI: 5; 25].

W ocenie zarówno PFS, jak i OS, stwierdzono istotną statystycznie korzyść schematu RVd w porównaniu z Rd zarówno u pacjentów, którzy nie otrzymali przeszczepu, ale także u pacjentów u których nie było zamiaru przeszczepu. W ocenie PFS w grupie chorych bez przeszczepu HR=0,735 [0,553; 0,978], p=0,0260, natomiast w grupie chorych bez zamiaru przeszczepu HR=0,643 [0,433; 0,956], p=0,0211. W ocenie OS w grupie chorych

bez przeszczepu HR=0,634 [0,453; 0,887], p=0,005, natomiast w grupie chorych bez zamiaru przeszczepu HR=0,583 [0,371; 0,917], p=0,0134.

Schemat lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) vs melfalan + prednizon + talidomid (schemat MPT) – porównanie pośrednie

Ze względu na brak badania bezpośrednio porównującego oba schematy RVd vs MPT, w celu ich porównania wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie metodą Buchera. Do przeprowadzenia porównania pośredniego RVd z MPT wykorzystano badanie SWOG S0777 (publikacje Durie 2020, Durie 2017) oraz badanie FIRST (publikacje Facon 2017, Hulin 2016, Benboubker 2014).

W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść schematu RVd lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu ze schematem MPT melfalan + prednizon+ talidomid HR=0,51 [95%CI: 0,39; 0,67], p<0,05.

W zakresie przeżycia całkowitego wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść schematu RVd lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu ze schematem MPT melfalan + prednizon+ talidomid HR=0,55 [95%CI: 0,41; 0,75], p<0,05.

Schemat lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) vs bortezomib + melfalan + prednizon (schemat VMP) – porównanie pośrednie

Ze względu na brak badania bezpośrednio porównującego oba schematy RVd vs VMP, w celu porównania tych schematów wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie metodą Buchera przedstawione na poniższym rysunku. Do przeprowadzenia porównania pośredniego RVd z VMP wykorzystano badanie SWOG S0777 (Durie 2020, Durie 2017), badanie FIRST (Facon 2017, Hulin 2016, Benboubker 2014), badanie: IFM 99-06 (Facon 2007) - porównujące MPT vs MP, badanie: IFM 01-01 (Hulin 2009), badanie: Sacchi 2011, badanie VISTA (Mateos 2010, Miguel 2008).

W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,48 [95%CI: 0,31; 0,77], p<0,05).

W zakresie przeżycia całkowitego na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,49 [95%CI: 0,30; 0,82], p<0,05).

Schemat bortezomib + talidomid + deksametazon (VTD) vs bortezomib + melfalan + prednizon (VMP) – porównanie bezpośrednie

Wnioskodawca w AKL wskazał, że "z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego RVd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP oraz wyniki porównania pośredniego RVd vs VMP." W analizach wnioskodawcy nie odnaleziono wyników porównania pośredniego schematu RVd z VTD, natomiast przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego schematu VTD ze schematem VMP na podstawie badania UPFRONT (AKL wnioskodawcy rozdz. 5.4.). Porównanie pośrednie schematu RVd vs VMP przeprowadzone na podstawie badania SWOG S0777, FIRST, IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011, VISTA, wnioskodawca przedstawił w oddzielnym rozdziale (AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.2.).

Należy mieć na uwadze, że wyniki porównania VTD ze schematem VMP na podstawie badania UPFRONT nie będą tożsame z wynikami porównania pośredniego RVd vs VTD.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniach włączonych do analizy, sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w większości uniemożliwiało przeprowadzenie porównania pośredniego RVd vs MPT oraz RVd vs VMP. Z powodu różnic w sposobie raportowania zdarzeń niepożądanych i ograniczonej możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, w analizie przedstawiono: porównanie bezpośrednie RVd vs Rd (badanie SWOG S0777), porównanie bezpośrednie Rd vs MPT (badanie FIRST), porównanie pośrednie Rd vs VMP (badania Rd vs MPT [FIRST], MPT vs MP [IFM 99-06, IFM 01-01, Sacchi 2011]). Porównanie pośrednie RVd vs MPT możliwe było w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem oraz drugich pierwotnych

nowotworów. Z uwagi na różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego RVd vs VTD, w analizie przedstawiono jedynie wyniki badania UPFRONT jako porównania VTD vs VMP.

Schemat lenalidomid + bortezomib + deksametazonem (RVd) vs lenalidomid + deksametazon (Rd) - porównanie bezpośrednie (badania SWOG S0777)

W badaniu SWOG S0777 (publikacja Durie 2017) zaobserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem łącznie, u 198/241 (82%) w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) oraz u 169/226 (75%) pacjentów w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd), a różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (OR=1,55 [95%CI: 0,99; 2,43], p=0,053; RD=0,07 [95%CI: -0,001; 0,15], p=0,052; NNH 55 mies.=na).

W badaniu SWOG S0777 (publikacja Durie 2017) zaobserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem łącznie, u 198/241 (82%) w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) oraz u 169/226 (75%) pacjentów w grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd), a różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (OR=1,55 [95%CI: 0,99; 2,43], p=0,053; RD=0,07 [95%CI: -0,001; 0,15], p=0,052; NNH 55 mies.=na). Do najczęstszych hematologicznych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu SWOG S0777 były: zaburzenia krwi lub szpiku, zaburzenia układu limfatycznego i infekcje. Najczęstszymi neurologicznymi zdarzeniami niepożądany obserwowanymi w badaniu SWOG S0777 były: zaburzenia neurologiczne, ból. Najczęstszymi pozostałymi zdarzeniami niepożądany obserwowanymi w badaniu SWOG S0777 były: zaburzenia układu pokarmowego, zaburzenia metabolizmu lub nieprawidłowe wyniki badań, objawy ustrojowe.

W zakresie punktu końcowego drugich pierwotnych nowotworów zaobserwowano zbliżone częstości występowania w grupie RVd u 10/241(4%) i Rd u 10/226 (4%) przy medianie obserwacji 55 miesięcy (publikacja Durie 2017) (OR=0,94 [95%CI: 0,38; 2,29], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; NNH 55 mies.=na), oraz w grupie RVd u 19/234 (8%) i Rd u 16/222 (7%) przy medianie obserwacji 84 miesięcy (publikacja Durie 2020) (OR=1,13 [95%CI: 0,57; 2,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns; NNH 84 mies.=na).

Schemat lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) vs melfalan + prednizon + talidomid (schemat MPT) – porównanie pośrednie

Wyniki porównań bezpośrednich RVd vs Rd (badanie SWOG S0777) oraz Rd vs MPT (badanie FIRST) wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego RVd vs MPT w zakresie punktów końcowych: zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem oraz drugie pierwotne nowotwory.

W wyniku porównania pośredniego odnotowano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) oraz schematem MPT (OR=1,01 [95%CI: 0,60; 1,70], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,10; 0,08], p=ns).

Na podstawie porównania pośredniego zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów u chorych leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) oraz schematem MPT (OR=0,89 [95%CI: 0,39; 2,03], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05], p=ns).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów dla stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVd), w porównaniu ze schematem leczenia opartym na bortezomibie, melfalanie i prednizonie (VMP) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

W ramach analizy wrażliwości uwzględnione zostały dwa dodatkowe komparatory: schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid) oraz VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon). W modelu przyjęto skuteczność MPT i VTD jak dla schematu VMP, zaś koszty odpowiednio jak dla MPT i VTD.

Na ograniczoną wiarygodność przeprowadzonych oszacowań ma wpływ przede wszystkim brak bezpośrednich badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo RVd zarówno z VMP jak i ze schematami MPT i VTD. Ponadto w modelu ekonomicznym uwzględniono dane z zakresu skuteczności z badania SWOG S0777 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 55 miesięcy (publikacja Durie 2017). Dostępne były również wyniki dla dłuższego okresu obserwacji – mediana 84 miesiące (publikacja Durie 2020). Dla porównania, HR PFS dla 55 miesięcy wyniósł 0,712 [0,560; 0,906], a dla 84 miesięcy HR PFS = 0,742 [0,594; 0,928]. W związku z tym dane z krótszego okresu, przyjęte w modelu, wskazują na większą przewagę RVd niż wyniki oszacowane dla dłuższego okresu. W przypadku OS wartości HR były zbliżone i wyniosły: 0,709 [0,524; 0,959] dla 55 miesięcy oraz 0,709 [0,543; 0,926] dla 84 miesięcy. Dodatkowo, wariant analizy dla subpopulacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, tj. chorych nie kwalifikujących się do przeszczepu TNE (scenariusz 1A i 1B analizy wrażliwości) oparto na niepublikowanych danych, których nie przedstawiono w ramach analizy klinicznej.

Oszacowania wnioskodawcy w wariantcie podstawowym wskazują, że schemat RVd jest terapią [redacted] względem VMP. Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł [redacted]. Wartości te znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

W przypadku porównania RVd z VTD, wartość [redacted] z analizy podstawowej, tj. jak dla porównania RVd z VMP. Z kolei uwzględnienie MPT jako komparatora miało [redacted]

Analiza deterministyczna z perspektywy NFZ wykazała ponadto, [redacted]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że przy progu opłacalności 150 000 zł/QALY, prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności RVd względem VMP wynosi [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała zwiększenie wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją leku Revlimid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, niezależnie od zastosowania bądź nie zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka.

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje [redacted] mln zł w I roku oraz [redacted] mln zł w II roku w wariantcie bez RSS (w wariantcie z RSS wydatki [redacted] mln zł oraz [redacted] mln zł odpowiednio w I i II roku).

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. 2600 nowych przypadków szpiczaka plazmocytowego, a więc więcej niż wskazują dane KRN, którymi posłużył się wnioskodawca (1452 nowych zachorowań w 2016 r. w bazie KRN). Z drugiej strony w opracowaniu NFZ, liczbę nowo rozpoznanych pacjentów, których w ciągu dwóch lat leczono chemioterapią oszacowano na 1500. 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.

Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizie podstawowej oszacowano na [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy. Natomiast w scenariuszu minimalnym liczbę pacjentów ustalono na poziomie [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy, a w scenariuszu maksymalnym – odpowiednio [redacted]

Ponadto przyjęty przez wnioskodawcę horyzont czasowy wydaje się za krótki do przedstawienia możliwych obciążeń budżetu związanych z refundacją wnioskowanej terapii. W populacji docelowej terapię RVd stosuje się

do wystąpienia progresji choroby. W publikacji z badania SWOG S0777 (Durie 2020) przedstawiono wyniki dla przedłużonego okresu obserwacji (okres obserwacji - 84 miesiące), gdzie mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych leczonych schematem RVd wyniosła 41 miesięcy. Ze względu na powyższe jedynie analiza w dłuższym horyzoncie czasowym mogłaby dostarczyć wiarygodnych danych o przewidywanym wpływie refundacji wnioskowanej interwencji na budżet płatnika publicznego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedstawiono w rozdziale 8 niniejszej analizy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wśród odnalezionych 6 rekomendacji refundacyjnych 2 były pozytywne (PBAC 2019 i CADTH 2019), 3 negatywne (HAS 2020, AWMSG 2019, SMC 2019), 1 rekomendacja nie zawierała stanowiska (NICE 2020).

Rekomendacje refundacyjne dotyczyły leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Australijska agencja HTA wydała pozytywną rekomendację refundacyjną PBAC 2019, w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim. Kanadyjska agencja HTA wydała pozytywną warunkową rekomendację refundacyjną CADTH 2019 w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Rekomendacje HAS 2020, AWMSG 2019, SMC 2019 nie zalecają finansowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. W rekomendacji HAS 2020 w uzasadnieniu podano, że nie ma wystarczających dowodów naukowych wskazujących na korzyść kliniczną stosowania preparatu Revlimid. W rekomendacjach AWMSG 2019 i SMC 2019, negatywne rekomendacje były z uwagi na brak złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny. W rekomendacji NICE 2020 podkreślono, że nie jest możliwe wydanie zalecenia dotyczącego stosowania lenalidomidu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nielezonego szpiczaka mnogiego u dorosłych, ponieważ firma nie przedstawiła dowodów. Firma potwierdziła, że nie zamierza składać wniosków do oceny, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby istniały wystarczające dowody na to, że technologia jest opłacalnym wykorzystaniem zasobów NHS w tej populacji chorych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przedłożone analizy nie spełniały wymagań minimalnych w zakresie § 2 Rozporządzenia	TAK	-
<p>W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawierała:</p> <p>1) oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);</p> <p>2) oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);</p> <p>3) kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono dowodów na wyższość analizowanej interwencji nad refundowanym komparatorem.</p>	NIE	Rozdział .5.3.4 Obliczenia własne Agencji-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych H.TA

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

Analiza problemu decyzyjnego: brak uwag

Analiza kliniczna: Nie wszystkie badania kliniczne odpowiadają populacji docelowej z wniosku (m.in. w badaniu SWOG S0777 - populację ITT stanowili pacjenci nieleczeni, u których nie jest planowany natychmiastowy przeszczep komórek macierzystych

W tabeli dotyczącej charakterystyki badań nie przedstawiono wszystkich danych odnoszących się do problemu klinicznego (m.in.: na podstawie badanie SWOG S0777 - brak danych odnośnie liczby pacjentów z zamiarem przeszczepu).

Analiza ekonomiczna: wyniki zdrowotne uwzględnione w analizie nie pochodzą z analizy klinicznej. Dane dla subpopulacji nie kwalifikującej się do przeszczepu (wariant 1A i 1B analizy wrażliwości) oparto na wynikach badania SWOG S0777, których nie przedstawiono w ramach analizy klinicznej.

Analiza wpływu na budżet: brak uwag

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
SWOG S0777	
Durie 2020	Durie BGM, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT), Blood Cancer Journal (2020) 10(5):53.
Durie 2017	Durie BG, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017 Feb 4;389(10068):519-527.
FIRST	
Facon 2018	Facon T, et al. 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.
Hulin 2016	Hulin C, et al. 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. [Epub ahead of print]
Benboubker 2014	Benboubker L, et al. FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med. 2014 Sep 4;371(10):906-17.
VISTA	
Mateos 2010	Mateos MV, et al. 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.
Miguel 2008	San Miguel JF, et al. 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.
Pozostałe	
Facon 2007	Facon T, et al. 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.
Hulin 2009	Hulin C, et al. 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.
Sacchi 2011	Sacchi S, et al. 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.
Niesvizky 2015	Niesvizky R, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. J Clin Oncol. 2015 Nov 20;33(33):3921-9.
Rekomendacje kliniczne	
ASCO/CCO 2019	Mikhael J. et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. 2019 American Society of Clinical Oncology. Volume 37, Issue 14
ESMO 2017	Moreau P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv52–iv61, 2017 doi:10.1093/annonc/mdx096 Published online 27 April 2017
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii - Rekomendowane schematy terapeutyczne https://ihit.waw.pl/o-nas/dzialalnosc-instytutu/dzialalnosc-naukowa/rekomendacje-ihit/szpiczak-plazmocytowy (dostęp 22.10.2020 r.)
NCI 2019	Adult Treatment Editorial Board. PDQ Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated: July 19, 2019. https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#_107 (dostęp 22.10.2020 r.)
NICE 2016	Myeloma: diagnosis and management. NICE guideline Published: 10 February 2016 www.nice.org.uk/guidance/ng35 (dostęp 22.10.2020 r.)
NICE 2019	Lenalidomide plus dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. Technology appraisal guidance Published: 26 June 2019 www.nice.org.uk/guidance/ta587 (dostęp 22.10.2020 r.)
PGSz 2018	Giannopoulos K. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2018/2019. 49(4) Acta Hematologica Polska. December 2018, 157-206, DOI: 10.2478/ahp-2018-002.
PTOK 2019	Jamrozik K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Jamrozik K. Szpiczak plazmocytozowy.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2019	AWMSG. Lenalidomide (Revlimid). Reference No. 4171. http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/4171 (dostęp 27.11.2020 r.)
CADTH 2019	CADTH. Revlimid (in combo) bortezomib + dexamethasone for newly diagnosed Multiple Myeloma. https://www.cadth.ca/revlimid-combo-bortezomib-dexamethasone-newly-diagnosed-multiple-myeloma-details (dostęp 27.11.2020 r.)
HAS 2020	Haute Autorité de Santé (HAS). https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/revlimid_summary_ct17997.pdf (dostęp 27.11.2020 r.)
NICE 2020	NICE. Lenalidomide with bortezomib and dexamethasone for untreated multiple myeloma. Technology appraisal guidance Published: 25 September 2019 (terminated appraisal) https://www.nice.org.uk/guidance/ta603/resources/lenalidomide-with-bortezomib-and-dexamethasone-for-untreated-multiple-myeloma-terminated-appraisal-pdf-82608894644677 (dostęp 27.11.2020 r.)
PBAC 2019	PBAC. Public Summary Document – August 2019 PBAC Meeting. Lenalidomide. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-08/files/lenalidomide-with-bort-and-dex-newly-diagnosed-multiple-myeloma-psd-08-2019.docx.pdf (dostęp 27.11.2020 r.)
SMC 2019	SMC. Lenalidomide (Revlimid). https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4627/lenalidomide-revlimid-non-sub-final-july-2019-for-website.pdf (dostęp 27.11.2020 r.)
Pozostałe publikacje	

CADTH 2019	pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report. Lenalidomide (Revlimid) plus Bortezomib and Dexamethasone for Multiple Myeloma. June 19, 2019. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10141LenalidomideBorDexMM_fnEGR_NOREDACT-ABBREV_EC-Post_19Jun2019_final.pdf (dostęp: 23.11.2020)
ChPL Revlimid	Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid (lenalidomid)
AWA 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
EPAR 2019	Assessment report. Revlimid . International non-proprietary name: lenalidomide. Procedure No. EMEA/H/C/000717/II/0102/G 28 March 2019 EMA/232212/2019 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0102-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp 27.11.2020 r.)
Komunikat NFZ	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2020 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7713.html Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/
NFZ 2019	NFZ z 2019 r. „Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego” https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytowy.pdf (dostęp 26.11.2020 r.)
PBAC 2019	Public Summary Document – August 2019 PBAC Meeting. LENALIDOMIDE https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-08/files/lenalidomide-with-bort-and-dex-newly-diagnosed-multiple-myeloma-psd-08-2019.docx.pdf
Ramasamy 2019	Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis LEUKEMIA & LYMPHOMA 2020, VOL. 61, NO. 3, 668-679 https://www.tandfonline.com/doi/epub/10.1080/10428194.2019.1683736?needAccess=true (dostęp 27.11.2020 r.)
Statystyki NFZ	Dane NFZ na podstawie https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (dostęp 26.11.2020 r.)
Szczeklik 2020	Szczeklik 2020 strona https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15 . (dostęp. 26.11.2020 r.)
Uchwała NFZ	Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii.6527.html
Usmani 2016	Usmani SZ, Cavenagh JD, Belch AR, Hulin C, Basu S, White D, Nooka A, Ervin-Haynes A, Yiu W, Nagarwala Y, Berger A, Pelligra CG, Guo S, Binder G, Gibson CJ, Facon 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
Zarządzenia Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. Zarządzenie Nr 24/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. Zarządzenie nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r.; Zarządzenie Nr 50/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2020 r.; Zarządzenia nr 167/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 listopada 2019 r. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/

