



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 209/2013 z dnia 14 października 2013 r.  
w sprawie oceny leku Revlimid, EAN 5909990086696,

Rada uważa za zasadne finansowanie leku Revlimid (lenalidomid) ze środków publicznych

Lek powinien być dostępny bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego.

#### Uzasadnienie

Zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednisonem, lub innymi cytostatykami, może być skuteczną opcją terapeutyczną dla chorych na szpiczaka opornego/nawrotowego. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zalecano schematy oparte na lenalidomidzie do stosowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, szczególnie z neuropatią. Najczęściej rekomendowano jego skojarzenie z deksametazonem.

Lenalidomid jest terapią doustną o poznanym profilu bezpieczeństwa stosowaną najczęściej ambulatoryjnie.

W związku z faktem, iż wiarygodność analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet należy uznać za ograniczoną, zdaniem Rady konieczne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka, który obniży cenę leku poniżej ceny progowej zbytu netto wskazanej w wynikach analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji 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

wskazanie obejmuje: Leczenie dorosłych ( $\geq 18$  lat) chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [REDAKTOWANE]

Aktualnie lenalidomid jest finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowa w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD 10.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086696.

### **Problem zdrowotny**

Szpiczak mnogi (syn. szpiczak plazmocytowy, ICD-10 C90.0) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą charakteryzującą się proliferacją i gromadzeniem monoclonalnych plazmocytoz wytwarzających monoclonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty. Stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi ca. 4,5/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku  $< 60$  lat, a 2% przed 40 r.ż.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- $\alpha$  i IL-6) przez monocyty.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W analizie klinicznej i ekonomicznej wnioskodawcy jako komparator dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem wybrano deksametazon w monoterapii. W opinii Agencji jest to komparator poprawnie wybrany. Należy mieć jednak na uwadze, iż biorąc pod uwagę otrzymane opinie eksperckie i aktualne wytyczne kliniczne należałoby porównać lenalidomid z bortezomibem oraz rozważyć porównanie ze „starymi chemioterapeutykami”.

### **Skuteczność kliniczna**

AKL wnioskodawcy oparto na przeglądzie systematycznym z metaanalizą. Włączono do niej dwa randomizowane badania kliniczne III fazy (MM-009, MM-010), które porównywały lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do placebo z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 schemat leczenia (MM-009 i MM-010).

Mając na względzie przejrzystość danych, w niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki [REDAKTOWANE] pacjentów, [REDAKTOWANE] u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia [REDAKTOWANE]

W populacji stosującej wcześniej  $\geq 1$  terapię w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do placebo z deksametazonem, analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść badanej interwencji pod względem wydłużenia: czasu do progresji choroby, przeżycia całkowitego (MM-009, MM-010, metaanaliza AKL wnioskodawcy, MM-009/MM-010), czasu trwania odpowiedzi na leczenie (MM-009, MM-010, MM-009/MM-010), przeżycia bez progresji choroby (MM-009/MM-010) oraz zwiększenia

prawdopodobieństwa wystąpienia: odpowiedzi na leczenie ogółem, całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi (metaanaliza AKL wnioskodawcy, MM-009/MM-010), prawie całkowitej odpowiedzi, bardzo dobrej częściowej odpowiedzi oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia: stabilizacji choroby, progresji choroby, zgonu (metaanaliza AKL wnioskodawcy) oraz zgonu spowodowanego progresją choroby (MM-010, MM-009/MM-010). Pomiędzy grupami terapeutycznymi nie wykazano różnic znamiennej statystycznie odnośnie: zgonu (MM-009, M-010, MM-009/MM-010) oraz zgonu spowodowanego progresją choroby (MM-009). Nie podano danych o istotności statystycznej odnośnie: czasu do odpowiedzi na leczenie całkowitej lub częściowej (MM-009/MM-010) oraz czasu do pierwszej odpowiedzi na leczenie (MM-010, MM-009/MM-010). Skumulowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego należy interpretować z ostrożnością, ponieważ w badaniu MM-009/MM-010 zbierano je po jego odślepieniu, a w metaanalizie autorów AKL wnioskodawcy wykazano znaczną ich heterogeniczność.

### **Skuteczność praktyczna**

Brak danych.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W populacji stosującej wcześniej  $\geq 1$  terapię w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do placebo z deksametazonem analiza bezpieczeństwa wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść badanej interwencji pod względem wzrostu ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych 3 stopnia toksyczności, tj.: trombocytopenii (MM-009, MM-010, metaanaliza AKL wnioskodawcy), infekcji (MM-009, metaanaliza autorów AKL), gorączki neutropenicznej (metaanaliza AKL wnioskodawcy), anemii, hipokaliemii, zakrzepu lub zatoru, zakrzepicy żył głębokich (MM-009), neutropenii (MM-010), zdarzeń niepożądanych 4 stopnia toksyczności, tj.: zatorowości płucnej (metaanaliza AKL wnioskodawcy), zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia toksyczności, tj.: neutropenii (MM-009, metaanaliza AKL, MM-009/MM-010), zakrzepu lub zatoru (metaanaliza autorów AKL, MM-009/MM-010), hipokaliemii, trombocytopenii, anemii, a także zakrzepicy żył głębokich wszystkich stopni, co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (MM-009/MM-010), infekcji wszystkich stopni, zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, obniżenia dawki deksametazonu, co najmniej jednego obniżenia dawki leku (MM-009), obniżenia dawki leku z powodu zdarzeń niepożądanych (MM-010).

Pomiędzy badanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu ogółem, zdarzeń niepożądanych 3. stopnia toksyczności, tj.: zatorowości płucnej, biegunki, zaparc, nudności, bezsenności, zawrotów głowy, drżenia, zapalenia noso-gardzieli, zmęczenia, obrzęku obwodowego, gorączki, astenii, infekcji górnych dróg oddechowych, skurczy mięśniowych, bólu pleców, osłabienia mięśni, bólu stawów i bólu głowy (MM-009, MM-010, metaanaliza autorów AKL), anemii, zakrzepicy żył głębokich (MM-010 i metaanaliza autorów AKL), utraty wagi (MM-009, MM-010), neuropatii obwodowej (MM-009, MM-009/MM-

010), niestrawności, niepokoju (MM-009), wysypki, bólu kości, zatoru lub zakrzepu, parastezji, kaszlu, infekcji, (MM-010), zdarzeń niepożądanych 4. stopnia toksyczności, tj.: infekcji, anemii, trombocytopenii (MM-009, MM-010, metaanaliza autorów AKL), zatorowości płucnej, zakrzepu lub zatoru (MM-009, MM-010), neutropenii, zakrzepicy żył głębokich, zmęczenia, obrzęku obwodowego, hipokaliemii (MM-010), zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia toksyczności, tj.: duszności (MM-009, MM-010, metaanaliza autorów AKL), gorączki neutropenicznej (MM-009, MM-010), zapalenia płuc, hiperglikemii (MM-010), zmęczenia, astenii, zapalenia płuc, hiperglikemii, osłabienia mięśni (MM-009/MM-010) oraz neuropatii obwodowej 2 stopnia (meta analiza autorów AKL), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (MM-010), potrzeby stosowania antybiotykoterapii, terapii przeciwwirusowej czy terapii przeciwgrzybiczej (MM-009).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zgodnie z ChPL Revlimid do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych występujących po podawaniu lenalidomidu należały: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcia (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%). Po wprowadzeniu niniejszego produktu do obrotu zgłaszano przypadki: ciężkich zaburzeń skórnych (obrzęku naczynioruchowego, toksycznej rozplywnej martwicy naskórka, zespołu Stevens-Johnsona), ciężkiego zespołu rozpadu guza, niewydolności wątroby, w tym ciężkiej, ciężkiego zapalenia trzustki, ciężkiego śródmiąższowego zapalenia pęcherzyków płucnych.

Ponadto według komunikatów dotyczących bezpieczeństwa po zastosowaniu produktu leczniczego Revlimid mogą wystąpić: ciężka neuropatia obwodowa, rabdomioliza, reakcje alergiczne/nadwrażliwość, rumień wielopostaciowy, wzrost ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej stosowania lenalidomidu (Revlimid) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [Redacted text] w porównaniu ze stosowaniem deksametazonu w monoterapii. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej w dożywotnim (30 lat) horyzoncie czasowym.

[Redacted text block]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w perspektywie 2 kolejnych lat przy zmianie dotychczasowego sposobu finansowania ze środków publicznych, [Redacted text]



Dodatkowo opis BIA wnioskodawcy był niewystarczający, co utrudniało, a czasami wręcz uniemożliwiało przeprowadzenie pełnej weryfikacji. Wiarygodność analizy BIA należy uznać za ograniczoną.

#### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zalecano schematy oparte na lenalidomidzie do stosowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, szczególnie z neuropatią. Najczęściej rekomendowano jego skojarzenie z deksametazonem, tylko w australijskiej wytycznej AP 2009 zalecano jego podawanie w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. W międzynarodowej wytycznej IMWG 2009 poinformowano, że lenalidomid może być stosowany także u pacjentów z niewydolnością nerek po dopasowaniu jego dawki oraz monitorowaniu chorego, w kanadyjskiej CCOHDSG 2011, że może być podawany z ostrożnością u pacjentów nawet z ciężką niewydolnością nerek, ale należy ich monitorować, a w australijskiej MSAG 2012, że nie powinien być lekiem pierwszego wyboru u chorych z niewydolnością nerek w stopniu umiarkowanym lub ciężkim.

Odnaleziono 5 rekomendacji zalecających finansowanie ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w opornym lub nawrotowym szpiczaku mnogim, w tym 2 z nich w II lub kolejnych liniach leczenia (francuska, nowozelandzka), a inne 2 – w III lub kolejnych liniach leczenia (szkocka, brytyjska).

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**



#### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-16/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) [redacted], październik 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - Celgene Europe Limited.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Celgene Europe Limited 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Celgene Europe Limited.