

Rekomendacja nr 94/2020

z dnia 22 grudnia 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C90.0)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku:

- 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;

w programie lekowym: „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C90.0)” na dotychczas proponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

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

Pod uwagę wzięto, że w przeglądzie systematycznym nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVd) ze stosowaniem schematów stanowiących główny komparator, tj. schemat VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) oraz komparatory dodatkowe VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), oraz MPT (melfalan, prednizon, talidomid). W analizie klinicznej przedstawiono porównanie pośrednie, które zostało przeprowadzone w oparciu o zestawienie 6 badań uwzględniających różne interwencje. Wykorzystano badania SWOG S0777, FIRST, IFM 99-06; IFM 01-01; Sacchi 2011, VISTA. Przyjęte postępowanie cechuje się większą niepewnością ze względu na nakładające się ograniczenia poszczególnych badań włączonych do modelu.

Ponadto, porównanie skuteczności RVd ze schematem VMP opiera się jedynie na kilku punktach końcowych. Nie było możliwości między innymi porównania tych terapii pod względem wpływu na jakość życia, co dodatkowo ogranicza możliwość wnioskowania o efektywności klinicznej terapii.

Populację docelową 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). 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,

Zważono, że zgodnie z analizą ekonomiczną przedstawioną przez wnioskodawcę wnioskowana terapia względem VMP jest

Także wzięto pod uwagę, że analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika, a przyjęty przez wnioskodawcę horyzont czasowy (24 miesiące) 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.

W jednej z rekomendacji refundacyjnych (HAS 2020) negatywnie odniesiono się do wnioskowanej interwencji, z uwagi na nieprzedstawienie wystarczających dowodów naukowych wskazujących na korzyść kliniczną stosowania preparatu Revlimid. W rekomendacji NICE 2020 podkreślono, że nie jest możliwe wydanie zalecenia dotyczącego

stosowania lenalidomidu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u dorosłych, ponieważ firma nie przedstawiła dowodów. Podmiot potwierdził, 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.

Wobec stanowiska Rady Przejrzystości, możliwych korzyści wynikających z wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji oraz mając na względzie istotność problemu zdrowotnego, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych lenalidomidu skojarzonego z bortezomibem i deksametazonem w ramach zintegrowanego programu lekowego dotyczącego leczenia szpiczaka pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową, jak i również określającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego. 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 nieleczonym szpiczaku mnogim

W takiej sytuacji mógłby się sprawdzić instrument podziału ryzyka typu price volume agreement (PVA), o ile zapewnia także opłacalność ocenianej terapii.

Przedmiot wniosku

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

- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 5 mg, 21, kaps., EAN: 05909990086696 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 10 mg, 21, kaps., EAN:05909990086702 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 15 mg, 21, kaps., EAN: 05909990086764 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 21, kaps., EAN:05909990086771 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 20 mg, 7, kaps., EAN: 07640133687704 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 7, kaps., EAN: 07640133687322 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

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

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.

Alternatywna technologia medyczna

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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwingiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Revlimid jest on wskazany do stosowania:

- w monoterapii do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych;
- w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu;
- w skojarzeniu z deksametazonem do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia;
- w monoterapii 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;

- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka;
- w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (FL – ang. *follicular lymphoma*) (stopnia 1–3a).

Zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym produkt leczniczy Revlimid w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem (RVd) 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)”

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Podstawowym badaniem przedstawionym w analizie klinicznej było randomizowane badanie SWOGS0777, porównujące stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) – porównanie bezpośrednie. Do badania włączono 525 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła:

- 55 mies. (Durie 2017);
- 84 mies. (Durie 2020).

Dodatkowo ze względu na brak 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 vs MPT w tym celu wykorzystał badanie FIRST (Rd vs MPT), do którego włączono 1623 pacjentów, a mediana okresu obserwacji:
 - 37 mies. (Benboubker 2014);
 - 45,5 mies. (Hulin 2016);
 - 67 mies. (Facon 2018).

- RVd vs VMP w tym celu wykorzystano badania:
 - FIRST (Rd vs MPT);
 - IFM 99-06 (MPT vs MP), do którego włączono 447 pacjentów, mediany dostępnych okresów obserwacji wynosiły:
 - 36,8 mies.
 - 51,5 mies.
 - IFM 01-01 (MPT vs MP), do którego włączono 232 pacjentów, mediana okresu obserwacji wynosiła 47,5 mies.;
 - Sacchi 2011 (MPT vs MP), do którego włączono 135 pacjentów, mediana okresu obserwacji wynosiła 30 mies.;
 - VISTA (VMP vs MP), do którego włączono 682 pacjentów, mediany dostępnych okresów obserwacji wynosiły:
 - 16,3 mies. (Miguel 2008);
 - 36,7 mies. (Mateos 2010);
 - 60,1 mies. (Miguel 2013);
- RVd vs VTD w tym celu wykorzystano badanie UPFRONT (VTD vs VMP), do którego włączono 135 pacjentów, mediana okresu obserwacji wynosiła 42,7 mies.

Wnioskodawca 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 (VTD vs VMP), do którego włączono 135 pacjentów, mediana okresu obserwacji wynosiła 42,7 mies.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

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

W ramach powyższego badania klinicznego analizowano następujące punkty końcowe:

- PFS – ang. *Progression Free Survival*, przeżycie wolne od progresji
- OS – ang. *Overall Survival*, przeżycie całkowite (od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu);

Skuteczność kliniczna

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

W badaniu SWOG S0777 wykazano statystycznie istotną przewagę RVd vs Rd w zakresie:

- wydłużenia PFS:
 - w populacji obejmującej wszystkich pacjentów kwalifikujących się do badania (ITT – ang. *intention-to-treat*):

- o 13 mies. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 55 mies – 43 mies vs 30 mies. HR=0,712 (95% CI: 0,560; 0,906);
- o 12 mies. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 84 mies – 41 mies vs 29 mies. HR=0,742 (95% CI: 0,594; 0,928);
- w populacji pacjentów bez przeszczepu:
 - mediany nie były dostępne w obu grupach – HR=0,735 (95% CI: 0,553; 0,978);
- w populacji pacjentów u których nie był planowany przeszczep:
 - mediany nie były dostępne w obu grupach – HR=0,634 (95% CI: 0,433; 0,956);
- wydłużenia OS:
 - w populacji obejmującej wszystkich pacjentów kwalifikujących się do badania (ITT – ang. *intention-to-treat*):
 - o 11 mies. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 55 mies – 75 mies vs 64 mies. HR=0,709 (95% CI: 0,524; 0,959);
 - mediania w ramieniu RVd nie została osiągnięta, a w grupie pacjentów przyjmujących Rd wynosiła 69 mies. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 84 mies – HR=0,709 (95% CI: 0,543; 0,926);
 - w populacji pacjentów bez przeszczepu:
 - mediany nie były dostępne w obu grupach – HR=0,634 (95% CI: 0,453; 0,887);
 - w populacji pacjentów u których nie był planowany przeszczep:
 - mediany nie były dostępne w obu grupach – HR=0,583 (95% CI: 0,371; 0,917);
- odpowiedzi na leczenie zaobserwowano:
 - prawie dwuipółkrotnie wyższą szansę wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie – OR=2,49 (95% CI: 1,42; 4,37), a NNT=9 (95% CI: 6; 22);
 - ponad dwukrotnie wyższą szansę wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie – OR=2,32 (95% CI: 1,38; 3,91), a NNT=9 (95% CI: 6; 21);
 - wyższą o 48% szansą wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie – OR=1,48 (95% CI: 1,00; 2,17), a NNT=11 (95% CI: 6; 587);
 - prawie trzykrotnie wyższą szansę wystąpienia bardzo dobrej częściowej lub lepszej odpowiedzi na leczenie – OR=2,63 (95% CI: 1,74; 3,97), a NNT=5 (95% CI: 4; 8);
 - niższą o 47% szansą wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie – OR=0,53 (95% CI: 0,32; 0,86);
 - niższą o 62% szansą wystąpienia stabilizacji choroby – OR=0,38 (95% CI: 0,20; 0,72);
- wydłużenia czasu trwania odpowiedzi:
 - o 14 mies. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 55 mies – 52 mies vs 38 mies. HR=0,695 (95% CI: brak danych);
 - o 11 mies. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 84 mies – 50 mies vs 39 mies. nie podano wartości dla HR.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie odpowiedzi na leczenie dotyczącej progresji choroby.

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

Zgodnie z porównaniem pośrednim wykazano statystycznie istotną przewagę RVd vs MPT w zakresie:

- wydłużenia PFS – ryzyko progresji było o 49% niższe – HR=0,51 (95% CI: 0,39; 0,67);
- wydłużenia OS – ryzyko zgonu było o 45% niższe – HR=0,55 (95% CI: 0,41; 0,75);
- odpowiedzi na leczenie zaobserwowano:
 - ponad pięciokrotnie wyższą szansę wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie – OR=5,03 (95% CI: 5,68; 9,43);
 - prawie pięciokrotnie wyższą szansę wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie – OR=4,69 (95% CI: 2,54; 8,65);
 - ponad dwukrotnie wyższą szansę wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie – OR=2,40 (95% CI: 1,48; 3,89);
 - niższą o 57% szansą wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie – OR=0,43 (95% CI: 0,25; 0,75);
 - niższą o 80% szansą wystąpienia stabilizacji choroby – OR=0,20 (95% CI: 0,10; 0,41);

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie odpowiedzi na leczenie dotyczącej progresji choroby.

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

Zgodnie z porównaniem pośrednim wykazano statystycznie istotną przewagę RVd vs MPT w zakresie:

- wydłużenia PFS – ryzyko progresji było o 52% niższe – HR=0,48 (95% CI: 0,31; 0,77);
- wydłużenia OS – ryzyko zgonu było o 51% niższe – HR=0,49 (95% CI: 0,30; 0,82);
- odpowiedzi na leczenie zaobserwowano:
 - prawie sześciokrotnie wyższą szansą wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie – OR=5,97 (95% CI: 2,10; 17,02).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie odpowiedzi na leczenie dotyczącej:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie;
- częściowej odpowiedzi na leczenie.

Bezpieczeństwo

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

W badaniu SWOG S0777 wykazano statystycznie istotną różnicę RVd vs Rd w zakresie (podano wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- krwotoku lub krwawienia stopnia ≥ 3 :
 - dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 84 mies wartość dla NNH=29 (95% CI: 16; 105). Wartość dla parametru OR nie był istotna statystycznie;
- zaburzenia neurologiczne:
 - wykazano ponad dwukrotnie wyższą szansę wystąpienia zdarzenia – OR=2,40 (95% CI: 1,55; 3,72), a NNH= 6 (95% CI: 4; 11);

- zaburzenia neurologiczne stopnia ≥ 3 :
 - wykazano ponad czterokrotnie wyższą szansę wystąpienia zdarzenia – OR=4,17 (95% CI: 2,54; 6,85), a NNH= 4 (95% CI: 3; 6);
- ból:
 - wykazano wyższą o 95% szansę wystąpienia zdarzenia – OR=1,95 (95% CI: 1,34; 2,84), a NNH= 6 (95% CI: 3; 13);
- ból stopnia ≥ 3 :
 - wykazano prawie trzykrotnie wyższą szansę wystąpienia zdarzenia – OR=2,88 (95% CI: 1,37; 6,08), a NNH= 13 (95% CI: 8; 40);
- zaburzenia serca:
 - wykazano wyższą o 87% szansę wystąpienia zdarzenia – OR=1,87 (95% CI: 1,15; 3,06), a NNH= 10 (95% CI: 6; 46);
- zaburzenia serca stopnia ≥ 3 :
 - prawie trzykrotnie wyższą szansę wystąpienia zdarzenia – OR=2,64 (95% CI: 1,14; 6,09), a NNH= 18 (95% CI: 10; 103);
- zaburzenia układu pokarmowego:
 - wykazano wyższą o 75% szansę wystąpienia zdarzenia – OR=1,75 (95% CI: 1,10; 2,79), a NNH= 11 (95% CI: 6; 62);
- zaburzenia układu pokarmowego stopnia ≥ 3 :
 - ponad trzykrotnie wyższą szansę wystąpienia zdarzenia – OR=3,21 (95% CI: 1,83; 5,61), a NNH= 6 (95% CI: 4; 12);
- zaburzenia oka lub wzroku
 - wykazano wyższą o 64% szansę wystąpienia zdarzenia – OR=1,64 (95% CI: 1,05; 2,57), a NNH= 11 (95% CI: 6; 112).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między innymi w zakresie: zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 ; zaburzenia krwi lub szpiku, zaburzenia koagulacji, infekcja, zaburzenia układu limfatycznego (zarówno niezależnie od stopnia, jak i stopnia ≥ 3), krwotok lub krwawienie (niezależnie od stopnia); 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; zaburzenia 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.

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

Sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniach SWOG S0777 i FIRST w większości uniemożliwił 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.

Zgodnie z porównaniem pośrednim nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem;
- drugich pierwotnych nowotworów.

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

W badaniach włączonych do analizy sposób raportowania zdarzeń niepożądanych uniemożliwił przeprowadzenie porównania pośredniego RVd vs VMP w zakresie bezpieczeństwa.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w ChPL Revlimid zostały oparte na badaniu SWOG S0777 dlatego nie przedstawiono ich ponownie.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem powyższych wyników stanowi brak 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).

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- wszystkie badania włączone do analizy zostały przeprowadzone bez zaślepienia próby (badania otwarte lub brak danych o zaślepieniu);
- 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 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;
- 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);
- 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;
- ograniczenie przeprowadzonego porównania pośredniego RVd vs VMP stanowią różnice w schematach leczenia MP w poszczególnych badaniach – pod względem długości cyklu (badanie Sacchi 2011: cykle 28- dniowe; pozostałe badania: cykle 42-dniowe) oraz dawkowania (melfalan: 0,20-0,25 mg/kg oraz 9 mg/m²; prednizon: 2 mg/kg oraz 60 mg/m²). Brak istotnej heterogeniczności potwierdzonej statystyką (12 powyżej 70%) oraz zbliżone wyniki badań IFM 99-06, IFM 01-01 i Sacchi 2011 podnoszą jednak wiarygodność przeprowadzonej analizy;
- 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;
- 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;
- pomiędzy włączonymi badaniami do przeglądu systematycznego wnioskodawcy istnieje duża heterogeniczność populacji pacjentów z nieleczonym/nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym. W kryteriach włączenia do przeglądu 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;
- ograniczeniem, danych klinicznych (badanie SWOG S0777) jest niepełna dojrzałość danych klinicznych (część chorych nadal żyła w momencie zakończenia aktualnego etapu obserwacji);
- 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. 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. 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

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

Celem oceny efektywności kosztów 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, zastosowano analizę użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym (25 lat). Ze względu na brak współpłacenia świadczeniobiorców za oceniane interwencje, wyniki z perspektywy wspólnej były zbliżone do perspektywy NFZ w związku z tym odstąpiono od ich przedstawiania.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono tylko bezpośrednie koszty medyczne, do oszacowania których w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie RVd w miejsce VMP jest [REDACTED]

[REDACTED] Oszacowany ICUR wyniósł:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Uwzględniając powyższe wartości ICUR cena progowa cena zbytu netto dla poszczególnych opakowań wynosi:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

W ramach analizy dodatkowej wnioskodawca porównał się z pozostałymi komparatorami gdzie zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy oszacowany ICUR dla porównania wnioskowanej technologii ze schematem:

- MPT z perspektywy NFZ wyniósł:
 - [REDACTED];
 - [REDACTED];
- VTD z perspektywy NFZ wyniósł:
 - [REDACTED];
 - [REDACTED].

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

[REDACTED]

Największy [REDACTED]

Zgodnie z probabilistyczną analizą wrażliwości prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności RVd względem VMP wynosi [REDACTED] dla progu opłacalności równego 150 000 zł/QALY.

Ograniczenia

Kluczowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy kosztów-żyteczności (CUA) jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z podstawowym komparatorem.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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]

[redacted] parametry dotyczące rozkładów leczenia w kolejnych liniach, zużycia zasobów i kosztów jednostkowych określono na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. W modelu [redacted]

[redacted] Analiza wrażliwości wykazała, że wśród danych kosztowych [redacted]

[redacted] 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]

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

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

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku nad technologiami aktualnie finansowanymi, mając to na względzie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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]

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji 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, przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. 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, poniżej nie przedstawiono analizy z perspektywy wspólnej. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy. 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,
- koszty przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych,
- koszty opieki końca życia.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Revlimid w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną o:

- przy uwzględnieniu RSS:
 - [redacted]
 - [redacted]
- przy braku RSS:
 - [redacted]
 - [redacted]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- 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;
- 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 proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowany instrument podziału ryzyka dla lenalidomidu zgodnie z informacją od wnioskodawcy

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 nieleczonym szpiczaku mnogim

W takiej sytuacji mógłby się sprawdzić instrument podziału ryzyka typu price volume agreement (PVA). Dodatkowo należy wskazać,

Uwagi do programu lekowego

Analizując omawiany program należy wskazać, że 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 plazmocytoowego (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 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. 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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach analizy racjonalizacyjnej 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, tocilizumabu, dazatynibu, omalizumabu i ekulizumabu.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

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) uwzględniono 12 dokumentów:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019;
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) 2018;
- Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IhiT);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017;
- European Myeloma Network (EMN) 2014;
- National Cancer Institute (NCI) 2019;
- International Myeloma Working Group (IMWG) 2014;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020;
- American Society of Oncology and Cancer Care Ontario (ASCO) 2018;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018;
- British Comitee for Standars in Haematology oraz UK Myeloma Forum (BCSH/ UKMF) 2014;
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG) 2019.

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 2020 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 (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) lub MPT. Należy jednakże wskazać, iż na stronie IHIT nie podano daty opracowania rekomendacji. Podobne stanowisko przedstawiono w wytycznych NICE 2016/2018 w których wskazano, że w pierwszej kolejności pacjentom niekwalifikującym się do transplantacji należy podać schematy oparte na talidomidzie w skojarzeniu z lekiem alkilującym i kortykosteroidem.

Odnaleziono 6 dokumentów odnoszących się do finansowania terapii lenalidomidem skojarzonym z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu:

- 2 pozytywne rekomendacje:
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2019;
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2019;
- 1 negatywną:
 - Haute Autorite de Sante (HAS) 2020;
- 2 dokumenty w których wskazano na brak złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny:
 - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2019;
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2019;
- 1 rekomendację, która nie zawierała stanowiska:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020.

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 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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Revlimid jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Belgia, Dania, Irlandia, Niemcy, Szwajcaria, Szwecja. Nie wskazano jaki występuje najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych. Finansowanie leku Revlimid (lenalidomid) odbywa się zgodnie z ChPL. W niektórych krajach (Belgia, Dania, Irlandia, Szwajcaria, Szwecja), stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Lek nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.09.2020 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: 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) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C90.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10 C90.0)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10 C90.0)”
2. Raport nr OT.4331.41.2020. 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)”