



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 99/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.  
w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania  
świadczenia gwarantowanego  
„Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły  
mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania i zmianę poziomu finansowania „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” poprzez refundację leku u pacjentów z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi, w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%.*

**Uzasadnienie**

W opinii Rady Konsultacyjnej z obecnego stanu wiedzy wynika, że w ściśle wyselekcjonowanej populacji pacjentów z rozpoznaniem zespołu mielodysplastycznego/mieloproliferacyjnego (MDS/MPD – ang. *myelodysplastic syndromes / myeloproliferative diseases*) z aberracją chromosomalną del(5q) stosowanie lenalidomidu daje istotne korzyści kliniczne, między innymi w postaci uniezależnienia pacjenta od przetoczeń. Wydatki ponoszone obecnie przez płatnika publicznego z tytułu finansowania lenalidomidu w terapii MDS/MPD są jednak bardzo wysokie.

Zarówno dowody naukowe, wytyczne praktyki klinicznej i opinie ekspertów, jak również wysoki koszt terapii, wskazują na zasadność ograniczenia finansowania rozpatrywanego świadczenia do MDS/MPD z del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń. Dalsze finansowanie lenalidomidu w ramach chemioterapii niestandardowej może być opłacalne dla płatnika publicznego, pod warunkiem istotnego ograniczenia kosztów terapii (poprzez obniżenie ceny leku) i przyjęcia proponowanych kryteriów kwalifikacji pacjentów.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” nr AOTM-OT-431-6.<sup>1</sup>

**Problem zdrowotny**

Termin „zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” odnosi się do niejednorodnej grupy nowotworów, posiadających zarówno cechy mielodysplazji, jak i mieloproliferacji. Klasyfikacja WHO nowotworów układu krwiotwórczego i limfoidalnego z 2008 roku do grupy nowotworów mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych (MDS-MPD) zalicza przewlekłą białaczkę mielomonocytową, atypową przewlekłą białaczkę szpikową, młodzieńczą białaczkę mielomonocytową oraz niedokrwistość oporną na leczenie, z pierścieniowymi syderoblastami i znaczną trombocytozą. W odrębnej grupie „zespoły mielodysplastyczne” (MDS) sklasyfikowano następujące jednostki chorobowe: oporna na leczenie cytopenia z jednoliniową dysplazją, oporna na leczenie niedokrwistość z pierścieniowatymi syderoblastami, cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją, niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów, zespół 5q-, zespół



mielodysplastyczny, niesklasyfikowany oraz dziecięcy zespół mielodysplastyczny.<sup>2</sup> Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia wynika, że w latach 2009-2011 lenalidomid stosowany był, poza szpiczakiem mnogim, u pacjentów z rozpoznaniem: zespoły mielodysplastyczne (kod ICD-10: D46), oporna niedokrwistość bez syderoblastów (D46.0), oporna niedokrwistość, nieokreślona (D46.4), inne zespoły mielodysplastyczne (D46.7) oraz zespół mielodysplastyczny, nieokreślony (D46.9). Eksperci kliniczni wskazują, że w praktyce klinicznej lenalidomid stosowany jest w subpopulacji chorych z aberracją chromosomalną del(5q).<sup>1</sup>

Istotą MDS jest obecność nowotworowego klonu komórek krwi, cechującego się szybkim obumieraniem wytwarzanych komórek i tłumiącego normalne krwiotworzenie. W obrazie chorobowym dominują niedobory prawidłowych krwinek, najczęściej niedokrwistość, a komórki nowotworowe występują nielicznie. Czas przeżycia chorych szacowany jest na 1-100 miesięcy (mediana 20-40 miesięcy). Przyczyną zgonu są najczęściej infekcje oraz przejście w ostrą białaczkę szpikową. Ryzyko przemiany w ostrą białaczkę szpikową wynosi 15-30%. Są to choroby trudno poddające się leczeniu i u osób młodych rokujące bardzo źle. Jednakże przebieg jest bardzo różnorodny — istnieją przypadki chorych na MDS z wieloletnim przeżyciem bez leczenia.<sup>1-3</sup>

Chorobowość MDS szacowana jest na około 22,8/100 tys. osób (w Polsce ok 2000 osób rocznie).<sup>1-3</sup> Jedną z determinant pomyślnego przebiegu choroby jest obecność klonów komórek z aberracją chromosomalną del(5q). W opinii ekspertów klinicznych, w Polsce lenalidomid u pacjentów z MDS/MPD podawany jest wyłącznie w podgrupie ze wspomnianą aberracją. Liczebność populacji z del(5q) szacuje się na kilkadziesiąt osób (wg opinii ekspertów klinicznych), przy czym część przypadków pozostaje niezdiagnozowana.<sup>1,4</sup>

#### **Obecna standardowa terapia**

Nie ma obecnie ogólnie przyjętych zasad postępowania leczniczego w MDS. Podstawową decyzją dotyczącą leczenia jest określenie, czy pacjenta należy leczyć agresywnie czy zachowawczo. U osób z niskim wskaźnikiem rokowniczym (m.in. z zespołem 5q-) za celowe uważa się opóźnienie decyzji o rozpoczęciu leczenia agresywnego, prowadzenie obserwacji i leczenia zachowawczego (objawowego). Na postępowanie zachowawcze składa się leczenie wspomagające (profilaktyka i leczenie zakażeń, podawanie ze wskazań: koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych i erytropoetyny) oraz leczenie mające na celu „unormalnienie” klonu nowotworowego, co ma doprowadzić do wydłużenia przeżycia i poprawy jakości życia.<sup>1,2</sup>

Leczenie zmierzające do „unormalnienia” klonu nie należy do standardu postępowania w MDS, z wyjątkiem zespołu 5q-, w którym stosowany jest lenalidomid – w Polsce w trybie „chemioterapii niestandardowej”.<sup>1,2</sup>

#### **Opis świadczenia**

Oceniane świadczenie jest finansowane ze środków publicznych w ramach programu chemioterapii niestandardowej i obejmuje podawanie lenalidomidu we wskazaniu „zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”. Lenalidomid (produkt leczniczy Revlimid) jest analogiem talidomidu, wykazującym działanie przeciwnowotworowe, przeciwingiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. Lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych, 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 przez monocyty.<sup>5</sup>

Produkt Revlimid nie został dopuszczony do stosowania w leczeniu MDS/MPD na terenie Unii Europejskiej; we wspomnianym wskazaniu w Polsce lek ten jest stosowany *off-label*. Od 2007 roku produkt Revlimid jest dopuszczony do stosowania w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.<sup>5</sup>

#### **Efektywność kliniczna**

Agencja przeprowadziła przegląd systematyczny badań klinicznych, w których pacjentów z rozpoznaniem MDS leczono lenalidomidem. Odnaleziono 5 badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, w tym jedno badanie z randomizacją i 4 badania bez grupy kontrolnej. Do 3 badań (w tym do RCT) kwalifikowano wyłącznie pacjentów z del(5q), z jednego badania wykluczano

pacjentów z tą aberracją, w jednym obecność del(5q) lub jej brak nie należała do kryteriów włączenia.<sup>1</sup>

W badaniu z randomizacją (N=162) uzyskano następujące wyniki<sup>1,6</sup>:

- odsetki pacjentów, u których uzyskano niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych były istotnie wyższe w grupach leczonych lenalidomidem w dawce 10 mg (56,1%) i 5 mg (42,6%), od odsetka w grupie osób przyjmujących placebo (5,9%);
- zmiany w zakresie jakości życia oceniono za pomocą kwestionariusza FACT-An (*The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*); w 12 tyg. badania średnie wyniki w grupie leczonej lenalidomidem 10 mg i lenalidomidem 5 mg wskazywały na poprawę jakości życia, a w grupie leczonej placebo - na spadek jakości życia; różnice były statystycznie istotne;
- mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła w grupach leczonych lenalidomidem 44,5 mies. i  $\geq 35,5$  mies., odpowiednio dla dawek dziennych 10 i 5 mg oraz 42,4 mies. w grupie placebo; należy mieć na uwadze, że po 16 tyg. dozwolone było przejście z grupy kontrolnej (placebo) do grupy z leczeniem aktywnym lub leczonych lenalidomidem w wyższej dawce; 3-letnie przeżycie całkowite w obu grupach leczonych lenalidomidem wyniosło 56,5% (95% CI: 49,5; 63,4);
- mediana czasu do progresji do ostrej białaczki szpikowej wyniosła w grupach leczonych lenalidomidem 36,1 mies. i 31,8 mies., odpowiednio dla dawek dziennych 10 i 5 mg oraz 30,9 mies. w grupie kontrolnej (placebo).

W 2 pozostałych badaniach (N=148; N=11), do których włączono pacjentów w del(5q), całkowite uniezależnienie od przetoczeń wystąpiło w przypadku 67% (95% CI: 59; 74) i 45% leczonych lenalidomidem.<sup>1,7,8</sup>

Stosowanie lenalidomidu u chorych z MDS, w przypadku obecności klonów komórek z aberracją del(5q) jest zgodne z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej Polskiej Unii Onkologii (2009), Zaleceniami Ekspertów Polskich pod red. prof. Jadwigi Dwilewicz-Trojaczek (2010), *National Comprehensive Cancer Network* (2011) oraz włoskich towarzystw naukowych w dziedzinie hematologii (2010).<sup>1,9-12</sup> W wytycznych NCCN lenalidomid jest lekiem z wyboru w MDS z del(5q) przebiegającym z objawową niedokrwistością.<sup>1,11</sup> Opinię tę podzielił [REDACTED].

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid obowiązująca na terenie Unii Europejskiej nie podaje informacji o bezpieczeństwie stosowania lenalidomidu w leczeniu MDS/MPD (ze względu na brak rejestracji w tym wskazaniu), przedstawia jedynie dane o działaniach niepożądanych zaobserwowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego (w skojarzeniu z deksametazonem). Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych 3-4 stopnia należały zaburzenia krwi i układu chłonnego (trombocytopenia, neutropenia, leukopenie) oraz zaburzenia naczyniowe (epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej).<sup>5</sup>

W badaniach klinicznych, włączonych do przeprowadzonego przez Agencję przeglądu systematycznego, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi 3-4 stopnia u chorych leczonych lenalidomidem były neutropenia (25-74%) i trombocytopenia (20-54%).\* W grupie kontrolnej badania z randomizacją, przyjmującej placebo, neutropenia wystąpiła u 15%, a trombocytopenia u 1,5% pacjentów.<sup>1</sup>

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

W celu przeprowadzenia oceny opłacalności ocenianego świadczenia zwrócono się z prośbą o przedstawienie analizy ekonomicznej do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, właściwego dla produktu leczniczego Revlimid, oraz przeprowadzono wyszukiwanie opublikowanych analiz. Podmiot odpowiedzialny nie przekazał analizy ekonomicznej. Odnaleziono 1 opublikowaną analizę ekonomiczną, umożliwiającą ocenę opłacalności stosowania lenalidomidu we wskazaniu MDS z del(5q). Analiza obejmowała ocenę efektywności i użyteczności kosztów lenalidomidu w leczeniu

\* Uwzględniono odsetki z badań, do których włączono co najmniej 20 pacjentów

pacjentów z MDS z del(5q), zależnych od przetoczeń, w porównaniu z leczeniem wspomagającym, w rocznym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatników świadczeń zdrowotnych w Stanach Zjednoczonych. Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami zastosowanie lenalidomidu zamiast leczenia wspomagającego pozwala na uzyskanie 0,53 roku życia wolnego od transfuzji, przy inkrementalnym koszcie uzyskania dodatkowego roku życia bez transfuzji w wysokości ponad 16 tys. USD. Kliniczny efekt leczenia lenalidomidem, w porównaniu z leczeniem wspomagającym, przekłada się na dodatkowe 0,25 roku życia w pełnym zdrowiu (QALY), przy inkrementalnym koszcie uzyskania dodatkowego QALY szacowanym na ok. 5 tys. USD.<sup>1,13</sup>

Uwzględniając wyłącznie cenę leku, Agencja oszacowała miesięczny koszt leczenia jednego pacjenta lenalidomidem w dawce 10 mg na ok. █████ zł, a koszt 4 miesięcznych cykli – na ok. █████ zł. Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ w latach 2009 i 2010 wydano zgodę na leczenie lenalidomidem, odpowiednio, 15 i 30 pacjentów z rozpoznaniem MDS. Roczne wydatki poniesione przez NFZ w związku z zakupem lenalidomidu wyniosły w tych latach, odpowiednio, 2,878 mln i 3,766 mln zł.<sup>1</sup>

Odnaleziono dwie negatywne rekomendacje wobec finansowania lenalidomidu u pacjentów z MDS/MPD – obie dotyczyły subpopulacji pacjentów z MDS z del(5q), zależnych od przetoczeń i zostały wydane przez australijską agencję PBAC (marzec i lipiec 2011). W opinii PBAC istniejące dowody naukowe potwierdzają korzyści kliniczne ze stosowania lenalidomidu we wskazanej populacji pacjentów, jednak koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego oceniono jako zbyt wysoki i obciążony dużą niepewnością oszacowania.<sup>1</sup>

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

## Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespołu mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” nr: AOTM-OT-431-6. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, listopad 2011.
2. Jędrzejczak WW. Omówienie klasyfikacji WHO nowotworów układów krwiotwórczego i limfoidalnego. W: Krzakowski M. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Warszawa, 2009.
3. Orphanet Report Series. Prevalence of Rare Diseases: Bibliographic Data – May 2011 – Number 1. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_Home.php](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php)
4. Opinia członka Rady Konsultacyjnej AOTM dotycząca wniosku MZ pt. Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespołu mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Revlimid.
6. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, Muus P, Te Boekhorst P, Sanz G, Del Cañizo C, Guerci-Bresler A, Nilsson L, Platzbecker U, Lübbert M, Quesnel B, Cazzola M, Ganser A, Bowen D, Schlegelberger B, Aul C, Knight R, Francis J, Fu T, Hellström-Lindberg E; MDS-004 Lenalidomide del5q Study Group. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011 Oct 6;118(14):3765-76.
7. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, Powell B, Greenberg P, Thomas D, Stone R, Reeder C, Wride K, Patin J, Schmidt M, Zeldis J, Knight R; Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1456-65.
8. Harada H, Watanabe M, Suzuki K, Yanagita S, Suzuki T, Yoshida Y, Kimura A, Tsudo M, Matsuda A, Tohyama K, Taniwaki M, Takeshita K, Takatoku M, Ozawa K. Lenalidomide is active in Japanese patients with symptomatic anemia in low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with a deletion 5q abnormality. *Int J Hematol*. 2009 Oct;90(3):353-60.
9. Jędrzejczak W, Kuliczowski K, Podolak-Dawidziak M, Urbaniak-Kujda D. Zespoły mielodysplastyczne. W: Krzakowski M. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Warszawa, 2009.
10. Dwilewicz-Trojaczek J., Deptała A., Hellmann A., Mądry K., Podolak-Dawidziak M., Warzocha K. Diagnostyka, klasyfikacja i leczenie zespołów mielodysplastycznych - zalecenia ekspertów polskich. *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41: 101.

11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myelodysplastic Syndromes. Version 2.2011.
12. Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, Barosi G, Billio A, Di Maio M, Finelli C, Locatelli F, Marchetti M, Morra E, Musto P, Visani G, Tura S; Italian Society of Hematology. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. *Leuk Res.* 2010 Dec;34(12):1576-88.
13. Goss TF, Szende A, Schaefer C, Totten PJ, Knight R, Jädersten M, Hellström-Lindberg E, List AF. Cost effectiveness of lenalidomide in the treatment of transfusion-dependent myelodysplastic syndromes in the United States. *Cancer Control.* 2006 Dec;13 Suppl:17-25.