

Opinia nr 163/2020

z dnia 9 grudnia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) po zastosowaniu więcej niż trzech poprzedzających protokołów leczenia, w tym przeszczepienia komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) po zastosowaniu więcej niż trzech poprzedzających protokołów leczenia, w tym przeszczepienia komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W opinii uwzględniono wnioski z analizy klinicznej, przeprowadzonej w oparciu o cztery badania (1 badanie kliniczne - Suzuki 2017 oraz 3 badania obserwacyjne), gdzie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i karfilzomibem u chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym.

W badaniu Suzuki 2017 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, natomiast mediany: przeżycia wolnego od progresji oraz czasu do wystąpienia progresji wynosiły 19,5 miesiąca. Odpowiedź na leczenie uzyskało 88,5% chorych, w tym odpowiedź całkowitą lub lepszą odpowiedź: 30,8%. W badaniu wykazano, że korzyść kliniczną z leczenia terapią trójlekową uzyskało 96,2% pacjentów.

Ponadto w uwzględnionych w analizie badaniach obserwacyjnych (Rocchi 2020, Conticello 2019, Palmieri 2020) zaraportowano odsetki odpowiedzi na leczenie w zakresie od 61 do 85%.

Pod uwagę wzięto również fakt, że chory nie spełnia kryteriów kwalifikacji do leczenia lenalidomidem w aktualnie finansowanym programie lekowym, który zakłada możliwość

terapii trójlekowej (lenalidomid+karfilzomib+deksametazon), gdy m.in. stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia. Niniejszy wniosek dotyczy natomiast szóstej linii leczenia po autologicznym i allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, a w takim przypadku wnioskowany schemat nie jest refundowany.

Ponadto odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie schematów wielolekowych u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Jednocześnie schemat lenalidomidu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem jest wskazywany przez NCCN 2020 jako jedna z preferowanych opcji leczenia pacjentów z wcześniej leczonym szpiczakiem plazmocytowym.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revlimid, lenalidomid, kapsułki twarde á 25 mg, we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 (szpiczak plazmocytowy, ang. plasma cell myeloma/ ang. multiple myeloma, PCM/MM) to nowotwór układu krwiotwórczego charakteryzujący się niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny monoklonalnej lub jej fragmentów.

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem limfoidalnym po przewlekłej białaczce limfocytowej i chłoniaku z dużych komórek B. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 6/100 000.

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.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W związku z powyższym, uwzględniając wytyczne kliniczne oraz informacje dołączone do zlecenia, a także fakt, że wybór typu terapii dla chorych z nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym zależy od stanu pacjenta, dla ocenianej technologii lekowej nie wskazano jednej technologii alternatywnej.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Revlimid zawiera substancją czynną lenalidomid, który 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. 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.

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje także inne rodzaje aktywności, takie jak właściwości antyangiogenne i proerytupoetyczne. Lenalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Revlimid jest lekiem stosowanym w leczeniu następujących nowotworów:

- Szpiczak mnogi
 - 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.
- Zespoły mielodysplastyczne
 - 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.
- Chłoniak z komórek płaszczka
 - Produkt Revlimid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.
- Chłoniak grudkowy
 - 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).

Zgodnie z ChPL Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. Wnioskowana jest terapia trójlekowa w skojarzeniu z karfilzomibem (Kyprolis). Wnioskowana

terapia trójlekowa nie pojawia się w ChPL Revlimid. Jednakże w ChPL Kyprolis widnieje informacja, że lek Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia. Tym samym wnioskowana terapia trójlekowa jest terapią zarejestrowaną w leczeniu szpiczaka plazmocytozy.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono 4 badania:

- jedno wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy I typu open-label:
 - publikacje Suzuki 2017 i Sugiura 2019 (JAPIC CTI 142677) – w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo, tolerancję oraz farmakokinetykę schematu leczenia z zastosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i karfilzomibem u mocno przeleczonych pacjentów (wcześniejsze linie leczenia od 1 do 10) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy. Mediana najdłuższego okresu obserwacji w badaniu wynosiła 18,9 miesięcy;
- 3 retrospektywne badania obserwacyjne:
 - Conticello 2019 – jednoramienne badanie, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem, przeprowadzone w populacji 130 pacjentów z nawrotem opornego szpiczaka plazmocytozy z 12 sycylijskich ośrodków leczenia szpiczaka;
 - Rocchi 2020 – jednoramienne badanie, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem obejmujące 197 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozy, przeprowadzone w 6 ośrodkach hematologicznych we Włoszech;
 - Palmieri 2020 – jednoramienne badanie, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem, obejmujące 123 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozy, przeprowadzone w 14 różnych ośrodkach hematologicznych w południowych Włoszech.

W badaniach oceniano:

- ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate, ORR);
- przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS);
- przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS);
- czas do progresji (ang. time to progression, TTP);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR);
- najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie (ang. best overall response, BOR);
- odsetek korzyści klinicznych (ang. clinical benefit rate, CBR);
- wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate, DCR);
- bezpieczeństwo leczenia.

Skuteczność kliniczna

Suzuki 2017

Nie osiągnięto mediany OS w czasie trwania badania.

Mediana PFS:

- 19,5 miesiąca (90%CI: 13,0; 22,3).

Mediana TTP:

- 19,5 miesiąca (90% CI: 14,0; 22,3).

Odpowiedź na leczenie (ORR):

- 88,5% chorych,
 - odpowiedź całkowita lub lepsza odpowiedź: 30,8%.

Korzyść kliniczna z leczenia terapią trójlekową (CBR):

- 96,2% chorych.

Czas do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej lub lepszej odpowiedzi:

- 9,4 miesiąca (90%CI: 5,3; 14,7).

Mediana czasu trwania odpowiedzi:

- 20,3 miesiąca (90%CI: 12,7; 20,3).

Według autorów badania Suzuki 2017 skuteczność terapii KRd zaobserwowana w badaniu była spójna z wynikami badania rejestracyjnego ASPIRE (ORR: Suzuki 2017 88,5% vs ASPIRE 87,1%; mediana PFS: Suzuki 2017 26,3 miesiąca vs ASPIRE 19,5 miesiąca), a pewne różnice mogą wynikać z charakterystyki wejściowej pacjentów obu badań, różnicy w długości okresu obserwacji oraz z różnicy w czasie trwania leczenia lenalidomidem i deksametazonem. Co więcej profil bezpieczeństwa w badaniu Suzuki 2017 również był spójny z zaraportowanym profilem bezpieczeństwa w badaniu ASPIRE i nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa.

Badania obserwacyjne

W badaniu Conticello 2019 mediana okresu obserwacji wyniosła 23,9 miesięcy (zakres 1-34). Mediana przeżycia całkowitego (OS) w powyższym badaniu nie została osiągnięta, a mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła 22,9 miesiąca. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 61%. Analiza jednokierunkowa przeprowadzona przez autorów badania wskazała, że wcześniejsze stosowanie więcej niż 2 linii leczenia, a także wcześniejsza terapia lenalidomidem, wiązały się z niższą medianą OS i PFS. Jednakże pacjenci leczeni wcześniej lenalidomidem otrzymali także więcej wcześniejszych linii leczenia.

W badaniu Rocchi 2020 mediana okresu obserwacji wyniosła 12,5 miesiąca. Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Po roku trwania badania żyło 80,6% pacjentów. Mediana PFS wyniosła 19,8 miesiąca. Wskaźnik ORR wyniósł 83%. Jednokierunkowa analiza podgrup przeprowadzona przez autorów badania wskazała, że dłuższe przeżycie obserwowano u pacjentów leczonych wcześniej nie więcej niż 2 liniami leczenia w porównaniu z pozostałymi pacjentami, a także u pacjentów z wcześniejszą bardzo dobrą częściową odpowiedzią na leczenie lub lepszą odpowiedzią oraz u pacjentów bez oporności na wcześniejsze leczenie lenalidomidem.

W badaniu Palmieri 2020 mediana okresu obserwacji wyniosła 27 miesięcy (zakres 2-50). Mediana OS wyniosła 33 miesiące, a mediana PFS wyniosła 23 miesiące. Wskaźnik ORR wyniósł 85%. Poszerzona analiza PFS nie wskazała wpływu na ten parametr liczby wcześniejszych linii leczenia oraz wcześniejszego zastosowania lenalidomidu.

Bezpieczeństwo kliniczne

Suzuki 2017

Wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 84,6% pacjentów doświadczyło zdarzenia niepożądanego co najmniej stopnia 3.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia należały m.in. zmniejszenie liczby limfocytów, spadek liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby neutrofilii. Sześciu pacjentów (23,1%) doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych takich jak m.in. sepsa, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane grypą. Dwóch pacjentów (7,7%) zmarło w czasie trwania badania.

Badania obserwacyjne

W badaniu Conticello 2019 hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 wystąpiły u 46 (35%) osób, a niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 u 48 (36%) osób. U dwóch osób raportowano ciężkie zdarzenie niepożądane. Pięć osób przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Rocchi 2020 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia hematologiczne stopnia 1 i 2 takie jak: anemia, trombocytopenia i neutropenia. Neutropenia i trombocytopenia stopnia ≥ 3 wystąpiła u odpowiednio 21% pacjentów i 18% pacjentów.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi niehematologicznymi dowolnego stopnia były m.in.: zdarzenia zakrzepowe, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Najczęściej występującymi zdarzeniami niehematologicznymi stopnia ≥ 3 były infekcje (11%) i nadciśnienie tętnicze (6%). Dwudziestu czterech (12%) pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Palmieri 2020 najczęstszymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi były: neutropenia stopnia ≥ 2 , anemia stopnia ≥ 2 oraz trombocytopenia stopnia ≥ 3 , która wystąpiła u 16 (13%) pacjentów. Głównym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym było nadciśnienie tętnicze. Dziewiętnastu (15%) pacjentów przerwało leczenie z powodu toksyczności.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Revlimid do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych leczenia należą: zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie płuc, trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała, hipokalemia, duszność, biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, wysypki (w tym alergiczne zapalenie skóry), świąd, kurcze mięśni, ból pleców, zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel).

Na stronach EMA, FDA i URPL nie odnaleziono sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Revlimid (lenalidomid).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w leczeniu szpiczaka mnogiego relacja ta jest pozytywna.

W podsumowaniu oceny EMA wskazano, że opóźnienie progresji u pacjentów leczonych schematem KRd jest istotne klinicznie i wydaje się dawać przewagę w stosunku do alternatywnego postępowania w nawrotowym szpiczaku mnogim.

Ograniczenia analizy

Wskazano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- Charakterystyka pacjentów włączonych do badań, których wyniki przedstawiono w analizie klinicznej nie w pełni pokrywa się z charakterystyką pacjenta, którego dotyczy otrzymane zlecenie;
- wszystkie włączone badania są jednoramienne, a tym samym nie ma oceny porównawczej zastosowanego leczenia. Ponadto w publikacjach z badań brak jest osobnych wyników skuteczności i bezpieczeństwa w podziale na liczbę wcześniej zastosowanych linii leczenia (choć w dwóch badaniach obserwacyjnych przeprowadzono analizę danych w podgrupach). Brak jest również danych o liczbie pacjentów, którzy otrzymali zarówno bortezomib, talidomid i lenalidomid;
- w badaniu Suzuki 2017 brak jest pacjentów odpowiadających charakterystyce populacji docelowej, której dotyczy zlecenie. W publikacji nie podano, czy włączeni pacjenci przeszli wcześniej auto-HSCT lub allo-HSCT, choć mediana wcześniej zastosowanych linii leczenia wyniosła 4. Ponadto badanie Suzuki 2017 obejmuje małą liczbę pacjentów (N=26) rasy azjatyckiej co ogranicza możliwość uogólnienia wyników na populację europejską;
- w badaniach obserwacyjnych brał udział mały odsetek mocno przeleczonych pacjentów. Populacja pacjentów, którzy stosowali co najmniej 4 wcześniejsze schematy leczenia wyniosła 12% w badaniu Conticello 2019 i 13% w badaniu Palmieri 2020. W badaniu Rocchi 2020 32% pacjentów otrzymało wcześniej 3 lub więcej linii leczenia;
- w badaniach obserwacyjnych pacjenci, którzy przed leczeniem schematem KRd przeszli auto-HSCT stanowili 60-63% populacji (podano dane we wszystkich badaniach), jednak w dwóch badaniach nie ma danych dotyczących liczby pacjentów, którzy przeszli allo-HSCT, a w badaniu Conticello 2019 było to tylko 3 chorych, czyli 2% całej populacji badanej.

Efektywność technologii alternatywnych

W procesie analizy badań i wytycznych klinicznych nie znaleziono jednej technologii alternatywnej możliwej do zastosowania w ocenianym wskazaniu.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto 3 miesięcy terapii lenalidomidem (3 opakowania po 21 kapsułek 25 mg) wynosi ██████████ zł.

Wnioskowany sposób dawkowania to 1 kapsułka 25 mg dziennie przez 21 dni w 28-dniowym cyklu. Określona we wniosku liczba opakowań ma pokrywać zapotrzebowanie w okresie 3 miesięcy terapii.

W ocenianym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej dla lenalidomidu.

Z uwagi na fakt, iż wnioskowane opakowanie leku Revlimid tj. 21 kapsułek á 25 mg, jest obecnie refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)” oszacowano również koszt 3-miesięcznej terapii na podstawie ceny z aktualnego Obwieszczenia MZ (z dnia 21. października 2020 r.). Dodatkowo oszacowano również cenę brutto opakowania leku Revlimid 25 mg x 21 kaps. wg danych z komunikatów DGL za marzec 2019 r.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Revlimid jednego pacjenta w oparciu o cenę ze zlecenia MZ jest [REDAKTOWANE] oszacowany koszt na podstawie obwieszczenia MZ oraz [REDAKTOWANE] oszacowanego na podstawie komunikatu DGL z marca 2019 r.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Należy również podkreślić, że zlecenie zakłada 3-miesięczną terapię skojarzoną lenalidomidem, karfilzomibem i deksametazonem (LEN+KAR+DEX).

Po przyjęciu odpowiednich założeń dotyczących dawkowania leków, oszacowano, że koszt 3 cykli leczenia 1 pacjenta terapią LEN+KAR+DEX może wynieść ok. [REDAKTOWANE] zł przy uwzględnieniu cen leków ze zleceń MZ oraz ok. 117,5, tys. zł wg cen pochodzących z aktualnego Obwieszczenia MZ.

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

Do oszacowania wydatków płatnika publicznego skorzystano z danych zawartych w raporcie nr OT.422.66.2019 dla leku Kyprolis w zbliżonym wskazaniu (pacjent cierpiący na szpiczaka plazmocytozowego po 4 protokołach leczenia oraz przeszczepie auto-HSCT). Wówczas na podstawie opinii eksperta liczebność populacji docelowej określono na 5-20 osób rocznie. Czas terapii przyjęto, zgodnie z wnioskowanym okresem leczenia, na trzy cykle po 28 dni.

Zgodnie z oszacowaniami koszt 3 cykli leczenia 5 pacjentów terapią LEN+KAR+DEX wyniesie ok. [REDAKTOWANE] zł wg cen leków zawartych w zleceniach MZ oraz ok. 587,3 tys. zł wg cen z aktualnego Obwieszczenia MZ. Dla populacji 20 pacjentów koszty wyniosą odpowiednio ok. [REDAKTOWANE] zł i ok. 2,35 mln zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje odnoszące się do leczenia szpiczaka mnogiego wydane przez następujące organizacje:

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2019)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2017)

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie schematów wielolekowych u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym. Amerykańskie wytyczne NCCN 2020 zaznaczają, iż w pierwszej kolejności u pacjentów należy rozpocząć terapię trójlekową, a w przypadku gdy nie jest to możliwe, terapię dwulekową. W Wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej 2018/2019 zaznaczono, że pacjenci z nawrotem o przebiegu indolentnym mogą być początkowo leczeni schematami 2-lekowymi z bortezomibem czy lenalidomidem jednak wyniki wielu badań wskazują na większą skuteczność schematów trójlekowych w porównaniu do schematów dwulekowych.

Schemat lenalidomidu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (KRd), jest zalecany przez NCCN z najwyższą kategorią rekomendacji jako jedna z preferowanych opcji leczenia pacjentów z wcześniej leczonym szpiczakiem plazmocytozowym. Jako uzasadnienie przytaczane są wyniki randomizowanego badania ASPIRE, gdzie oceniano skuteczność tego schematu w porównaniu do schematu dwulekowego lenalidomidu i deksametazonu. Schemat ten został również wskazany jako opcja w leczeniu pacjentów z nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym w polskich wytycznych PG Sz 2019. Europejscy eksperci ESMO zalecają schemat lenalidomidu w skojarzeniu z karfilzomibem

I deksametazonem (siła rekomendacji IIA) u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na indywidualne podejście do wyboru terapii, szczególnie u mocno przeleczonych pacjentów. Autorzy wytycznych ESMO wskazują, że wybór terapii zależy jest od czynników takich jak: wiek i stan pacjenta, choroby współistniejące, rodzaj, skuteczność i tolerancja poprzedniego leczenia, liczba wcześniejszych linii leczenia, dostępność pozostałych opcji terapeutycznych, odstęp czasu od poprzedniego leczenia oraz rodzaj nawrotu (kliniczny lub biochemiczny).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.11.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3419.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 325/2020 z dnia 7 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) oraz raportu nr OT.422.150.2020 Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 2 grudnia 2020 r.