



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Revlimid (lenalidomid)

we wskazaniu:

szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0)

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.150.2020

Data ukończenia: 2 grudnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy „nie dotyczy”.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Celgene Europe B.V. i Amgen Europe B.V.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Celgene Europe B.V. i Amgen 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
Ara-C	arabinozyd cytozyny
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)
BOR	najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie (ang. best overall response)
CBR	współczynnik korzyści klinicznych (ang. clinical benefit rate)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CR	całkowita remisja/odpowiedź na leczenie (ang. complete response/remission)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD	schemat leczenia: cyklofosamid + talidomid + wysokie dawki deksametazonu
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
DEX	deksametazon
DOR	długość trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	europejska agencja leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Amerykańska Agencja do spraw żywności i leków (ang. Food and Drug Administration)
FUO	gorączka o nieznanym przyczynie (ang. fever of unknown origin)
G-CSF	czynnik wzrostu kolonii granulocytowych
HR	iloraz ryzyka (ang. hazard ratio)
IMWG	International Myeloma Working Group
IQR	przedział międzykwartylowy (ang. interquartile range)
IS	istotny statystycznie
KAR	karfilzomib
KRd	schemat leczenia: karfilzomib + lenalidomid +deksametazon
KRN	krajowy rejestr nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. Z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LEN	lenalidomid
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MM	szpiczak mnogi/plazmocytowy (ang. multiple myeloma)
MR	minimalna odpowiedź (ang. minimal response)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NYHA	New York Heart Association

ORR	ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PCM	szpiczak mnogi/plazmocytowy (ang. plasma cell myeloma)
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PR	częściowa remisja/odpowiedź na leczenie (ang. partial remission/ reponse)
Rd	schemat leczenia z zastosowaniem lenalidomid + deksametazon
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
SD	stabilna choroba (ang. stable disease)
TTP	czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VCD	schemat leczenia: bortezomid + cyklofosfamid + deksametazon
VGPR	bardzo dobra częściowa odpowiedź/remisja (ang. very good partial response/remission)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia.....	12
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	14
3.1. Przegląd Agencji	14
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	14
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	14
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	19
3.2. Dodatkowe informacje.....	27
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	28
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	30
6. Konkurencyjność cenowa	35
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	37
8. Piśmiennictwo	38
9. Załączniki.....	40
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	40
9.2. International Mylenoma Working Group.....	42

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 08.11.2020 r. znak PLD.4530.3419.2020.AK Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Revlimid, lenalidomid, kapsułki twarde á 25 mg,

we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0).

Zgodnie z załącznikiem do zlecenia wniosek dotyczy pacjentki chorej na szpiczaka plazmocytozy po wcześniejszych 3 liniach leczenia terapeutycznymi a także autologicznym i allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Obecnie pacjenta jest w trakcie progresji. Wniosek dotyczy finansowania leku Revlimid w ramach terapii trójlekowej (lenalidomid+karfilzomib+deksametazon). Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego, popartą zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej, optymalnym dalszym leczeniem chorej jest zastosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (KRd). Pacjentka otrzymała już zgodę na terapię karfilzomibem w ramach procedury RDTL

Produkt leczniczy Revlimid był wielokrotnie oceniany w Agencji w leczeniu szpiczaka plazmocytozy. Obecnie jest refundowany m.in. w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”. Program lekowy B.54. daje możliwość leczenia dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem oraz lenalidomidem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem. Jednakże terapia KRd dostępna jest dla pacjentów tylko wówczas gdy m.in. stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia, a pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Pacjenta, której dotyczy wniosek nie spełnia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.54.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 (szpiczak plazmocytozy, 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).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE] otrzymaną w czasie prac nad raportem OT.422.66.2019 dla leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytozy (ICD-10: C90.0) do skutków choroby należą: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia

Efektywność kliniczna i praktyczna

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii lenalidomidem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem

Do niniejszego opracowania włączono jedno wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne fazy I typu open-label Suzuki 2017, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo, tolerancję oraz farmakokinetykę schematu leczenia z zastosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i karfilzomibem u mocno przeleczonych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy.

Dodatkowo włączono 3 jednoramienne, retrospektywne badania obserwacyjne (Conticello 2019, Rocchi 2020, Palmieri 2020), w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w skojarzeniu z karfilzomibem i

deksametazonem, u pacjentów z nawrotowym i/ lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmacytowym, przeprowadzone w ośrodkach hematologicznych we Włoszech.

Skuteczność

Badanie Suzuki 2017

W badaniu Suzuki 2017 mediana najdłuższego okres obserwacji wyniosła 18,9 miesięcy. Nie osiągnięto mediany OS w czasie trwania badania. Mediana PFS wyniosła 19,5 miesiąca (90%CI: 13,0; 22,3). Mediana czasu do wystąpienia progresji również wyniosła 19,5 miesiąca (90% CI: 14,0; 22,3). Odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 88,5% pacjentów, a całkowitą odpowiedź lub lepszą odpowiedź uzyskało 30,8%. Korzyść kliniczną z leczenia terapią trójlekową (CBR) uzyskało 96,2% pacjentów. Czas do osiągnięcia całkowitej odpowiedzi (CR) lub lepszej odpowiedzi wyniósł 9,4 miesiąca (90%CI: 5,3; 14,7). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 20,3 miesiąca (90%CI: 12,7; 20,3).

Zdaniem autorów badania Suzuki 2017 profil skuteczności terapii KRd odnotowany w badaniu był spójny z profilem wykazany w badaniu rejestracyjnym 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 2019 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

Badanie 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. Dziewiętnaście (15%) pacjentów przerwało leczenie z powodu toksyczności.

Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści do ryzyka stosowania terapii trójlekowej lenalidomid + karfilzomib + deksametazon (KRd) została oceniona przez EMA na etapie rejestracji leku Kyprolis (karfilzomib). Głównym dowodem naukowym było randomizowane badanie kliniczne ASPIRE, w którym terapię KRd porównano z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd). W ocenie EMA zysk PFS (8,7 miesiąca w porównaniu ze schematem Rd w ramach wstępnej analizy) u pacjentów leczonych schematem KRd jest klinicznie istotny. Żadne inne leczenie szpiczaka mnogiego nie pozwoliło uzyskać takiego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w proponowanej linii leczenia. Schemat KRd wykazał również wyraźny trend w uzyskaniu korzyści związanych z przeżyciem całkowitym, pomimo że dane nie były dojrzałe.

Biorąc pod uwagę toksyczność schematu KRd, u pacjentów stosujących ten schemat częściej pojawiały się zdarzenia niepożądane, w tym zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (83,7% vs 81,2%), w porównaniu z pacjentami leczonymi schematem Rd. Jednakże w świetle danych dotyczących dyskontynuacji terapii (26% vs 25,2%) oba schematy wydają się być porównywalne. Wydaje się, że toksyczność terapii schematem KRd jest możliwa do opanowania, co pokazuje odsetek pacjentów leczonych w 18. cyklu (61% pacjentów stosujących KRd vs 42,2% pacjentów stosujących Rd).

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. Wedle aktualnej wiedzy schemat KRd daje akceptowalny profil bezpieczeństwa, a jego toksyczność jest możliwa do opanowania. W tym świetle stosunek korzyści do ryzyka jest uznany przez EMA za pozytywny.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W ramach wyszukiwania rekomendacji leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim odnaleziono 3 publikacje: wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej oraz 2 publikacje wytycznych zagranicznych (europejskie ESMO 2017 i amerykańskie NCCN v3 2021).

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie schematów wielolekowych u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. 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 plazmocytowym. 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 plazmocytowy w polskich wytycznych PGSz 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 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). Ze względu na powyższe w ramach niniejszego raportu odstępiono od wskazywania technologii alternatywnej dla terapii trójlekowej lenalidomid + karfilzomib + deksametazon.

Konkurencyjność cenowa

Obliczony na podstawie danych ze zlecenia MZ koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Revlimid (lenalidomid) wyniesie ok. ██████ zł. Zgodnie z informacjami ze zlecenia przewidziane jest podanie 3 opakowań leku Revlimid 25 mg x 21 kapsułek.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami analityków Agencji koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Revlimid jednego pacjenta w oparciu o cenę ze zlecenia MZ jest ██████ niż oszacowany koszt na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ (52,2 tys. zł) oraz nieznacznie ██████ niż koszt oszacowany na podstawie komunikatu DGL z marca 2019 r. (46,3 tys. zł).

Analitycy Agencji przeprowadzili również oszacowania kosztu 3 cykli terapii trójlekowej karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem (KRd). Koszt 3 cykli leczenia 1 pacjenta terapią KRd wyniesie ok. ██████ zł wg cen leków zawartych w zleceniach MZ (zlecenia dla Revlimid i dla Kyprolis) oraz ok. 117,5, tys. zł wg cen z aktualnego Obwieszczenia MZ.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Do oszacowania wydatków płatnika publicznego, które mogą być przeznaczane na leczenie terapią KRd pacjentów zbliżonych charakterystyką do pacjenta wskazanego we wniosku skorzystano z danych zawartych w raporcie nr OT.422.66.2019 dla leku Kyprolis w zbliżonym wskazaniu (pacjent cierpiący na szpiczaka plazmocytozy po 4 protokołach leczenia oraz przeszczepie auto-HSCT). W raporcie tym liczebność populacji docelowej przyjęto wg opinii eksperta klinicznego na 5-20 osób rocznie.

Zgodnie z oszacowaniami koszt 3 cykli leczenia 5 pacjentów terapią KRd wyniesie ok. ██████ 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. ██████ i ok. 2,35 mln zł.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 08.11.2020 r. znak PLD.4530.3419.2020.AK Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Revlimid, lenalidomid, kapsułki á 25 mg;

we wskazaniu:

- szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0).

W załączniku do zlecenia MZ podano, iż u pacjentki w ramach terapii szpiczaka plazmocytoowego kolejno zastosowano:

- 3 cykle chemioterapii w oparciu o schemat VCD (bortezomid + cyklofosfamid + deksametazon), wystąpiła nietolerancja bortezomidu,
- 1 cykl chemioterapii w oparciu o schematu CTD (cyklofosfamid + talidomid + wysokie dawki deksametazonu), wystąpiła nietolerancja terapii,
- 8 cykli terapii skojarzonej Rd (lenalidomidem + deksametazonem), po których stwierdzono bardzo dobrą częściową remisję,
- procedurę wysokodawkowej chemioterapii (melfalan w wysokich dawkach) wspomaganej autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT),
- procedurę allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) (kondycjonowanie bendamustyną + napromieniowanie szpiku całego ciała).

Nigdy nie uzyskano całkowitej remisji choroby. Po allo-HSCT obserwowano utrzymywanie się białka monoklonalnego na stabilnym poziomie. Aktualnie progresja i wskazania do leczenia. Wniosek dotyczy finansowania leku Revlimid w ramach terapii trójlekowej (lenalidomid+karfilzomib+deksametazon).

W opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii opiniującego wniosek u pacjentki wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Optymalną terapią, zgodną z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej jest zastosowanie lenalidomidu z karfilzomibem i deksametazonem. Stan kliniczny chorej pozwala na stosowanie wnioskowanej terapii.

Pacjentka otrzymała już zgodę na terapię karfilzomibem w ramach procedury RDTL.

Wcześniejsze oceny w AOTMiT lenalidomidu

Produkt leczniczy Revlimid był oceniany w AOTMiT wielokrotnie, w tym we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (mnogi):

- w 2020 r. w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10 C 90.0)”, nr 34/2020 w BIP Agencji – pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 40/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku) i Rekomendacja Prezesa Agencji (nr 40/2020 z dnia 12 sierpnia 2020 roku);
- w 2013 r. w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 – C90.0)”, nr 226/2013 w BIP Agencji – pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 209, 210, 211, 212/2013 z dnia 14 października 2013 r.) i Rekomendacja Prezesa AOTMiT (nr 136/2013 z dnia z dnia 14 października 2013 r.);
- w 2012 r. w ramach zlecenia MZ dotyczącego usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych terapii lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem u chorych, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia, nr 120/2012 w BIP Agencji – negatywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. i Rekomendacja Prezesa nr 31/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.;
- w 2008 r. w ramach wykazu leków refundowanych, nr 3/3/2008 w BIP Agencji – negatywna opinia Rady Konsultacyjnej (Uchwała nr 54/15/2008 z dnia 16 października 2008 r.) z uwagi na zbyt duży koszt terapii.

Aktualny stan finansowania lenalidomidu w Polsce

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ na dzień 1 listopada 2020 r., lenalidomid jest refundowany w ramach programów lekowych B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” oraz B.84. „Lenalidomid w leczeniu 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 (D46)”. Jednakże prezentacja leku Revlimid w dawce 25 mg x 21 tabl. refundowana jest wyłącznie w programie B.54.

Program lekowy B.54. umożliwia leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem oraz lenalidomidem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem. Jednakże terapia lenalidomidem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem dostępna jest dla pacjentów tylko wówczas gdy m.in. stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia, a pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Niniejszy raport dotyczy szóstej linii leczenia u pacjentki po autologicznym i allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, w takim przypadku schemat karfilzomib + lenalidomid + deksametazon nie jest refundowany.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

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

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

Zgodnie z definicją International Myeloma Foundation z 2019 roku, szpiczak nawrotowy (ang. relapsed multiple myeloma) dotyczy sytuacji, gdy objawy przedmiotowe i podmiotowe szpiczaka powróciły co najmniej 60 dni po zakończeniu leczenia. Szpiczak oporny na leczenie (ang. refractory multiple myeloma) oznacza chorobę progresującą w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni po zakończeniu leczenia.

Epidemiologia

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. Szpiczak mnogi występuje nieco częściej u mężczyzn – ryzyko wystąpienia około 1,5-krotnie większe niż u kobiet. Szczyt zachorowań na szpiczaka mnogiego przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Zachorowania w wieku poniżej 50 lat obejmują mniej niż 10% wszystkich przypadków.

W Polsce wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 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).

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 szpiczaka mnogiego, dzięki nowym lekom wyniesie 10 lat.

Źródło: OT.4331.7.2020, PGSz 2018/2019

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Zgodnie z opinią eksperta [redacted] otrzymaną w czasie prac nad raportem OT.422.66.2019 dla leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) wśród skutków następstw choroby wymieniono: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia. Ekspert w przesłanej opinii odniósł się również do kwestii jakości życia pacjentów przed leczeniem, które przedstawiono w tabeli poniżej. Wnioskowane wskazanie, którego dotyczył raport OT.422.66.2019 obejmowało pacjentów po 5 liniach leczenia, w tym przeszczepie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Tabela 1. Jakość życia pacjentów przed leczeniem [źródło: raport OT.422.66.2019]

Stan pacjenta	[redacted]
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy z chodzeniem Brak możliwości chodzenia
Samoopieka	Jakieś problemy z samoopieką Brak możliwości mycia i ubierania się
Zwykłe czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Krańcowy ból lub dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie Krańcowy niepokój lub przygnębienie

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Revlimid]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Revlimid, (lenalidomid), kapsułki á 25 mg
Wnioskowane wskazanie	Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0)
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Szpiczak mnogi</u> Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>Produkt Revlimid w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalif kują się do przeszczepu.</p> <p>Produkt Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.</p> <p><u>Zespoły mielodysplastyczne</u> Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.</p> <p><u>Chłoniak z komórek płaszczą</u> Produkt Revlimid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.</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>
Wnioskowane dawkowanie	1 kapsułka na dobę przed 21 dni w 28-dniowym cyklu terapii

Droga podania	Doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 cykle 28-dniowe

Źródło: ChPL Revlimid, zlecenie MZ

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 plazmocytowego.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i karfilzomibem we wskazaniu szpiczak plazmocytowy wykonano przeszukiwanie w bazie informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.11.2020 r. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	dorośli z mocno przeleczonym nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (w pierwszej kolejności będą kwalifikowane badania, w których pacjenci stosowali więcej niż 3 linie leczenia)	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i karfilzomibem	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu lub listu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono 4 badania. Jedno wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy I typu open-label:

- publikacje Suzuki 2017 i Sugiura 2019 (JAPIC CTI 142677) – w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo, tolerancję oraz farmakokinetykę schematu leczenia z zastosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem i karfilzomibem u mocno przeleczonych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym;

oraz 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 plazmocytozowego 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 plazmocytozowym, 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 plazmacytowym, przeprowadzone w 14 różnych ośrodkach hematologicznych w południowych Włoszech.

Ponadto w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono publikacje z badania ASPIRE, w którym terapię trójlekową lenalidomid + karfilzomib + deksametazon porównano z terapią dwulekową lenalidomid + deksametazon w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmacytowym. Do badania ASPIRE kwalifikowano dorosłych pacjentów stosujących wcześniej nie więcej niż 3 linie leczenia. Badanie ASPIRE posłużyło do rejestracji terapii trójlekowej przez EMA. Ponadto badanie ASPIRE stanowiło główny dowód naukowy w Analizie klinicznej złożonej wraz z wnioskiem o objęcie refundacją leku Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego (ICD10 C90.0)”. Wyniki badania ASPIRE zostały szczegółowo opisane w Analizie weryfikacyjnej Nr: AWA OT.4331.4.2018 przygotowanej na potrzeby wspomnianego wniosku refundacyjnego. Populacja badania ASPIRE nie uwzględnia pacjentów stosujących więcej niż 3 linie leczenia tym samym nie odpowiada analizowanej populacji.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu.

Tabela 4. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Suzuki 2017, Sugiura 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ono Pharmaceutical</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p>Jednoramienne, wieloośrodkowe (9 ośrodków) badanie fazy I, typu open-label.</p> <p><u>Interwencja (maksymalnie 18 cykli):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Karfilzomib w cyklach 1-12 podawany dożylnie przez 10 minut w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 w 28-dniowym cyklu. W pierwszym cyklu 1. i 2. dnia w dawce 20 mg/m², a następnie w dawce 27 mg/m². W cyklach 13-18 karfilzomib podawany w dniach 1, 2, 15 i 16. • Lenalidomid doustnie w dawce 25 mg od 1 do 21 dnia w 28-dniowym cyklu • Deksametazon doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w 1, 8, 15 i 22 dniu 28-dniowego cyklu <p>Dawki zgodne z badaniem ASPIRE.</p> <p>Przed podaniem leków oraz po podaniu leków w czasie 1. cyklu pacjenci otrzymywali dożylnie od 250 do 500 ml nawadniania dożylnego. Pacjentom w czasie 1. cyklu podawano również profilaktycznie środki przeciwwirusowe i przeciwbakteryjne. W czasie stosowania lenalidomidu profilaktycznie podawano również środki przeciwzakrzepowe.</p> <p>Pacjentów włączano między listopadem 2014 r. a marcem 2015 r.</p> <p><u>Okres obserwacji*:</u> 18,9 miesiąca</p> <p><u>Mediana podanych cykli*:</u> 14,5</p> <p><u>Mediana względnej intensywności dawki:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥20 lat; • pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmacytowym; • stan wg ECOG 0-2; • pacjenci, po niepowodzeniu co najmniej jedną linią leczenia; • pacjenci którzy uprzednio byli leczeni lenalidomidem i deksametazonem byli włączani do badania pod warunkiem dobrej tolerancji tego leczenia; • włączano pacjentów z odpowiednią czynnością układu krążenia, wątroby i nerek (klirens kreatyniny ≥50 ml/min) podczas badań przesiewowych; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z neuropatią obwodową w stopniu 3 lub 4 (lub stopień 2 z bólami) lub klasa III lub IV niewydolności serca wg New York Heart Association w czasie badań przesiewowych; • kobiety w ciąży lub karmiące piersią. <p>Ponadto kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym musieli wyrazić zgodę na stosowanie dwóch form antykoncepcji od początku trwania badania do 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki któregośkolwiek z trzech leków stosowanych w badaniu.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 26</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 64 lata (zakres: 38-81 lat)</p> <p><u>Mediana wcześniejszych linii leczenia:</u> 4 (zakres 1-10)</p> <p><u>Liczba pacjentów, którzy przegrali terapię:</u> 14 (53,8%)</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate, ORR), definiowany jako odpowiedź częściowa lub lepsza; • 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) <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AE); • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. drug-related AEs), • badania laboratoryjne, • parametry życiowe. <p>AEs zostały sklasyfikowane przy użyciu słownika MedDRA wersja 18 (Japanese version) (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities). Nasilenie AEs stopniowano z użyciem kryteriów CTCAE (ang. the Common Terminology Criteria for Adverse Events).</p> <p>Ocenę odpowiedzi na leczenie dokonano przy użyciu międzynarodowych kryteriów IMWG (ang. the International Myeloma Working Group Uniform Response</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	92,5%		Criteria) ¹ , z minimalną odpowiedzią zdefiniowaną zgodnie z kryteriami EBMT (ang. <i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>) ²)
<p>Conticello 2019 <u>Źródło finansowania:</u> <i>brak danych</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</i></p>	<p>Badanie retrospektywne, przeprowadzone w 12 ośrodkach na Sycylii (Włochy) <u>Interwencja:</u> schemat KRd stosowany maksymalnie 18 miesięcy, następnie lenalidomid i deksametazon do progresji</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karfilzomib dożylnie: w dawce 20 mg /m² (w dniach 1 i 2), następnie 27 mg /m² w dniach 8, 9, 15 i 16 pierwszego 28-dniowego cyklu oraz w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 z kolejnych cyklach • Deksametazon 20 mg, w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-dniowego cyklu • Lenalidomid 25 mg dziennie doustnie przez 21 dni każdego 28-dniowego cyklu. <p>Innymi stosowanymi terapiami były: bisfosfoniary, profilaktyka przeciwwirusowa i przeciwbakteryjna, terapia wspomagająca erytropoetyną i czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów. <u>Okres obserwacji:</u> mediana okresu obserwacji wyniosła 23,9 miesięcy (zakres 1-34); <u>Mediana podanych cykli:</u> 12 (zakres 2-29)</p>	<p>Populację stanowili pacjenci z nawrotem opornego szpiczaka plazmocytozy, którzy przyjęli co najmniej 2 cykle terapii karfilzom b + lenalidomid + deksametazon. <u>Liczba pacjentów:</u> 130 <u>Mediana wieku:</u> 62 lata (zakres: 33-86 lat) <u>Mediana wcześniejszych linii leczenia:</u> 2 (zakres 1-10) <u>Liczba pacjentów, którzy przerwali terapię:</u> 27 (60%)</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie, zdefiniowany jako częściowa odpowiedź na leczenie lub lepsza (CR + VGPR + PR) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji lub nawrotu • przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS); • przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS); • bezpieczeństwo <p>Ocenę odpowiedzi na leczenie dokonano przy użyciu międzynarodowych kryteriów IMWG, z minimalną odpowiedzią zdefiniowaną zgodnie z kryteriami EBMT (ang. <i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>). Wszystkie zdarzenia niepożądane były raportowane z użyciem CTCAEs</p>
<p>Rocchi 2020 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Badanie było częściowo wspomagane przez firmę Amgen</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</i></p>	<p>Badanie retrospektywne, przeprowadzone w 6 ośrodkach we Włoszech <u>Interwencja:</u> schemat KRd:</p> <ul style="list-style-type: none"> • karfilzomib dożylnie: w dawce 20 mg/m² w dniach 1 i 2 pierwszego cyklu, następnie 27 mg/m² w dniach 8, 9, 15 i 16 w pierwszym cyklu oraz w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16, 22 i 23 w następnych cyklach (od 2 do 12). Po 12 cyklach karfilzom b podawano w dniach: 1, 2, 15, 16 w cyklach 13-18, lub dłużej według uznania lekarza. • deksametazon w dawce 20 mg w dniach: 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23. • lenalidomid[^] w dawce 25 mg dziennie doustnie przez 	<p>Populację stanowili pacjenci powyżej 18 r.ż. z nawrotowym / opornym szpiczakiem plazmocytozy, którzy otrzymali co najmniej jeden cykl KRd. <u>Liczba pacjentów:</u> 197 <u>Mediana wieku pacjentów:</u> 63 lata (IQR: 56;69) <u>Mediana wcześniejszych linii leczenia:</u> 2 (zakres 1-8) <u>Liczba pacjentów, którzy przerwali terapię dla mediany okresu obserwacji 12,5 miesiąca:</u> 102 (52%)</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate, ORR), definiowany jako odpowiedź częściowa lub lepsza; • przeżycie wolne od progresji (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • toksyczność. <p>Drugorzędowy punkt końcowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • optymalny schemat postępowania w przypadku komplikacji po zastosowaniu schematu zawierającego karfilzomib <p>Ocenę odpowiedzi na leczenie dokonano przy użyciu międzynarodowych kryteriów IMWG. Wszystkie zdarzenia niepożądane były raportowane z użyciem CTCAEs wersja 5.0 (ang. the Common Terminology Criteria for Adverse Events).</p>

¹ Klasyfikację IMWG zamieszczono w podrozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

² Klasyfikacja ESBM źródło: Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. Br J Haematol 1998; 102: 1115–23.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	21 dni każdego 28-dniowego cyklu. <u>Okres obserwacji:</u> mediana okresu obserwacji wyniosła 12,5 miesiąca		
Palmieri 2020 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Badanie retrospektywne, przeprowadzone w 14 różnych ośrodkach w południowych Włoszech <u>Interwencja:</u> schemat KRd (18 cykli 28-dniowych) <ul style="list-style-type: none"> • karfilzomib dożylnie w dawce 20 mg /m² (w dniach 1 i 2 pierwszego cyklu), następnie w dawce 27 mg /m² w dniach 8, 9, 15 i 16 pierwszego cyklu, w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 cykli 1-12 oraz w dniach: 1, 2, 15, 16 w cyklach 13-18 • deksametazon w zależności od decyzji lekarza: <ul style="list-style-type: none"> o 40 mg w dniach 1, 8, 15, 22 (taki schemat zastosowano u 50 pacjentów); lub o 20 mg w dniach: 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 (taki schemat zastosowano u 73 pacjentów). • lenalidomid doustnie 25 mg dziennie przez 21 dni każdego 28-dniowego cyklu. U wszystkich pacjentów stosowano profilaktycznie środki antybakteryjne, antywirusowe oraz przeciwzakrzepowe zgodnie z lokalnymi standardami. <u>Czas leczenia:</u> leczenie skojarzone KRd stosowano przez 18 cykli (28-dniowych), następnie lenalidomid i deksametazon do progresji (tak jak w badaniu ASPIRE) lub kontynuacja terapii 2 innymi lekami wybranymi przez lekarza i zgodnymi z zaleceniami AIFA do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia <u>Okres obserwacji:</u> mediana okresu obserwacji wyniosła 27 miesięcy (zakres 2-50) <u>Mediana podanych cykli:</u> 11 (zakres 1-34)	Populację stanowili pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. <u>Liczba pacjentów:</u> 123 <u>Mediana wieku pacjentów:</u> 63 lata (zakres 39-82) <u>Mediana wcześniejszych linii leczenia:</u> 2 (zakres 1-9) <u>Liczba pacjentów, którzy przegrali terapię:</u> 98 (80%)	<u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • całkowita remisja (complete remission, CR) • bardzo dobra częściowa remisja (very good partial remission, VGPR) \częściowa remisja (partial remission, PR) • stabilna choroba (stable disease, SD), • progresja choroby (progression disease, PD). Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, adverse events, AEs)

Skróty: AE – zdarzenie niepożądane (ang. adverse event), BOR – najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie (ang. best overall response), CBR – współczynnik korzyści klinicznych (ang. clinical benefit rate), CR – całkowita odpowiedź/remisja (ang. complete response/remission), CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events, DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate) DOR – długość trwania odpowiedzi (ang. duration of response), ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group, IMWG - the International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria, MedDRA- Medical Dictionary for Regulatory Activities NYHA – New York Heart Association, ORR – ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), PR – częściowa odpowiedź/częściowa remisja (ang. partial reponse/remission), TTP – czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression), VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź/remisja (ang. very good partial response/remission)

* dane zaczerpnięto z publikacji Sugiura 2019, pozostałe dane pochodzą z publikacji Suzuki 2017

^53 pacjentów (27%) rozpoczęło przyjmowanie lenalidomidu od dawki 15 mg lub mniejszej zgodnie z rekomendacjami dla pacjentów z cytopenią lub zaburzeniem czynności nerek, karfilzomib i deksametazon przyjmowano zgodnie z planowanym dawkowaniem

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę pacjentów we włączonych do przeglądu badaniach.

Tabela 5. Charakterystyka pacjentów włączonych do zakwalifikowanych badań

Parametr	Suzuki 2017 N=26	Coticello 2019 N=130	Rocchi 2020 N=197	Palmieri 2020
Pacjenci, którzy wcześniej otrzymali 1-3 linie leczenia, n (%)	1 linia: n=5 (19,2%) 2 linie: n=4 (15,4%) 3 linie: n=3 (11,5%)	114 (88%)	1 linia: n= 86 (44%) 2 linie: n= 47 (24%) ≥ 3 linie: n= 64 (32%)	1 linia: n=51 (41%) 2 linie: n=37 (30%) 3 linie: n=19 (15%)
Pacjenci, którzy wcześniej otrzymali ≥ 4 linie leczenia, n (%)	14 (53,8%)	16 (12%)	brak danych	16 (13%)
Pacjenci leczeni wcześniej bortezomibem, n (%)	Liczba linii leczenia z zastosowaniem bortezomibu: 23 (88,5%)	126 (96%)	189 (96%)	119 (97%)
Pacjenci leczeni wcześniej lenalidomidem, n (%)	16 (61,5%)	53 (40%)	89 (45%)	54 (44%)
Pacjenci leczeni wcześniej talidomidem, n (%)	8 (30,8%)	78 (60%)	brak danych	brak danych
Pacjenci, którzy przeszli auto-HSCT, n (%)	brak danych	Pacjenci, którzy przeszli auto-HSCT 1 raz: 40 (30%) Pacjenci, którzy przeszli auto-HSCT 2 razy: 40 (30%)	122 (62%)	Pacjenci, którzy przeszli auto-HSCT: 78 (63%)
Pacjenci, którzy przeszli allo-HSCT, n (%)	brak danych	3 (2%)	brak danych	brak danych
Nawrót/ oporność na leczenie, n (%)	brak danych	Oporność na ostatnią terapię: 68 (52%)	Oporność na bortezomib: 35 (18%) Oporność na lenalidomid: 44 (22%)	Nawrót biochemiczny: 18 (15%) Nawrót objawów: 57 (46%) Oporność na ostatnią terapię: 48 (39%)

Skróty: allo-HSCT – allogeniczna transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation), auto-HSCT – autologiczna transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplant)

* Przedstawiona w tabeli charakterystyka pacjentów pochodzi z publikacji Suzuki 2017

Ograniczenia badań i analizy

Charakterystyka pacjentów włączonych do badań, których wyniki przedstawiono w analizie klinicznej, nie w pełni pokrywa się z charakterystyką populacji docelowej, której dotyczy otrzymane zlecenie. Wg informacji zawartych w zleceniu MZ populację docelową stanowią pacjenci wcześniej leczeni schematem VCD, CTD i Rd, a następnie poddani procedurze wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (auto-HSCT) oraz procedurze allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Poniżej przedstawiono ograniczenia badań, które mogą wpływać na niepewność wnioskowania:

- 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 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.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

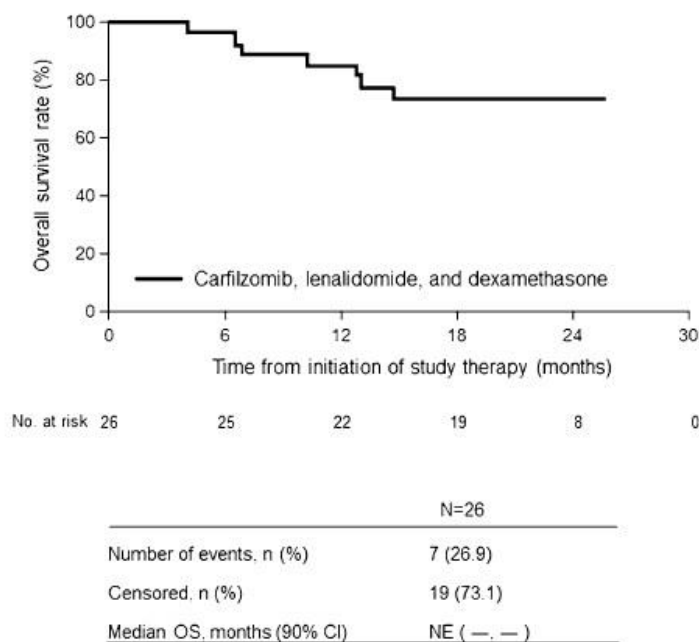
SKUTECZNOŚĆ

Badanie kliniczne fazy I Suzuki 2017

Wyniki z badania Suzuki 2017 dla najdłuższego okresu obserwacji tj. mediana 18,9 miesiące przedstawiono za publikacją Sugiura 2019. Spośród 26 pacjentów 12 (46,2%) ukończyło 18 zaplanowanych cykli leczenia. Mediana podanych cykli wyniosła 14,5±4,9.

Przeżycie całkowite (OS)

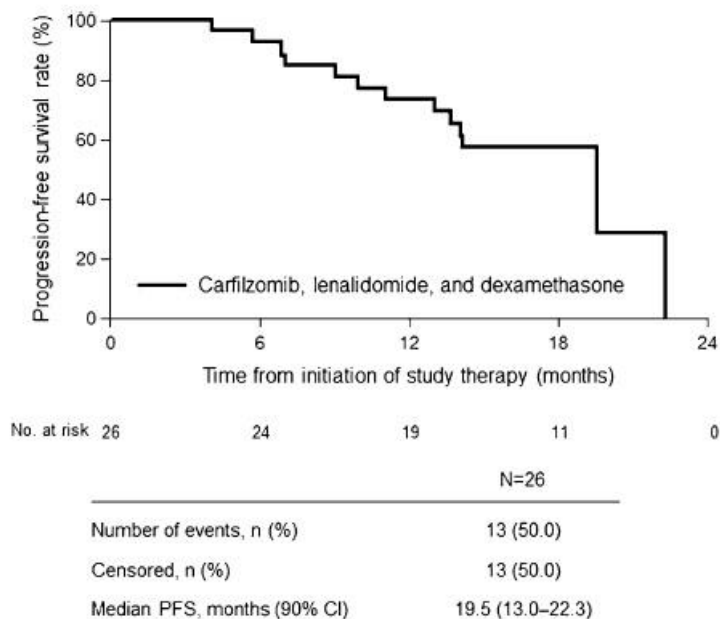
Nie osiągnięto mediany OS w czasie trwania badania. Poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla OS.



Rysunek 1. Wyniki analizy skuteczności w badaniu Suzuki 2017 – przeżycie całkowite (OS) (źródło: Sugiura 2019)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i czas do wystąpienia progresji (TTP)

Mediana PFS wyniosła 19,5 miesiąca (90%CI: 13,0; 22,3). Mediana czasu do wystąpienia progresji również wyniosła 19,5 miesiąca (90% CI: 14,0; 22,3). Poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla PFS.



Rysunek 2. Wyniki analizy skuteczności w badaniu Suzuki 2017 – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (źródło: Sugiura 2019)

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 88,5% pacjentów, a całkowitą odpowiedź lub lepszą odpowiedź uzyskało 30,8%. Korzyść kliniczną z leczenia terapią trójlekową (CBR) uzyskało 96,2% pacjentów. Szczegóły odsetków uzyskanych odpowiedzi zestawiono w poniższej tabeli.

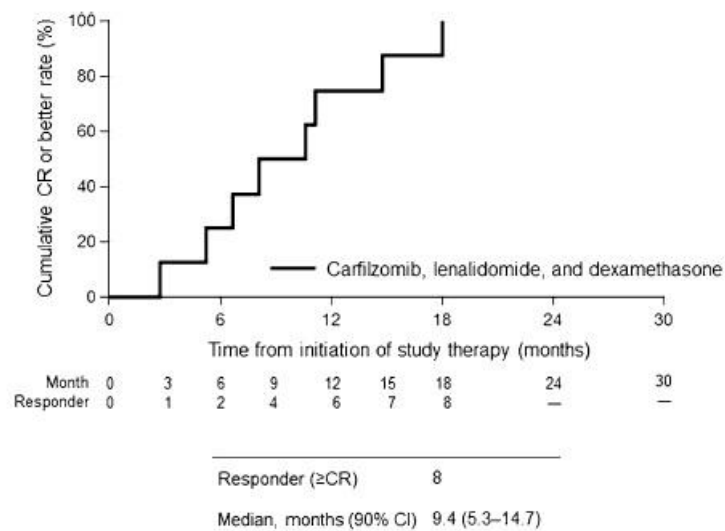
Tabela 6. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Suzuki 2017 – odsetek odpowiedzi na terapię lenalidomidem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem

Punkt końcowy	n (%) N=26
Całkowita odpowiedź (CR) lub lepsza odpowiedź	8 (30,8)
Rygorystyczna CR (ang. stringent CR)	6 (23,1)
CR	2 (7,7)
Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) lub lepsza odpowiedź	12 (46,2)
VGPR	4 (15,4)
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	23 (88,5)
Częściowa odpowiedź (PR)	11 (42,3)
Odsetek korzyści klinicznych (CBR)	25 (96,2)
Minimalna odpowiedź (MR)	2 (7,7)
Stabilizacja choroby (SD)	1 (3,8)
Progresja choroby (PD)	0

Skróty CBR – współczynnik korzyści klinicznych (ang. clinical benefit rate), CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), MR – minimalna odpowiedź (ang. minimal response), ORR – ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate), PD – choroba postępująca (ang. Progressive disease), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response), SD – odpowiedź w postaci stabilnej choroby (ang. stable disease)

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie

Czas do osiągnięcia całkowitej odpowiedzi (CR) lub lepszej odpowiedzi wyniósł 9,4 miesiąca (90%CI: 5,3; 14,7) wśród ośmiu pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź (definiowanych jako CR lub surowe CR, ang. stringent complete response). Czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi przedstawia Rysunek 1. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 20,3 miesiąca (90%CI: 12,7; 20,3).



Rysunek 3. Wyniki analizy skuteczności w badaniu Suzuki 2017 – czas do osiągnięcia całkowitej odpowiedzi lub lepszej (źródło: Sugiura 2019)

Komentarz autorów badania Suzuki 2017

Autorzy badania Suzuki 2017 uznali, że profil skuteczności odnotowany w badaniu jest spójny z profilem wykazany w badaniu ASPIRE. ORR w badaniu Sugiura 2019 był bardzo zbliżony do ORR zaraportowanego w badaniu ASPIRE (odpowiednio: 88,5% vs 87,1%). W japońskim badaniu mniej pacjentów uzyskało bardzo dobrą częściową odpowiedź lub lepszą w porównaniu do badania ASPIRE (odpowiednio: 46,2% vs 69,9%). Mediana PFS w badaniu ASPIRE była dłuższa niż w japońskim badaniu (odpowiednio: 26,3 miesiąca vs 19,5 miesiąca). Zdaniem autorów te różnice mogą wynikać z charakterystyki wejściowej pacjentów m.in. mediany wcześniej zastosowanych linii leczenia (w badaniu ASPIRE 2,0 w japońskim badaniu 4,0), długości okresu obserwacji (badanie ASPIRE mediana 32,3 miesiąca vs 18,9 miesiąca w japońskim badaniu) oraz z różnic w czasie trwania leczenia lenalidomidem i deksametazonem. W japońskim badaniu zastosowanie lenalidomidu i deksametazonu zostało ograniczone do 18 cykli, w badaniu ASPIRE stosowano lenalidomid i deksametazon do momentu wystąpienia progresji. Co więcej profil bezpieczeństwa w badaniu japońskim był również spójny z zaraportowanym profilem bezpieczeństwa w badaniu ASPIRE i nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa.

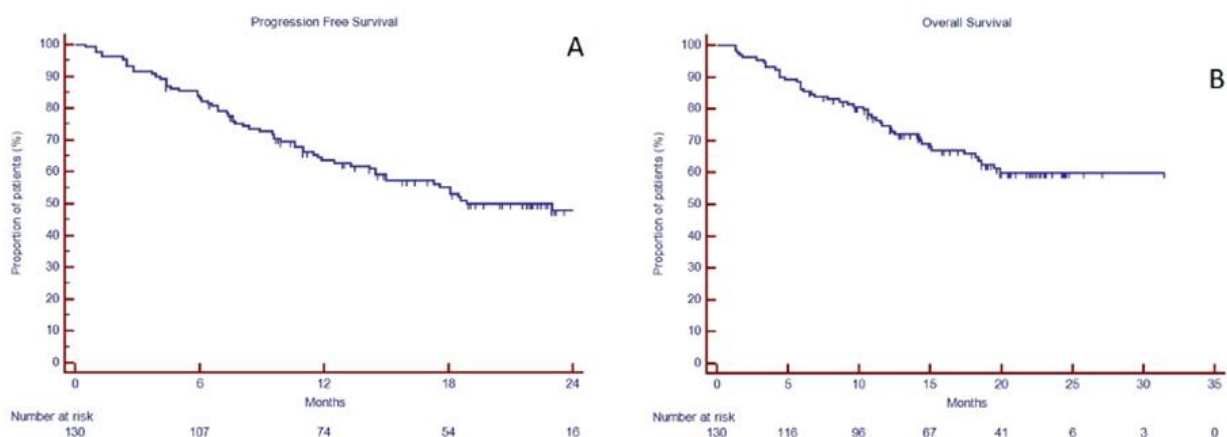
Badania obserwacyjne

Badanie Conticello 2019

Mediana okresu obserwacji w badaniu Conticello 2019 wyniosła 23,9 miesięcy (zakres 1-34). Spośród 130 pacjentów 21 (16,2%) ukończyło 18 zaplanowanych cykli leczenia. Mediana podanych cykli wyniosła 12 (zakres 2-29).

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w powyższym badaniu nie została osiągnięta a mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła 22,9 miesiąca. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS przedstawiono na rysunku poniżej. W badaniu Conticello 2019 wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 61%. Szczegółowe wyniki odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 7.

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. Choć podkreślono również, że pacjenci leczeni wcześniej lenalidomidem otrzymali także więcej wcześniejszych linii leczenia.

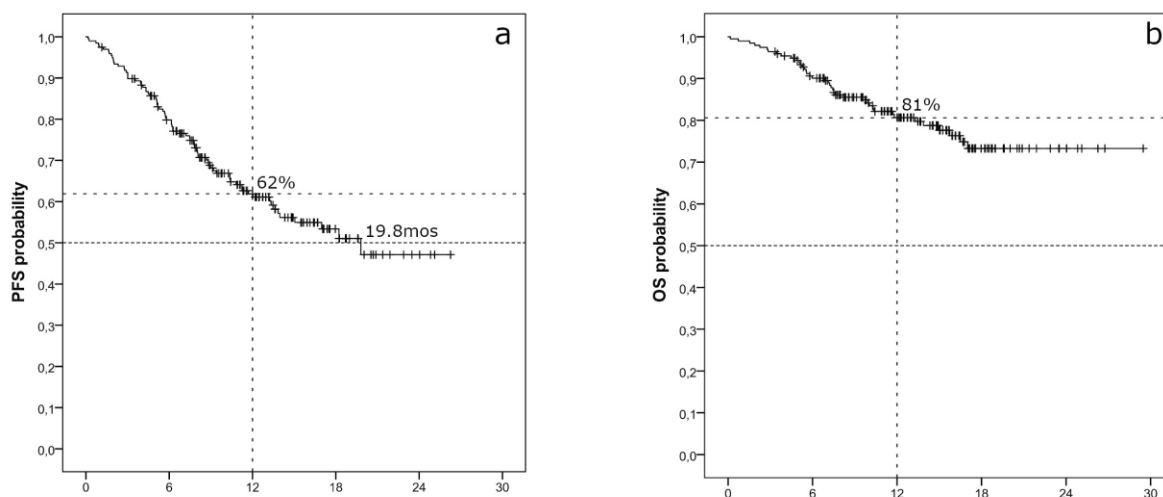


Rysunek 4. Wyniki analizy skuteczności w badaniu Conticello 2019 – przeżycie całkowite (A) i przeżycie bez progresji choroby (B) (źródło: Conticello 2019)

Badanie Rocchi 2020

Mediana okresu obserwacji w badaniu Rocchi 2020 wyniosła 12,5 miesiąca. Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,84 miesiąca (95%CI: 0,92; 2,79). Spośród 197 pacjentów 48% ukończyło 18 zaplanowanych cykli leczenia. Mediana podanych cykli w czasie mediany obserwacji 12,5 miesiąca wyniosła 7 (IQR: 4,0; 12,0).

Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Po roku trwania badania żyło 80,6% pacjentów. Mediana PFS wyniosła 19,8 miesiąca. Wskaźnik ORR w badaniu Rocchi 2020 wyniósł 83%. Na poniższym rysunku przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla PFS (a) oraz krzywą Kaplana-Meiera dla OS (b) dla całej populacji pacjentów włączonych do badania. Szczegółowe wyniki odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 7.



Rysunek 5. Wyniki analizy skuteczności w badaniu Rocchi 2020 – przeżycie całkowite (a) i przeżycie bez progresji choroby (źródło: Rocchi 2020)

Poszerzona analiza OS

Autorzy badania przeprowadzili jednokierunkową analizę podgrup, która wskazała, że wskaźnik rocznego OS w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali ≤ 2 wcześniejsze linie leczenia w porównaniu z pozostałą grupą pacjentów był IS wyższy i wyniósł odpowiednio 88% vs 66% (HR=0,35, 95%CI 0,19; 0,66, p=0,001). Wskaźnik rocznego OS u pacjentów, którzy uzyskali VGPR lub lepszą również był IS wyższy w porównaniu z pozostałą grupą pacjentów i wyniósł odpowiednio 95% vs 68% (HR=0,18, 95%CI: 0,08; 0,41, p<0,001). Analiza rocznego OS w podgrupie pacjentów bez oporności na wcześniejsze leczenie lenalidomidem wykazała IS wyższy wskaźnik OS w porównaniu z pozostałą grupą pacjentów, który wyniósł odpowiednio 84% vs 70% (HR= 0,47; 95%CI 0,25; 0,91, p=0,016). Natomiast analiza rocznego OS w podgrupie pacjentów bez oporności na wcześniejsze leczenie

bortezomibem w porównaniu z pozostałą populacją pacjentów nie wykazała IS różnicy w zakresie wskaźnika OS ($p=0,610$).

Poszerzona analiza PFS

Wskaźnik rocznego PFS w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali ≤ 2 wcześniejsze linie leczenia w porównaniu z pozostałą grupą pacjentów wyniósł odpowiednio 69% vs 48% ($HR=0,42$, 95%CI: 0,27; 0,66, $p<0,001$), a wynik ten osiągnął próg istotności statystycznej. Ponadto wskaźnik PFS w podgrupie pacjentów, którzy uzyskali VGPR lub lepszą w porównaniu do pozostałej części populacji pacjentów był IS wyższy i wyniósł odpowiednio 81% vs 44% ($HR= 0,17$, 95%CI 0,01; 0,30, $p<0,001$). Wskaźnik rocznego PFS u pacjentów bez oporności na wcześniejsze leczenie lednalidomidem lub bortezomibem był IS wyższy w porównaniu do pozostałej populacji pacjentów i wyniósł odpowiednio dla lenalidomidu 68% vs 41% ($HR=0,37$; 95%CI 0,23; 0,96, $p<0,001$) oraz dla bortezomibu 56% vs 48% ($HR=0,58$; 95%CI: 0,34; 0,96, $p=0,036$).

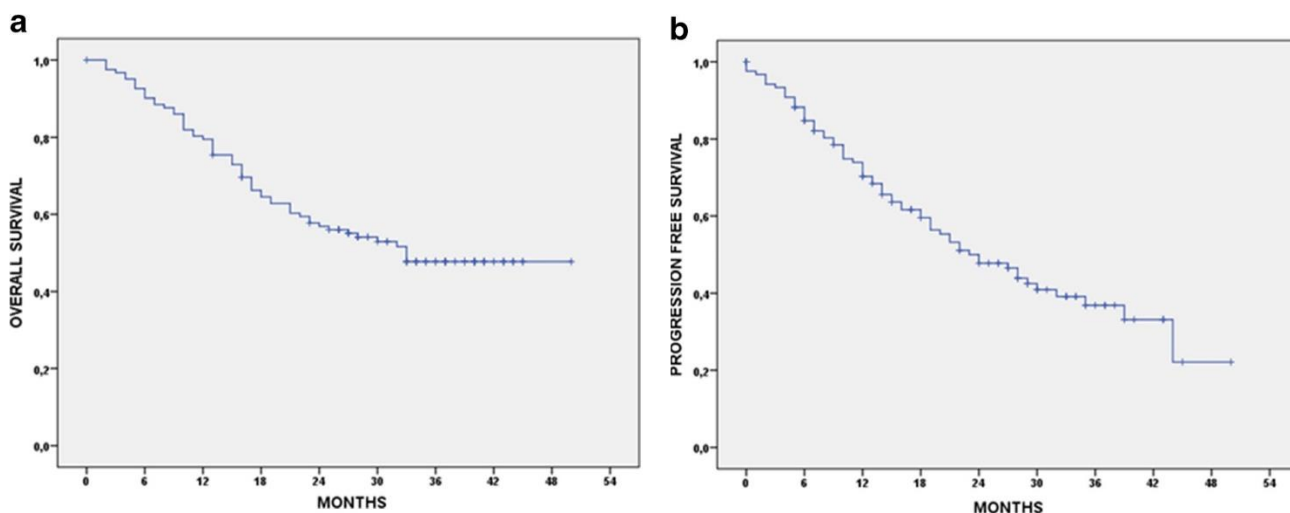
W badaniu wskazano również, że nie odnotowano IS różnic w zakresie PFS i OS pomiędzy populacją pacjentów stosujących lenalidomid w początkowej dawce na poziomie 25 mg, a populacją pacjentów stosujących lenalidomid w niższej dawce niż 25 mg (5 mg – 15 mg).

Badanie Palmieri 2019

Mediana okresu obserwacji w badaniu Palmieri 2020 wyniosła 27 miesięcy. Spośród 123 pacjentów 25 (20%) ukończyło 18 zaplanowanych cykli leczenia. Mediana podanych cykli wyniosła 11 (zakres 1-34).

W badaniu Palmieri 2019 mediana OS wyniosła 33 miesiące, a mediana PFS wyniosła 23 miesiące. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS przedstawiono na rysunku poniżej. W badaniu Palmieri 2020 wskaźnik ORR wyniósł 85%. W analizowanym okresie obserwacji 37 pacjentów (35%) ze 105, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie miało nawrót choroby, natomiast u 45/123 (37%) raportowano trwającą remisję. Szczegółowe wyniki odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabela 7.

Autorzy badania przeprowadzili również poszerzoną analizę PFS pod kątem liczby wcześniejszych linii leczenia, wcześniejszego zastosowania lenalidomidu, wieku pacjentów (pacjenci w wieku 65 lat i poniżej oraz pacjenci powyżej 65 r.ż.) oraz statusu choroby przed rozpoczęciem leczenia KRd (choroba nawrotowa, oporna na uprzednio zastosowane leczenie). IS różnicę odnotowano jedynie dla porównania wieku pacjentów ($p=0,018$) na korzyść młodszych pacjentów.



Rysunek 6. Wyniki analizy skuteczności w badaniu Palmieri 2020 – przeżycie całkowite (a) i przeżycie bez progresji choroby (źródło: Palmieri 2020)

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności z badań obserwacyjnych

Parametr	Conticello 2019 N=130	Rocchi 2020 N=197	Palmieri 2019 N=123
OS	mediana nie osiągnięta	mediana nie osiągnięta 1-roczny OS: 80,6%	Mediana 33 miesiące
PFS	mediana 22,9 mies.	mediana 19,8 mies.	Mediana 23 miesiące
ORR	79 (61%)	164 (83%)	105 (85%)

Parametr	Conticello 2019 N=130	Rocchi 2020 N=197	Palmieri 2019 N=123
CR	24 (18%)	41 (21%)	30 (24%)
VGPR	25 (19%)	58 (29%)	50 (41%)
PR	30 (23%)	65 (33%)	25 (20%)
CBR	101 (77%)	-	-
MR	18 (14%)	25 (13%)*	-
SD	9 (7%)		4 (3%)
PD	24 (19)	8 (4%)	-

Skróty: CBR - współczynnik korzyści klinicznych (ang. clinical benefit rate, CBR), CR –całkowita odpowiedź/remisja (ang. complete response/remission), MR – minimalna odpowiedź (ang. minimal response), ORR - ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate, ORR), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), PR – częściowa odpowiedź/remisja (ang. partial response/remission), SD – stabilna postać choroby (ang. stable disease), VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź/remisja (ang. very good partial response)

* Raportowano łącznie minimalną odpowiedź (MR) oraz stabilną postać choroby (SD)

BEZPIECZEŃSTWO

Badanie Suzuki 2017

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 w czasie 30 dni po zażyciu ostatniej dawki. Jeden z nich zmarł z powodu sepsy w 387 dobie, a drugi z powodu zachyłstowego zapalenia płuc w 123 dobie. Zgodnie z opinią autorów badania nie można wykluczyć związku przyczynowego pomiędzy wystąpieniem sepsy a podaniem leku.

Wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 84,6% pacjentów doświadczyło zdarzenia niepożądanego co najmniej stopnia 3. Do najczęściej występujących (u co najmniej 20% pacjentów) zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia należały m.in. zmniejszenie liczby limfocytów (57,7% pacjentów), spadek liczby płytek krwi (57,7%, zmniejszenie liczby neutrofilii (46,2%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (42,3%), zmniejszenie liczby białych krwinek (42,3%), hiperglikemia (42,3%) i hipofosfatemia (42,3%). Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Suzuki 2017– zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 15% pacjentów

Zdarzenie niepożądane (AE)	AEs dowolnego stopnia N=26 n (%)	AEs stopnia ≥3 N=26 n (%)
Zdarzenie niepożądane ogółem	26 (100)	22 (84,6)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	6 (23,1)	5 (19,2)
Anemia	5 (19,2)	4 (15,4)
Zaburzenia widzenia	7 (26,9)	1 (3,8)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	17 (65,4)	0
Zaparcia	8 (30,8)	0
Biegunki	6 (23,1)	0
Zakażenia i infestacje	20 (76,9)	4 (15,4)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	11 (42,3)	0
Zakażenia górnych dróg oddechowych	5 (19,2)	1 (3,8)
Badania biochemiczne	25 (96,2)	17 (65,4)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	8 (30,8)	3 (11,5)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	5 (19,2)	2 (7,7)
Spadek hemoglobiny	4 (15,4)	1 (3,8)

Zdarzenie niepożądane (AE)	AEs dowolnego stopnia N=26 n (%)	AEs stopnia ≥ 3 N=26 n (%)
Spadek poziomu limfocytów	15 (57,7)	12 (46,2)
Spadek poziomu neutrofilii	12 (46,2)	9 (34,9)
Spadek poziomu płytek krwi	15 (57,7)	11 (42,3)
Spadek poziomu białych krwinek	11 (42,3)	5 (19,2)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	22 (84,6)	13 (50,0)
Hiperglikemia	11 (42,3)	3 (11,5)
Hipokalemia	5 (19,2)	2 (7,7)
Hipofosfatemia	11 (42,3)	7 (26,9)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	11 (42,3)	1 (3,8)
Skurcze mięśni	7 (26,9)	0
Zaburzenia układu nerwowego	10 (38,5)	0
Neuropatia obwodowa	6 (23,1)	0
Zaburzenia psychiczne	5 (19,2)	1 (3,8)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	14 (53,8)	2 (7,7)
Zapalenie górnych dróg oddechowych	6 (23,1)	1 (3,8)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	14 (53,8)	2 (7,7)
Wysypka	10 (38,5)	1 (3,8)
Zaburzenia naczyniowe	7 (26,9)	2 (7,7)
Nadciśnienie	5 (19,2)	2 (7,7)

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane

Badania obserwacyjne

Badanie Conticello 2019

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 zdarzenia niepożądane. Pięć osób (4%) przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.

Najczęstszymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były: anemia, neutropenia i trombocytopenia, a niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były: zapalenie płuc i zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym nadciśnienie tętnicze u 8 (6%) osób, niewydolność serca u 2 (2%) osób i trzepotanie przedsionków u 1 osoby.

Badanie Rocchi 2020

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (AEs) w badaniu były zdarzenia hematologiczne stopnia 1 i 2 takie jak: anemia (59%), trombocytopenia (45%) i neutropenia (29%). Neutropenia i trombocytopenia stopnia ≥ 3 wystąpiła u odpowiednio 41 pacjentów (21%) i 36 pacjentów (18%). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi niehematologicznymi dowolnego stopnia były: zdarzenia zakrzepowe, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, podwyższone wyniki badań funkcji wątroby, zakażenia czy wysypka. Najczęściej występującymi zdarzeniami niehematologicznymi stopnia ≥ 3 były infekcje (11%) i nadciśnienie tętnicze (6%). Pozostałe ww. niehematologiczne AEs występowały w stopniu niższym niż 3.

U 76 pacjentów (39%) konieczne było zmniejszenie dawki jednego lub większej ilości leków z powodu ciężkich AEs. U 71 pacjentów (36%) konieczne było zmniejszenie dawki lenalidomidu, a u 13 pacjentów (7%) niezbędne było zmniejszenia dawki karfilizomibu. Tylko u 8 pacjentów (4%) konieczne było zmniejszenie dawki obydwu leków. Dwudziestu czterech (12%) pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia AEs, głównie z powodu infekcji, a u jednego pacjenta z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego.

Badanie Palmieri 2020

Najczęstszymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi były neutropenia stopnia ≥ 2 , która wystąpiła u 29 (24%) pacjentów, anemia stopnia ≥ 2 , która wystąpiła u 22 (18%) pacjentów oraz trombocytopenia stopnia ≥ 3 ,

która wystąpiła u 16 (13%) pacjentów. Główne niehematologiczne zdarzenia niepożądane, czyli nadciśnienie tętnicze stopnia ≥ 2 zareportowano co najmniej raz u 43 pacjentów (35%), ale u żadnego z pacjentów nie doprowadziło to do zakończenia terapii. FUIO (utrzymująca się gorączka bez znanej przyczyny) lub infekcja wystąpiły co najmniej raz u 36 (29%) pacjentów. Zakrzepica wystąpiła u 15 (12%) pacjentów. U 50 pacjentów (41%) konieczne było opóźnienie podania kolejnej dawki leku z powodu AEs, a redukcja dawki była konieczna u 57 pacjentów. Dziewiętnaście (15%) pacjentów przerwało leczenie z powodu toksyczności. Szczegóły analizy bezpieczeństwa z badania Palmieri 2020 zestawiono w Tabeli 4.

Tabela 9. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badań obserwacyjnych

Parametr	Conticello 2019 N=130		Rocchi 2020 N=197		Palmieri 2019 N=123	
	AEs dowolnego stopnia	AEs stopnia ≥ 3	AEs dowolnego stopnia	AEs stopnia ≥ 3	AEs dowolnego stopnia	AEs stopnia ≥ 3
Zdarzenia hematologiczne ogółem, n (%)	bd	46 (35)	bd	bd	bd	bd
Anemia, n (%)	46 (35)	15 (12)	131 (66)	14 (7)	bd	22 (18)*
Neutropenia, n (%)	32 (25)	19 (15)	98 (50)	41 (21)	bd	29 (24)*
Trombocytopenia, n (%)	39 (30)	19 (15)	124 (63)	36 (18)	bd	16 (13)
Zdarzenia niehematologiczne ogółem, n (%)	bd	48 (36)	bd	bd	bd	bd
Zdarzenia zakrzepowe, n (%)	bd	bd	22 (11)	7 (4)	bd	bd
Zakrzepica, n (%)	bd	bd	bd	bd	15(12)	bd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, n (%)	40 (31)	4 (3)	33 (17)	3 (1)	bd	bd
Infekcje, n (%)	bd	bd	72 (36)	21 (11)	36 (295)**	bd
Zapalenie płuc, n (%)	37 (28)	11 (8)	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia sercowo-naczyniowe, n (%)	25 (19)	11 (8)	bd	bd	bd	bd
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	bd	8 (6)	31 (16)	12 (6)	bd	43 (35)*
Arytmia, n (%)	bd	bd	12 (6)	1 (0,5)	bd	bd
Niewydolność serca, n (%)	bd	2 (2)	7 (3)	2 (1)	bd	3 (2)*
Zaburzenia neurologiczne, n (%)	20 (15)	6 (5)	bd	bd	bd	bd
Zmęczenie, n (%)	15 (12)	2 (2)	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia naczyniowe n (%)	9 (7)	6 (5)	bd	bd	bd	bd
Cukrzyca n (%)	2 (1)	1 (1)	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia skórne, n (%)	8 (6)	1 (1)	bd	bd	bd	bd
Wysypka, n (%)	bd	bd	19 (10)	5 (3)	bd	bd
Zaburzenia oddechowe, n (%)	4 (3)	3 (2)	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia okulistyczne, n (%)	3 (2)	0 (0)	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, n (%)	7 (5)	0 (0)	bd	bd	bd	bd

Parametr	Conticello 2019 N=130		Rocchi 2020 N=197		Palmieri 2019 N=123	
	AEs dowolnego stopnia	AEs stopnia ≥ 3	AEs dowolnego stopnia	AEs stopnia ≥ 3	AEs dowolnego stopnia	AEs stopnia ≥ 3
Zaburzenia wątroby, n (%)	4 (3)	2 (2)	bd	bd	bd	bd
Podwyższone wyniki badań funkcji wątroby, n (%)	bd	bd	26 (13)	5 (2)	bd	bd
Zaburzenia nerek, n (%)	2 (1)	1 (1)	bd	bd	bd	bd
Zespół rozpadu guza, n (%)	bd	bd	bd	bd	1 (1%)	bd
Inne niehematologiczne zdarzenia niepożądane, n (%)	bd	bd	bd	bd	bd	26 (21%)

* stopnia ≥ 2

** raportowano łącznie FUO i infekcje

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Revlimid 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).

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

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

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ocena korzyści do ryzyka dla leku Revlimid

Zgodnie z informacjami podanymi przez EMA, Revlimid oceniano m. in. w dwóch badaniach głównych z udziałem 704 pacjentów, u których szpiczak mnogi był uprzednio leczony. W obu badaniach Revlimid porównywano z placebo, przy czym obie substancje były podawane w skojarzeniu z deksametazonem. Wyniki obu badań łącznie pokazują, że mediana czasu do progresji u pacjentów przyjmujących lenalidomid + deksametazon wyniosła 60,1 tygodnia w porównaniu do 20,1 tygodnia w grupie przyjmujących placebo + deksametazon. Mediana czasu przeżycia bez progresji wyniosła 48,1 tygodnia u pacjentów leczonych lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu do 20,0 tygodni u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon. W obu badaniach istotnie większa pozostawała również częstość odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej(i odpowiedzi ogółem, w ramieniu lenalidomidu i deksametazonu w porównaniu do ramienia placebo + deksametazon.

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon). Ponadto skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon).

Lenalidomid może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dzieci, dlatego leku Revlimid nie wolno stosować u kobiet w ciąży. Leku nie wolno też stosować u kobiet, które mogą zająć w ciążę, chyba że podejmą one wszelkie niezbędne działania mające na celu zapobiegnięcie zajściu w ciążę przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia lub wkrótce po jego zakończeniu [ChPL Revlimid].

Ocena korzyści do ryzyka dla terapii trójlekowej: karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wnioskowana terapia obejmuje schemat trójlekowy lenalidomid + karfilzomib + deksametazon. Informacje na temat stosunku korzyści do ryzyka stosowania lenalidomidu w ramach powyższego schematu odnaleziono wśród informacji opublikowanych przez EMA dla leku Kyprolis (karfilzomib).

Badanie ASPIRE dostarczyło przekonujących dowodów odnośnie skuteczności klinicznej karfilzomibu podawanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, którym było przeżycie wolne od progresji (PFS), w porównaniu z lenalidomidem podawanym z deksametazonem (Rd) u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Ryzyko progresji lub zgonu było niższe o 31% w grupie otrzymujących terapię trójlekową (HR=0,69; 95% CI: 0,57, 0,83; p<0,0001), a mediana PFS wyniosła 26,3 miesiąca w grupie leczonych schematem KRd oraz 17,6 miesiąca w grupie leczonych schematem Rd. Przeprowadzone analizy wrażliwości potwierdziły wiarygodność wyników w zakresie PFS.

Dla głównego drugorzędowego punktu końcowego, przeżycia całkowitego (OS), wstępna analiza nie wskazała na IS przewagę ocenianej interwencji, pomimo że zaobserwowano wyraźny trend na korzyść schematu KRd (HR=0,79; 95% CI: 0,63; 0,99; log-rank p=0,0182), a do daty odcięcia dla wstępnej analizy danych więcej zgonów odnotowano w grupie kontrolnej (143 (36,1%) vs 162 (40,9%)).

Zastosowanie schematu KRd dostarczało korzyści w zakresie:

- odpowiedzi na leczenie (ORR): KRd 87,1% vs Rd 66,7%; p<0,0001,
- długości odpowiedzi: KRd 28,6 mies. vs Rd 21,2 mies.,
- jakości życia,
- rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (ang. stringent complete response): KRd 14% vs Rd 3%
- odpowiedzi całkowitej (CR): KRd 18% vs Rd 5%
- bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (VGPR): KRd 38% vs Rd 31%.

Niepewności związane ze skutecznością schematu KRd dotyczyły pewnych podgrup pacjentów (pełna oporność na bortezomib i/lub lenalidomid), długości leczenia oraz wpływu terapii na OS (pomimo wyraźnego trendu na korzyść schematu KRd dane były niedojrzałe). Ocena w dłuższym okresie czasu doprecyzuje korzyść w zakresie OS.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (pojawiającymi się u > 20% badanych) były: anemia, zmęczenie, biegunka, trombocytopenia, nudności, gorączka, duszność, zakażenie dróg oddechowych, kaszel i obrzęki obwodowe. Do ciężkich działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia schematem KRd należały: kardiotoksyczność, duszność, ostra niewydolność nerek, zespół rozpadu guza, reakcje na wlew, trombocytopenia, hepatotoksyczność, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii i trombocytopeniczna płamica zakrzepowa/ zespół hemolityczno-mocznicowy. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii dotyczyły 26% badanych w ramieniu KRd oraz 25,2% badanych w ramieniu Rd. Zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia lub pominięcia > 1 dawki któregośkolwiek z leków w badaniu dotyczyły 78,6% pacjentów w ramieniu KRd oraz 63% pacjentów w ramieniu Rd.

Niepewności związane z niekorzystnymi skutkami schematu KRd dotyczą częstszych niż w grupie kontrolnej zdarzeń sercowych. Ich mechanizm jest niejasny, jednak najprawdopodobniej jest powiązany ze schematem dawkowania karfilzomibu. Ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowych w badaniu było prawdopodobnie niższe niż w populacji docelowej (starsi pacjenci). Leczenie tych pacjentów powinno opierać się na wszechstronnej ocenie medycznej, a następnie ustaleniu akceptowalnego stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do każdego pacjenta. Istnieje duża niezaspokojona potrzeba u pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim, którzy mogą odnieść korzyści ze stosowania karfilzomibu, a zoptymalizowany schemat opieki kardiologicznej przed leczeniem i w trakcie leczenia może złagodzić występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z niewydolnością serca.

W ocenie EMA zysk PFS (8,7 miesiąca w porównaniu ze schematem Rd) u pacjentów leczonych schematem KRd jest klinicznie istotny. Żadne inne leczenie szpiczaka mnogiego nie pozwoliło uzyskać takiego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w proponowanej linii leczenia. Schemat KRd wykazał również wyraźny trend w uzyskaniu korzyści związanych z przeżyciem całkowitym, pomimo że dane nie były dojrzałe.

Biorąc pod uwagę toksyczność schematu KRd, u pacjentów stosujących ten schemat częściej pojawiały się zdarzenia niepożądane, w tym zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (83,7% vs 81,2%), w porównaniu z pacjentami leczonymi schematem Rd. Jednakże w świetle danych dotyczących dyskontynuacji terapii (26% vs 25,2%) oba schematy wydają się być porównywalne. Wydaje się, że toksyczność terapii schematem KRd jest możliwa do opanowania, co pokazuje odsetek pacjentów leczonych w 18. cyklu (61% pacjentów stosujących KRd vs 42,2% pacjentów stosujących Rd).

Podsumowując, opóźnienie progresji u pacjentów leczonych schematem KRd jest istotne klinicznie i wydaje się dawać przewagę w stosunku do alternatywnego postępowania w nawrotowym szpiczaku mnogim. Wedle aktualnej wiedzy schemat KRd daje akceptowalny profil bezpieczeństwa, a jego toksyczność jest możliwa do opanowania. W tym świetle stosunek korzyści do ryzyka jest uznany przez EMA za pozytywny.

Źródło: Assessment report Kyprolis nr MA/670306/2015 z dnia 24 września 2015 r.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 18.11.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO), <https://pto.med.pl/>;
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz), <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/zalecenia>
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>.

W ramach niniejszego raportu opisano 3 odnalezione dokumenty dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego (plazmocytoowego): wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej, 2019, amerykańskie NCCN 2020 oraz europejskie ESMO 2017. Z uwagi na zastosowane wcześniejsze leczenie oraz tryb zlecenia (RDTL) opis wytycznych ograniczono do choroby odpornej na leczenie lub nawrotowej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
Wytyczne polskie													
<p>PGSz 2018/2019 <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych. Poniżej opisano zalecenia odnoszące się do leczenia pacjentów ze szpiczakiem nawrotowym:</p> <p><i>osobu leczenia nawrotu powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie i jego oś, czasu utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan biologiczny wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta;</i></p> <p><i>pierwszego jak i kolejnych nawrotów powinno opierać się na bortezomibie, lenalidomidzie lub pomalidomidzie, ch lekach nowej generacji dostępnych w badaniach klinicznych;</i></p> <p><i>nia nawrotu należy wybrać lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady ię wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatyk, o ile nie ma przeciwwskazań;</i></p> <p><i>enie chemioterapii wysokodawkowej z autoHSCT należy rozważyć, jeżeli po pierwszej transplantacji odpowiedź wała się > 18-24 mies.</i></p> <p><i>Pacjenci z nawrotem o przebiegu indolentnym mogą być początkowo leczeni schematami 2-lekowymi z bortezomibem czy lenalidomidem. Pacjenci z agresywnym i wczesnym (< 6 mies. od zakończenia leczenia) nawrotem wymagają zwykle leczenia 3- i 4-lekowego z użyciem nowych leków.</i></p> <p><i>Zastosowanie, zarówno w pierwszym jak i kolejnych nawrotach, leczenia opartego na lekach nowej generacji (talidomid, bortezomib, lenalidomid oraz pomalidomid) znosi negatywne rokowniczo znaczenie wczesnego nawrotu choroby pod warunkiem użycia alternatywnego leku nowej generacji w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym. Wysoce skuteczne jest zwłaszcza skojarzenie inhibitora proteasomu z lekiem immunomodulującym i deksametazonem.</i></p> <p><i>Innym dostępnym lekiem w tym wskazaniu jest także bendamustyna, wskazana zarówno w leczeniu chorych, u których nie można zastosować talidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu z powodu polineuropatii, ale także w schematach dla opornych/nawrotowych postaci z talidomidem lub bortezomibem.</i></p> <p><i>U chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka lub potwierdzoną klinicznie opornością na leczenie (np. nieskuteczność wcześniejszego leczenia z autoHSCT), którzy są w dobrym stanie biologicznym, należy rozważyć przeszczep allogeniczny.</i></p> <p>Pozostałe najnowsze leki mogą być stosowane zarówno u chorych opornych jak i nawrotowych. Możliwe schemata leczenia przedstawiono poniżej.</p> <table border="0" data-bbox="383 1769 1053 2004"> <tr> <td>RD</td> <td>lenalidomid + deksametazon</td> </tr> <tr> <td>PomDex</td> <td>pomalidomid + deksametazon</td> </tr> <tr> <td>VD</td> <td>bortezom b + deksametazon</td> </tr> <tr> <td>RVD</td> <td>lenalidomid + bortezomib + deksametazon</td> </tr> <tr> <td>BBD</td> <td>bendamustyna + bortezomib + deksametazon</td> </tr> <tr> <td>BTP</td> <td>bendamustyna + talidomid + prednizon</td> </tr> </table>	RD	lenalidomid + deksametazon	PomDex	pomalidomid + deksametazon	VD	bortezom b + deksametazon	RVD	lenalidomid + bortezomib + deksametazon	BBD	bendamustyna + bortezomib + deksametazon	BTP	bendamustyna + talidomid + prednizon
RD	lenalidomid + deksametazon												
PomDex	pomalidomid + deksametazon												
VD	bortezom b + deksametazon												
RVD	lenalidomid + bortezomib + deksametazon												
BBD	bendamustyna + bortezomib + deksametazon												
BTP	bendamustyna + talidomid + prednizon												

	<p>BTD bendamustyna + talidomid + deksametazon</p> <p>Elo-RD lenalidomid + deksametazon + elotuzumab</p> <p>PanoVD bortezom b + deksametazon + panobinostat</p> <p>KRD karfilzomib + lenalidomid + deksametazon</p> <p>EDAP etopozyd + cisplatyna + deksametazon + Ara-C + G-CSF</p> <p>DT-PACE talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd</p> <p>DT-CE talidomid + deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd</p> <p>Ixa-RD lenalidomid + deksametazon + iksazomib</p> <p>Daratumumab daratumumab</p> <p>Puls steroidowy wg Aleksaniana deksametazon</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie dotyczy</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
Wytuczne zagraniczne	
<p>NCCN v3 2021 (amerykańskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytuczne dotyczą leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Poniżej opisano zalecenia dla pacjentów po allo-SCT. Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej.</p> <p>W przypadku pacjentów z progresją choroby po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych w wytucznych zalecane jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zastosowanie jednej z terapii rekomendowanych we wcześniej leczonym szpiczaku mnogim, • Udział w badaniu klinicznym, • Wlew limfocytów dawcy. <p>Rekomendowane schematy dla pacjentów z wcześniej leczoną chorobą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Preferowane schematy:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bortezomib / lenalidomid / deksametazon ○ Karfilzomib / lenalidomid / deksametazon (kategoria 1)^A ○ Daratumumab / bortezomid / deksametazon (kategoria 1) ○ Daratumumab / karfilzomib / deksametazon (kategoria 1) ○ Daratumumab / lenalidomid / deksametazon (kategoria 1) ○ Isatuksymab-irfc / pomalidomid^C / deksametazon (kategoria 1)^B ○ Iksazomib / lenalidomid / deksametazon (kategoria 1)^A ○ Iksazomib / pomalidomid^C / deksametazon ○ Bortezomib / pomalidomid^C / deksametazon (kategoria 1) <p>^A Badania kliniczne z tymi schematami obejmowały głównie pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lenalidomidem lub ze szpiczakiem mnogim wrażliwym na lenalidomid.</p> <p>^B Wskazane dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze terapie, włączając lenalidomid i inhibitor proteasomu.</p> <p>^C Wskazane dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze terapie, włączając leki immunomodulujące i inhibitor proteasomu i u których wystąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii lub w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii</p> <p><u>Kategoria zaleceń:</u></p> <p>1 <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</i></p> <p>2A <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>ESMO 2017 (europejskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytuczne dotyczą diagnostyki i leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Poniżej opisano wytuczne odnoszące się do leczenia pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym.</p> <p>Wybór terapii zależy od kilku czynników takich jak: wiek, 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).</p> <p>Głównymi, zalecanymi schematami terapeutycznymi w nawrotowej/opornej chorobie są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym [II, A]; • Bortezomib + deksametazon + panobinostat – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej dwoma schematami terapeutycznymi zawierającymi bortezom i lek immunomodulujący [II, C]; • Karfilzomib + deksametazon – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym [II, A];

	<ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomid + deksametazon + elotuzumab – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym [II, B]; • Daratumumab + deksametazon + lenalidomid/bortezomib – u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem proteasomów i lekiem immunomodulującym, i u których stan zdrowia się pogorszył po leczeniu z ich wykorzystaniem [II, A]; • Iksazom b + lenalidomid + deksametazon – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym [II, A]; • Pomalidomid + deksametazon – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej dwoma schematami terapeutycznymi zawierającymi zarówno bortezom b, jak i lenalidomid, i u których doszło do progresji po leczeniu z ich wykorzystaniem [II, A]. <p>U młodszych pacjentów można rozważyć wykonanie drugiego Auto-SCT, pod warunkiem, że pacjent dobrze zareagował na poprzednie Auto-SCT i długość PFS była powyżej 24 miesięcy. W przypadku nawrotów, allo-SCT należy przeprowadzać wyłącznie w kontekście badania klinicznego. W miarę możliwości pacjentom należy zaproponować udział w badaniach klinicznych.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>III Badania kohortowe prospektywne</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p><i>B Silne lub umiarkowane dowody naukowe potwierdzające skuteczność terapii, lecz z ograniczoną korzyścią zdrowotną, terapia generalnie zalecana</i></p> <p><i>C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), rekomendacja opcjonalna</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
--	--

Skróty: MM – szpiczak mnogi (plazmocytowy), auto-HSCT - autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplant), ESMO – European Society for Medical Oncology; HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio), NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival); PGSz – Polska Grupa Szpiczakowa; Rd – schemat lenalidomide, deksametazon, ORR – odsetek odpowiedzi całkowitych, Ara-C – Arabinozyd cytozynny, G-CSF - czynnik wzrostu kolonii granulocytowych.

Opis odnalezionych wytycznych

Wszystkie opisywane wytyczne rekomendują stosowanie schematów wielolekowych u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. 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, jest zalecany przez NCCN z najwyższą kategorią rekomendacji jako jedna z preferowanych opcji leczenia pacjentów z wcześniej leczonym szpiczakiem plazmocytowym. Jako uzasadnienie przytaczane są wyniki randomizowanego badania ASPIRE, gdzie oceniano skuteczność tego schematu w porównaniu do schematu dwulekowego lenalidomidu i deksametazonu.

Europejscy eksperci ESMO zalecają schemat lenalidomidu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (siła rekomendacji IIA) u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym. Należy zwrócić uwagę że rekomendacje ESMO pochodzą z 2017 roku i są najstarszymi z opisywanych dokumentów. Schemat LEN+KAR+DEX jest zalecany również przez polskie wytyczne PGSz 2019 jako opcja w leczeniu pacjentów z nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym.

W opisanych wytycznych w opornym/nawrotowym szpiczaku mnogim rekomendowane są również inne schematy wielolekowe, w tym m.in.:

- bortezomib + lenalidomid + deksametazon,
- daratumumab + bortezomib + deksametazon,
- daratumumab + karfilzomib + deksametazon,
- daratumumab + lenalidomid + deksametazon,

- isatuksymab-irfc + pomalidomid + deksametazon,
- iksazomib + lenalidomid + deksametazon,
- iksazomib + pomalidomid + deksametazon,
- bortezomib + pomalidomid + deksametazon,
- lenalidomid + deksametazon,
- bendamustyna + bortezomib + deksametazon
- bendamustyna + talidomid + prednizon,
- bendamustyna + talidomid + deksametazon,
- bortezomib + deksametazon + panobinostat,
- lenalidomid + deksametazon + elotuzumab,
- talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd,
- talidomid + deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd.

Autorzy wytycznych ESMO wskazują, że wybór terapii zależy 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).

Aktualnie refundowane leki w szpiczaku plazmocytowym

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r., obecnie w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD-10 są finansowane ze środków publicznych w Polsce:

- w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового (ICD10 C90.0)”:
 - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (u pacjentów po min. 2 liniach leczenia lub u pacjentów po min. jednej linii, ale po której wystąpiła polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib lub u pacjentów u których nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib),
 - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (u pacjentów po min. 2 liniach leczenia, obejmujących zarówno lenalidomid i bortezomib i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby),
 - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (u pacjentów po 1 linii leczenia, obejmującej bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku lub u pacjentów u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid),
 - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (u pacjentów po 1, 2 lub 3 liniach leczenia, jeśli w którymkolwiek z protokołów zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid, pomalidomid); u których nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib, lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia; i jeśli pacjenci kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych);
- w ramach refundacji aptecznej: deksametazon;
- w ramach chemioterapii: bendamustyna, bleomycyna, bortezomib, 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”.

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

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Autorzy odnalezionych wytycznych klinicznych wskazali, iż u pacjentów z nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, wybór kolejnych linii leczenia zależy od wielu czynników, m.in.: rodzaju, skuteczności i tolerancji poprzedniego leczenia, liczby wcześniejszych linii leczenia, odstępu czasu od poprzedniego leczenia czy rodzaju nawrotu. Tym samym wytyczne wskazują na indywidualne podejście do wyboru terapii, szczególnie u mocno przeleczonych pacjentów. Z tego względu w ramach niniejszego raportu odstąpiono od wskazywania komparatora dla terapii trójlekowej lenalidomid + karfilzomib + deksametazon.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono koszt dla NFZ stosowania leku Revlimid (lenalidomid). Zgodnie ze zleceniem MZ terapia lekiem Revlimid będzie wymagała zastosowania 3 opakowań po 21 kapsułek o gramaturze 25 mg. Koszt netto jednego opakowania leku Revlimid wg zlecenia MZ wynosi ██████████ zł, a koszt netto 3-miesięcznej terapii lekiem Revlimid wyniesie ██████████ zł. W zleceniu MZ podano wartość netto terapii, czyli koszt z uwzględnieniem marży hurtowej, na podstawie którego analitycy Agencji oszacowali cenę brutto za opakowanie jednostkowe oraz koszt brutto terapii.

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 plazmocytozowego (ICD10 C90.0)” oszacowano również koszt 3-miesięcznej terapii na podstawie ceny z aktualnego Obwieszczenia MZ (z dnia 21. października 2020 r.). Dodatkowo w poniższej tabeli zestawiono również cenę brutto opakowania leku Revlimid 25 mg x 21 kaps. z komunikatów DGL za marzec 2019 r.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Revlimid jednego pacjenta w oparciu o cenę ze zlecenia MZ jest ██████████ niż oszacowany koszt na podstawie Obwieszczenia MZ oraz nieznacznie ██████████ niż koszt oszacowany 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.

Tabela 11. Porównanie kosztu stosowania ocenianej interwencji na podstawie różnych źródeł

Kategoria kosztów	Zlecenie MZ (brutto PLN*)	Obwieszczenie MZ (brutto PLN*)	Komunikat DGL za marzec 2019 r. (brutto PLN*)
Koszt 1 opakowanie leku Revlimid (21 kapsułek a 25 mg)	██████████	17 393,00	15 449,69
Koszt 3-miesięcznej terapii^ (3 opakowań leku)	██████████	52 179,00	46 349,07

^ 3-miesięczna terapia lekiem Revlimid zgodnie z informacjami ze zlecenia MZ wyniesie łącznie 84 dni (3 cykle po 28 dni)

* koszt opakowania zgodny ze zleceniem MZ zawiera jedynie marżę hurtową (5%), podane ceny brutto zawierają również podatek VAT (8%)

Zlecenie MZ zakłada 3-miesięczną terapię skojarzoną lenalidomidem, karfilzomibem i deksametazonem (LEN+KAR+DEX). Dawkowanie lenalidomidu przedstawione w zleceniu MZ jest zgodne z zalecanym w ramach terapii LEN+KAR+DEX w ChPL leku Kyprolis (karfilzomibu). Na ChPL Kyprolis oszacowano, że podczas I cyklu terapii będzie potrzebne podanie 148 mg/m² p.c. karfilzomibu w I cyklu oraz 162 mg/m² p.c. w każdym z kolejnych dwóch przewidzianych cykli leczenia. Średnią powierzchnię ciała (1,8 m²) przyjęto na podstawie danych z AWA Revlimid we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozowym (nr OT.4331.7.2020). Dawkowanie deksametazonu w ramach terapii trójlekowej obejmuje podanie 160 mg leku w każdym cyklu leczenia.

Koszt brutto 1 mg karfilzomibu oszacowano w dwóch wariantach – na podstawie zlecenia RDTL dla leku Kyprolis (karfilzomib), nr OT.422.66.2019 oraz wg aktualnego Obwieszczenia MZ z dn. 21.10.2020 r. Wg danych z raportu dla leku Kyprolis nr OT.422.66.2019 koszt brutto 3-miesięcznej terapii tym lekiem wyniesie ██████████ zł. Koszt brutto tej terapii wg cen z Obwieszczenia MZ wyniesie 64 968,06 zł. Koszt brutto stosowania deksametazonu podczas trzech 28-dniowych cykli wyniesie 318,25 zł (wg ceny najtańszego dostępnego obecnie leku - Dexamethasone Krka, tabl. 20 x 20 mg).

Koszt 3 cykli leczenia 1 pacjenta terapią LEN+KAR+DEX wyniesie ok. ██████████ zł wg cen leków zawartych w zleceniach MZ oraz ok. 117,5, tys. zł wg cen z aktualnego Obwieszczenia MZ. Łączne koszty 3-mies. terapii LEN+KAR+DEX przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Łączne koszty terapii skojarzonej LEN+KAR+DEX

Kategoria kosztów	Zlecenie MZ* (brutto PLN)	Obwieszczenie MZ (brutto PLN)
Koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Revlimid	██████████	52 179,00

Kategoria kosztów	Zlecenie MZ* (brutto PLN)	Obwieszczenie MZ (brutto PLN)
Koszt 3-mies. terapii karfilzomibem	████████	64 968,06
Koszt 3-mies. terapii deksametazonem	318,25	318,25
Łączny koszt 3-mies. terapii LEN+KAR+DEX	████████	117 465,31

* koszt karfilzomibu przyjęto wg zlecenia RDTL Kyprolis (OT.422.66.2019), koszt lenalidomidu przyjęto wg zlecenia do niniejszego raportu, koszt deksametazonu przyjęto wg aktualnego Obwieszczenia MZ z dn. 21.10.2020 r.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Do oszacowania wydatków płatnika publicznego, które mogą być przeznaczane na leczenie pacjentów zbliżonych charakterystyką do pacjenta wskazanego we wniosku skorzystano z danych zawartych w raporcie nr OT.422.66.2019 dla leku Kyprolis w zbliżonym wskazaniu (pacjent cierpiący na szpiczaka plazmocytozy po 4 protokołach leczenia oraz przeszczepie auto-HSCT). W raporcie tym liczebność populacji docelowej przyjęto wg opinii eksperta klinicznego na 5-20 osób rocznie.

Poniżej przedstawiono oszacowanie wydatków płatnika publicznego przy założeniu, że populacji docelowa wyniesie od 5 do 20 osób rocznie. Czas terapii przyjęto zgodnie z wnioskowanym okresem leczenia na 3 28-dniowe cykle.

Zgodnie z oszacowaniami koszt 3 cykli leczenia 5 pacjentów terapią LEN+KAR+DEX wyniesie ok. [REDAKTED] 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. [REDAKTED] i ok. 2,35 mln zł.

Tabela 13. Wydatki płatnika publicznego dla oszacowanej populacji

Liczebność populacji	Koszt 3 cykli leczenia terapią skojarzoną lenalidomid + karfilzomib + deksametazon	
	Zlecenie MZ* (brutto PLN)	Obwieszczenie MZ (brutto PLN)
5 pacjentów	[REDAKTED]	587 326,57
20 pacjentów	[REDAKTED]	2 349 306,29

* koszt karfilzomibu przyjęto wg zlecenia RDTL Kyprolis (OT.422.66.2019), koszt lenalidomidu przyjęto wg zlecenia do niniejszego raportu, koszt deksametazonu przyjęto wg aktualnego Obwieszczenia MZ z dn. 21.10.2020

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Conticello 2019	Conticello C, Romano A, Del Fabro V, et al., Feasibility, Tolerability and Efficacy of Carfilzomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed Refractory Myeloma Patients: A Retrospective Real-Life Survey of the Sicilian Myeloma Network, J. Clin. Med. 2019, 8, 877.
Palmieri 2020	Palmieri S, Rocco S, Vitagliano O, et al., KRd (carfilzomib and lenalidomide plus dexamethasone) for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma in the real-life: a retrospective survey in 123 patients, Annals of Hematology, 2020.
Rocchi 2020	Rocchi S, Tacchetti P, Pantani L, A real-world efficacy and safety analysis of combined carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) in relapsed/refractory multiple myeloma, 2020.
Suzuki 2017	Suzuki K, Ri M, Chou T, et al., Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with heavily pretreated multiple myeloma: A phase 1 study in Japan, Cancer Sci 108 (2017) 461–468
Sugiura 2019	Sugiura I, Suzuki K, Ri M, et al., Final results of a phase I study of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for heavily pretreated multiple myeloma, Japanese Society of Hematology 2019.
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2017	Moreau P, Miguel J, S, Sonneveld P, et al., Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv52–iv61, 2017.
NCCN v3 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Multiple Myeloma, Version 3.2021 – October 19, 2020.
PGSz 2018/2019	Giannopoulos K, Jamrozak K, Usnarska-Zubkiewicz L, i in., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2018/2019.
Pozostałe publikacje	
Assessment report Kyprolis	Assessment report, Kyprolis, International non-proprietary name: Carfilzomib, 24.09.2015r., MA/670306/2015 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kyprolis-epar-public-assessment-report_en.pdf , (data dostępu: 01.12.2020 r.)
ChPL Revlimid	Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 02.12.2020 r.)
Opinia Rady Konsultacyjnej 54/15/2008	Uchwała nr 54/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim (Nr BIP Agencji 3/3/2008) http://www.oadm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_54_15_2008_lenalidomid_Revlimid.pdf (data dostępu 02.12.2020 r.)
OT.422.66.2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie ws. Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytozowy (ICD-10: C90.0) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/175/RPT/OT.422.66.2019_Kyprolis_BIP.pdf (data dostępu 02.12.2020 r.)
OT.4331.7.2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie ws. leku Revlimid (lenalidomid) w skojarzeniu z deksametazonem we wskazaniu: „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozowym (ICD-10: C90.0)” http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/034/AWA/OT.4331.7.2020_Revlimid_(lenalidomid)_BIP.pdf (data dostępu 02.12.2020 r.)
PGSz 2017	Dmoszyńska A, Usnarska-Zubkiewicz L, Walewski J, i in., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2017. http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/artykuly/2017/zalecenia-PGSZ-2017.pdf (data dostępu 02.12.2020 r.)
Rekomendacja 31/2013	Rekomendacja nr 31/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia” (Nr BIP Agencji 226/2013) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/120/REK/RP_31_2013_Lenalidomid.pdf (data dostępu 02.12.2020 r.)
Rekomendacja 136/2013	Rekomendacja nr 136/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696; Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702; Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086764; Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771; [REDACTED] (Nr BIP Agencji 226/2013) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/REK/RP_136_2013_revlimid.pdf

Rekomendacja 40/2020	nr	Rekomendacja nr 40/2020 z dnia 12 sierpnia 2020 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid) w skojarzeniu z deksametazonem w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10: C90.0)” (Nr BIP Agencji 34/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/034/REK/rp_40_2020.pdf (dostęp: 02.12.2020 r.)
Stanowisko 49/2013	nr	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia (Nr BIP Agencji 120/2012) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/120/SRP/U_6_86_130225_stanowisko_49_lenalidomid_szpiczak.pdf (data dostępu: 02.12.2020 r.)
Stanowisko 209, 210, 211, 212/2013	RP nr	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 209/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie oceny leku Revlimid, EAN 5909990086696, [REDACTED] (Nr BIP Agencji 226/2013) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/SRP/U_30_481_131014_stanowisko_209_Revlimid_5909990086696_5mg_bazowe.pdf https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/SRP/U_30_481_131014_stanowisko_210_Revlimid_5909990086702_10_mg.pdf https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/SRP/U_30_481_131014_stanowisko_211_Revlimid_5909990086764_15_mg.pdf https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/SRP/U_30_481_131014_stanowisko_212_Revlimid_5909990086771_25_mg.pdf (data dostępu: 02.12.2020 r.)
Stanowisko 40/2020	RP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2020 z dnia 13 lipca 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)” (Nr BIP Agencji 34/2020) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/034/SRP/u_28_211_200713_s_40_revlimid_lenalidomidum.pdf (dostęp: 02.12.2020 r.)

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 19.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search: lenalidomide[MeSH Terms]	2 713
2	Search: lenalidomide[Title/Abstract]	4 383
3	Search: revlimid[Title/Abstract]	133
4	Search: cc5013[Title/Abstract]	65
5	Search: cc 5013[Title/Abstract]	57
6	Search: CC-5013[Title/Abstract]	57
7	Search: ((((((CC-5013[Title/Abstract]) OR (cc 5013[Title/Abstract])) OR (cc5013[Title/Abstract])) OR (revlimid[Title/Abstract])) OR (lenalidomide[Title/Abstract])) OR (lenalidomide[MeSH Terms]))	4 816
8	Search: carfilzomib[Supplementary Concept]	510
9	Search: carfilzomib[Title/Abstract]	980
10	Search: Kyprolis[Title/Abstract]	33
11	Search: ((carfilzomib[Supplementary Concept]) OR (carfilzomib[Title/Abstract])) OR (Kyprolis[Title/Abstract])	1 055
12	Search: dexamethasone[MeSH Terms]	51 733
13	Search: Dexamethasone[Title/Abstract]	57 904
14	Search: Methylfluorprednisolone[Title/Abstract]	3
15	Search: Hexadecadrol[Title/Abstract]	38
16	Search: Decameth[Title/Abstract]	2
17	Search: Decaspray[Title/Abstract]	2
18	Search: Dexasone[Title/Abstract]	16
19	Search: Dexpak[Title/Abstract]	2
20	Search: Maxidex[Title/Abstract]	29
21	Search: Millicorten[Title/Abstract]	7
22	Search: Oradexon[Title/Abstract]	10
23	Search: Decaject[Title/Abstract]	2
24	Search: Decaject-L.A.[Title/Abstract]	2
25	Search: Decaject L.A.[Title/Abstract]	2
26	Search: Hexadrol[Title/Abstract]	9
27	Search: (((((((((((((((dexamethasone[MeSH Terms]) OR (Dexamethasone[Title/Abstract])) OR (Methylfluorprednisolone[Title/Abstract])) OR (Hexadecadrol[Title/Abstract])) OR (Decameth[Title/Abstract])) OR (Decaspray[Title/Abstract])) OR (Dexasone[Title/Abstract])) OR (Dexpak[Title/Abstract])) OR (Maxidex[Title/Abstract])) OR (Millicorten[Title/Abstract])) OR (Oradexon[Title/Abstract])) OR (Decaject[Title/Abstract])) OR (Decaject[Title/Abstract])) OR (Decaject-L.A.[Title/Abstract])) OR (Decaject L.A.[Title/Abstract])) OR (Hexadrol[Title/Abstract]))	72 741
28	Search: (((((((((((((((((((dexamethasone[MeSH Terms]) OR (Dexamethasone[Title/Abstract])) OR (Methylfluorprednisolone[Title/Abstract])) OR (Hexadecadrol[Title/Abstract])) OR (Decameth[Title/Abstract])) OR (Decaspray[Title/Abstract])) OR (Dexasone[Title/Abstract])) OR (Dexpak[Title/Abstract])) OR (Maxidex[Title/Abstract])) OR (Millicorten[Title/Abstract])) OR (Oradexon[Title/Abstract])) OR (Decaject[Title/Abstract])) OR (Decaject[Title/Abstract])) OR (Decaject-L.A.[Title/Abstract])) OR (Decaject L.A.[Title/Abstract])) OR (Hexadrol[Title/Abstract])) AND (((carfilzomib[Supplementary Concept]) OR (carfilzomib[Title/Abstract])) OR (Kyprolis[Title/Abstract])) AND ((((((CC-5013[Title/Abstract]) OR (cc 5013[Title/Abstract])) OR (cc5013[Title/Abstract])) OR (revlimid[Title/Abstract])) OR (lenalidomide[Title/Abstract])) OR (lenalidomide[MeSH Terms]))	160
29	Search: Multiple Myelomas[MeSH Terms]	41 634

9.2. International Mylenoma Working Group

Tabela 15. Odpowiedzi na leczenie wg IMWG (kryteria z 2006 r. zaktualizowane w 2014 r.)

Odpowiedź	Kryteria wg IMWG
Remisja całkowita (CR, ang. complete remission):	<ul style="list-style-type: none"> ujemna immunofksacja w surowicy i moczu (2x), < 5% plazmocytów w szpiku (nie wymagane powtarzanie biopsji szpiku) całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich
Rygorystyczna remisja całkowita (sCR, ang. stringent CR) jak w CR oraz:	<ul style="list-style-type: none"> prawidłowy współczynnik FLC nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek k[+]/ l[+] > 4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmocytów)
Bardzo dobra remisja częściowa (VGPR, ang. very good partial remission):	<ul style="list-style-type: none"> białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub > 90% redukcji białka M w surowicy białko M w moczu <100 mg/24 h
Remisja częściowa (PR, ang. partial remission):	<ul style="list-style-type: none"> > 50% redukcji białka M w surowicy >90% redukcji białka M w moczu 24-h, lub poniżej <200 mg/24-h jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoma w tk. miękkich, dodatkowo do w/w kryteriów wymaga się > 50% redukcji ich rozmiaru
Stabilizacja choroby (SD, ang. stable disease)	<ul style="list-style-type: none"> nie spełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD)
Progresja choroby (PD, ang. progressive disease) – wymagane przynajmniej jedno w porównaniu do najlepszej odpowiedzi:	<ul style="list-style-type: none"> > 25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi co najmniej 0,5g/dl jeżeli białko M nie spadło poniżej 5 g/dl, PD definiuje wzrost o > 1 g/dl > 25% wzrostu białka M w moczu dobowym pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej >200 mg/24 h gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: > 25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o minimum > 10 mg/dl) > 25% wzrostu odsetka plazmocytów w szpiku (absolutny % wzrostu > 10%) nowe zmiany kostne lub plazmocytoma w tk. miękkich, albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tk. Miękkich hiperkalcemia (skorygowany Ca²⁺ w surowicy >11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją

Źródło: Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskracji plazmocytowych na rok 2017