



## Rekomendacja nr 83/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
z dnia 21 listopada 2011 r.

**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”**

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”.

Jednocześnie warunkiem utrzymania dotychczasowego sposobu finansowania jest obniżenie kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50 %. Terapia powinna być skierowana do populacji pacjentów ze zidentyfikowaną i potwierdzoną aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń, w przebiegu zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych.

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem<sup>1</sup> Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” (MDS/MPD) w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez refundację leku u pacjentów z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń, pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%.

Wyniki dostępnych badań klinicznych wskazują na potwierdzoną skuteczność lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z delecją na chromosomie 5., u których lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5. Lenalidomid istotnie zwiększa jakość życia pacjentów z MDS i pozwala uniezależnić się od przetoczeń. Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów klinicznych wskazują na zasadność finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych u precyzyjnie określonej populacji pacjentów, u której terapia daje określone wymierne korzyści kliniczne.

Równocześnie, z uwagi na wysokie koszty wnioskowanej technologii, Prezes Agencji uważa za wskazane znaczące obniżenie kosztów terapii miesięcznej, o co najmniej 50%, sugerując możliwości zastosowania mechanizmów podziału ryzyka (*risk sharing schemes*) oraz umieszczenie leku w programie lekowym, zgodnie z art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych



z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U.11.122.696), który zacznie obowiązywać od dnia 1 stycznia 2012r.

### Problem zdrowotny

Obecnie, zarówno w klasyfikacji nowotworów według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), jak i klasyfikacji ICD-10, nie figuruje jednostka chorobowa „zespoły mielodysplastyczne /mieloproliferacyjne”.<sup>2</sup>

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndromes*) są stosunkowo niedawno wyodrębnioną kategorią nowotworowych chorób krwi, która ponadto jeszcze później została zaliczona do schorzeń nowotworowych i dlatego nie jest objęta statystykami tych chorób.

Nieznana jest zatem dokładna częstość ich występowania, na co dodatkowo nakładają się zmiany w ich klasyfikacji, która nie uzyskała jeszcze ostatecznego kształtu. Można przypuszczać, że w Polsce na różne formy MDS zapada około 2000 osób rocznie. Są to choroby występujące w każdym wieku, ale ich częstość zwiększa się w miarę starzenia, kiedy również zwiększa się częstość wtórnych MDS rozwijających się u rekonwalescentów po radio- lub chemioterapii.<sup>2</sup>

Termin „zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” odnosi się do niejednorodnej grupy nowotworów posiadającej cechy mielodysplazji i mieloproliferacji.<sup>2</sup>

Zespoły mielodysplastyczne mogą ewoluować w kierunku ostrych białaczek szpikowych i z tego powodu bywają też określane jako stany przedbiałaczkowe. W sumie MDS reprezentuje spektrum od chorób bardzo zbliżonych do aplazji szpiku po choroby bardzo podobne do ostrych białaczek. Ogólnie rzecz ujmując, są to choroby trudno poddające się leczeniu i u osób młodych rokujące bardzo źle. Jednakże ich przebieg jest bardzo różnorodny — istnieją przypadki chorych na MDS z wieloletnim przeżyciem bez leczenia.<sup>2</sup>

Według „Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data - May 2011 - Number 1”, chorobowość w przypadku zespołów mielodysplastycznych wynosi 22,8 przypadki na 100 000.<sup>2</sup>

W celu identyfikacji jednostek chorobowych, do których odnosi się zlecenie Ministra Zdrowia, na prośbę Agencji, Narodowy Fundusz Zdrowia określił listę wskazań według klasyfikacji ICD-10, w których stosowany jest lenalidomid wymieniając następujące jednostki chorobowe (zestawienie nie obejmuje szpiczaka mnogiego): zespoły mielodysplastyczne (D.46), oporną niedokrwistość bez syderoblastów (D46.0), oporną niedokrwistość, nieokreśloną (D46.4), inne zespoły mielodysplastyczne (D46.7), zespół mielodysplastyczny, nieokreślony (D46.9). Na jej podstawie stwierdzono, że jednostką do której odnosi się zlecenie jest zespół mielodysplastyczny.<sup>2</sup>

Zespoły mielodysplastyczne (MDS) charakteryzują się klonalnie zaburzoną hematopoezą uniemożliwiając różnicowanie się komórek macierzystych, co przejawia się występowaniem bogatokomórkowego szpiku i obserwowaną we krwi obwodowej cytopenią. Zespoły mielodysplastyczne mogą ulegać transformacji do ostrej białaczki szpikowej (AML).

Lenalidomid jest stosowany w Polsce, poza szpiczakiem mnogim, we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne z delecją 5q (MDS del(5q)). Zespół MDS del (5q) nie ma przyporządkowanego kodu ICD-10, jednakże Orphanet<sup>1</sup> klasyfikuje MDS (5q), jako ICD D46.7 tj. inne zespoły mielodysplastyczne.<sup>2</sup>

Specyficzną postacią MDS jest zespół mielodysplastyczny z delecją na chromosomie 5.

---

<sup>1</sup> Orphanet jest referencyjnym portalem zawierającym informacje na temat rzadkich chorób i leków sierocych, przeznaczonym dla każdej grupy odbiorców. Orphanet tworzy konsorcjum 40 państw, które zarządzane jest przez zespół z Francji.

Zarządzanie:

- Komitet Wykonawczy składający się z przedstawicieli Ministerstw Zdrowia poszczególnych państw członkowskich;
- Zarząd, w którego skład wchodzi Koordynatorzy z poszczególnych państw członkowskich;
- Międzynarodowy Zespół Redakcyjny redagujący encyklopedię Orphanetu;
- Oddany zespół w każdym kraju, którego działania koordynuje departament INSERM w Paryżu.

Ze strony polskiej prace koordynują pracownicy Zakład Genetyki Medycznej Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”.

Według danych uzyskanych z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) liczba pacjentów leczona lenalidomidem, we wskazaniu „zespoły mielodysplastyczne”, w ramach chemioterapii niestandardowej wynosiła w 2009, 2010 i 2011 roku odpowiednio 15, 30 i 14 osób.<sup>2</sup>

Z uwagi na powyższe, rozważania dotyczące przedmiotowego świadczenia skoncentrowano na analizie lenalidomidu w leczeniu zespołu MDS del (5q).

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Polska Unia Onkologii (PUO) 2009 podkreśla, że nie ma ogólnie przyjętych, opartych na wynikach badań zasad postępowania leczniczego w MDS, dlatego większość międzynarodowych zespołów ekspertów zaleca objęcie chorego badaniem klinicznym, jeśli tylko takie uznane, zarejestrowane badanie jest dostępne, a chory spełnia kryteria włączenia do niego. Podstawową decyzją dotyczącą leczenia jest określenie, czy pacjenta należy leczyć agresywnie, czy zachowawczo. U wszystkich takich chorych w wieku poniżej 65 lat powinno się rozważyć terapię agresywną. U osób z niskim wskaźnikiem rokowniczym (najogólniej obejmuje to chorych z RA (ang. *refractory anemia* – niedokrwistość oporna na leczenie bez obrączkowatych syderoblastów) i zespołem 5q-) celowe jest opóźnienie decyzji o rozpoczęciu leczenia agresywnego i obserwacja oraz leczenie zachowawcze (objawowe).

Progresja choroby lub pierwotna choroba z pośrednim i wysokim wskaźnikiem rokowniczym jest wskazaniem do terapii agresywnej. Leczenie to jest takie samo, jak w ostrej białaczce szpikowej i składa się z indukcji remisji, a następnie jej konsolidacji. Następnie sytuacja jest różna zależnie od tego, czy chory ma rodzinnego tkankowo zgodnego dawcę komórek krwiotwórczych, czy nie. Pacjenci poniżej 55. roku życia posiadający takiego dawcę powinni być możliwie szybko poddani zabiegowi przeszczepienia allogenicznego szpiku, przy czym w RA, RCMD i zespole 5q- u bardzo młodych chorych warto rozważyć wykonanie takiego zabiegu bez poprzedzającej go chemioterapii indukcyjnej i z zastosowaniem kondycjonowania niemieloablacyjnego. Chorzy poniżej 65. roku życia nieposiadający dawcy szpiku stanowią podstawową grupę osób leczonych tak, jak w ostrych białaczkach.

Agresywna chemioterapia w MDS jest obarczona większymi powikłaniami, niż w ostrej białaczce szpikowej. Wynika to z faktu, że klon nowotworowy silniej tłumi normalną hematopoezę. W białaczce znaczna część blastów jest uwalniana do krwiobiegu, w związku z czym wypieranie normalnej hematopoezy jest nieco mniej nasilone. Głębsze stłumienie normalnej hematopoezy w MDS oznacza znacznie większe koszty leczenia wspomagającego tej fazy terapii. Po zakończeniu konsolidacji, w razie utrzymywania się remisji całkowitej, należy przeszczepić szpik. Jeśli istnieją przeciwwskazania lub brak zgody na przeszczepienie szpiku stosuje się podtrzymywanie jak w ostrej białaczce szpikowej.

Postępowanie zachowawcze składa się z: leczenia wspomagającego; leczenia usiłującego „unormalnić” klon nowotworowy i tą drogą wydłużyć przeżycie i poprawić jakość życia.

Terapia wspomagająca obejmuje przede wszystkim profilaktykę i leczenie zakażeń, w tym zastosowanie G-CSF, a także podawanie ze wskazań: koncentratu krwinek czerwonych; koncentratu krwinek płytkowych; erytropoetyny.

Leczenie mające na celu „unormalnienie” klonu nowotworowego nie obejmuje jednego ogólnie przyjętego standardu postępowania. PUO uważa, że być może wyjątkiem stanie się zespół 5q-, przypadku którego opisano bardzo dobrą reakcję na nową pochodną talidomidu: lenalidomid.

W zależności od sytuacji wyjściowej pacjenta, doświadczenia i możliwości ośrodka oraz indywidualnej reakcji chorego na podjętą próbę leczniczą stosuje się: chemioterapię, leki indukujące różnicowanie komórek, leki immunomodulujące.<sup>2</sup>

Zalecenia ekspertów polskich - pod red. prof. Jadwigi Dwilewicz-Trojaczek, 2010

Rekomenduje się wybór metody leczenia uwzględniający typ MDS, kategorię ryzyka według IPSS lub WPSS, wiek chorego, stan ogólny oraz choroby współistniejące. Choroby współistniejące pogarszają rokowanie, tak samo jak zależność od przetoczeń i przetadowanie żelazem.

Rekomendacje szczegółowe dla lenalidomidu: lenalidomid stanowi leczenie celowane do stosowania w przypadku obecności klonów komórek z obecnością aberracji 5q- co związane jest z jego mechanizmem działania. Zaleca się prowadzenie leczenia lenalidomidem do czasu tolerowania

terapii. W przypadku wysokiego stężenia ferrytyny zalecane jest dodatkowo leczenie chelatujące. Lenalomid okazał się skuteczny bez względu na wcześniejsze stosowanie ESA, chociaż łączne ich stosowanie nie jest zalecane ze względu na ryzyko powikłań zakrzepowo zatorowych. Wiek pacjenta nie wpływa na skuteczność terapii lenalidomidem, ale u chorych w podeszłym wieku obserwuje się częstsze występowanie działań ubocznych.<sup>2</sup>

### Opis wnioskowanego świadczenia

Lenalidomid jest lekiem immunomodulującym drugiej generacji, pochodną talidomidu.

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5).<sup>3</sup>

Lenalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu *Natural Killer* (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT (*Natural Killer T-cells*), 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.<sup>3</sup>

Lenalidomid charakteryzuje się dwojakim mechanizmem działania u chorych z MDS. W postaciach z del(5q) selektywna supresja złośliwego klonu powodowana przez lenalidomid wynika w głównej mierze z pośredniego lub bezpośredniego hamowania dwóch istotnych dla regulacji cyklu komórkowego fosfataz: Cdc25 i PP2A; pod względem ich ekspresji patologiczne komórki charakteryzuje haplotypowa niewydolność (haploinsuficjencja), będąca skutkiem tej delecji. Ważną rolę w oddziaływaniu lenalidomidu na komórki dysplastycznego klonu odgrywa również zahamowanie ekspresji szeregu białek uczestniczących w ich podziale (cytokinezie).<sup>2</sup>

W przypadkach MDS bez del(5q) lenalidomid promuje natomiast erytropoezę, najprawdopodobniej w wyniku odblokowania unieczynnionej w tym schorzeniu drogi aktywacji białek przekąźniczych STAT5 przez zależne od ligandu (EPO) kinazy Lyn i Jak-2, jak również stymulację syntezy hemoglobiny płodowej w puli komórek CD34+<sup>2</sup>

Wskazania zarejestrowane lenalidomidu:

EMA (*European Medicines Agency*)– zarejestrowała lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

FDA (*Food and Drug Administration*)– zarejestrowała lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. Jako drugie wskazanie rejestracyjne FDA wymienia stosowanie lenalidomidu u pacjentów z anemią uzależnionych od przetoczeń, chorych na MDS (grupa małego lub pośredniego 1 ryzyka według klasyfikacji prognostycznej IPSS) związanych z aberracją chromosomalną del(5q) z dodatkowymi lub bez dodatkowych nieprawidłowości cytogenetycznych.<sup>2</sup>

Obie organizacje w leczeniu zespołów mielodysplastycznych nadały lenalidomidowi status tzw. leku sierocznego.<sup>2</sup>

Wniosek Ministerstwa Zdrowia dotyczy świadczenia „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”.<sup>2</sup>

Wskazanie we wniosku nie pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym w Unii Europejskiej. Obejmując heterogeniczną grupę nowotworów nie odnosi się bowiem precyzyjnie do żadnej z obowiązujących klasyfikacji chorób i dotyczy stosowania lenalidomidu poza wskazaniami (*off-label*).<sup>2</sup>

Lenalidomid jest finansowany ze środków publicznych na podstawie rozporządzeń Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148 z dnia 31 sierpnia 2009 r. z późn. zm.).<sup>2</sup>

W zakresie kontraktowania świadczeń przez Narodowy Fundusz Zdrowia lenalidomid jest finansowany w umowie w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy terapeutyczne, w ramach programu chemioterapii niestandardowej zgodnie z Zarządzeniem Nr 41/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 sierpnia 2011 r.<sup>2</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Z uwagi na brak pełnych analiz HTA odnośnie wnioskowanego wskazania, wykonano wyszukiwania własne w bazach publikacji medycznych, a następnie w wyniku selekcji wyszukanych badań, do dalszej analizy zakwalifikowano 5 badań klinicznych spełniających kryteria określone przez Agencję.

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (n=162), uzyskano uniezależnienie się od transfuzji na poziomie 56% dla grupy pacjentów przyjmujących lenalidomid w dawce 10 mg (LEN 10) oraz 42,6% dla pacjentów przyjmujących LEN w dawce 5 mg, (PLB 5,9%). Po 12 tygodniach od początku badania jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (*health-related quality of life*) była istotnie wyższa w grupach LEN 10 i LEN 5 w porównaniu z placebo. Mediana czasu od randomizacji do wstąpienia ostrej białaczki szpikowej (AML) wynosiła 36,1 mieś. w grupie LEN 10, i 31,8 mieś. w grupie LEN 5 (PLB to 30,9 mieś). Dla grup leczonych lenalidomidem 3-letnie przeżycie całkowite wyniosło 56,5%. Mediana czasu trwania TI (transfusion independence) nie została osiągnięta po medianie *follow-up* 1,55 roku, odpowiedzi wyniosły 60 do 67% u pacjentów bez progresji do AML. Współczynniki odpowiedzi cytogenetycznej wyniosły 50,0% dla LEN 10 i 25,0% dla LEN 5.

W pilotażowym otwartym jednoośrodkowym badaniu na populacji n=43, spośród 32 pacjentów uzależnionych od transfuzji uniezależniło się 20 (63%).

W wieloośrodkowym badaniu II fazy (n=214), (z wykluczonymi z badania pacjentami z delecją 5q), 56 (26%) pacjentów uniezależniło się od transfuzji po medianie czasu leczenia 4,8 tyg. z medianą czasu trwania 41 tyg.

W jednoramiennym otwartym badaniu II fazy (n=148) spośród populacji pacjentów, 112 (76%) uzyskało obniżenie potrzeby transfuzji (95% [CI], 68-82), a 99 (67%) pacjentów (95% CI: 59 - 74) całkowicie uniezależniło się od transfuzji, niezależnie od kariotypu. Spośród 85 pacjentów, których można było poddać ocenie, 62 zyskało poprawę cytogenetyczną, a 38 spośród 62 uzyskało całkowitą remisję cytogenetyczną.

W badaniu (n=11) po  $\geq$  24 tyg. terapii, stwierdzono wzrost poziomu hemoglobiny (Hb) u wszystkich pacjentów (5 uniezależniło się od transfuzji), mediana wzrostu wyniosła 6 g/dL.<sup>2</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Z uwagi na brak analizy klinicznej w rozumieniu Wytycznych AOTM, zestawiono dane dotyczące profilu bezpieczeństwa zaczerpnięte z charakterystyki produktu leczniczego, zidentyfikowanych badań klinicznych oraz komunikatów bezpieczeństwa.

Najczęstsze obserwowane działania niepożądane 3/4 stopnia to neutropenia i trombocytopenia. W jednym z przytoczonych badań klinicznych zaobserwowano również leukopenię, limfopenię oraz nadciśnienie w stopniu co najmniej 3.<sup>2</sup>

Wyszukane komunikaty bezpieczeństwa (URPL, FDA, Prescrire) informują o potencjalnym ryzyku wystąpienia u pacjentów leczonych lenalidomidem drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego, zawałów lub choroby niedokrwiennej serca, zespołów Stevens-Johnsona i Lyella, bradykardii, udaru, obrzęku płuc, reakcji 'przeszczep przeciw gospodarzowi' oraz zaburzeń czynności wątroby.<sup>2</sup>

### **Efektywność kosztowa**

W związku z brakiem analizy ekonomicznej wykorzystano wyniki amerykańskiej analizy efektywności kosztowej (*cost-effectiveness*) dla stosowania lenalidomidu we wskazaniu MDS z del (5q).

Zastosowanie lenalidomidu w stosunku do stosowania BSC (*best supportive care*) wiązało się z zyskaniem 0,53 lat życia wolnych od transfuzji oraz 0,25 życia w pełnym zdrowiu zgodnie ze wskaźnikiem QALY w horyzoncie rocznym. Roczne koszty terapii zostały oszacowane na 63 385 USD dla lenalidomidu oraz na 54 940 USD dla BSC.

Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności wynosił 16 066 USD/rok wolny od transfuzji oraz 35 050 USD/QALY.

Autorzy publikacji konkludują, że uzyskane współczynniki efektywności kosztów mieszczą się w granicach technologii efektywnych kosztowo w warunkach USA.<sup>2</sup>

Należy pamiętać, że wnioski z analiz ekonomicznych wykonanych w innych krajach nie mogą być bezpośrednio przekładane na warunki polskie ze względu na inne koszty i inne rozwiązania w zakresie organizacji systemu ochrony zdrowia.

### **Wpływ na system ochrony zdrowia**

Przy założeniu dziennej dawki lenalidomidu na poziomie 10 mg, miesięczny koszt terapii jednego pacjenta chorego na MDS del(5q) wyniesie około ■■■ PLN.

Zgodnie z wytycznymi Italian Society of Haematology w porozumieniu z Italian Group of Bone Marrow Transplant (GITMO) oraz Italian Society of Experimental Hematology (SIES, 2010), terapia powinna trwać minimum 4 cykle miesięczne. Oznacza to, że koszt terapii jednego pacjenta wyniesie około ■■■ PLN.<sup>2</sup>

Z danych uzyskanych z NFZ wynika, że wartość dotychczasowych zgód w latach 2009 – 2010 wynosiła około 2,9 mln i 3,8 mln PLN. W roku bieżącym osiągnęła poziom 2,35 mln PLN.<sup>2</sup>

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Italian Society of Haematology w porozumieniu z Italian Group of Bone Marrow Transplant (GITMO) oraz Italian Society of Experimental Hematology (SIES) 2010 wymienia potencjalne grupy docelowe dla leczenia lenalidomidem:

- Pacjenci uzależnieni od transfuzji, z pośrednim-1 i niskim ryzykiem w skali IPSS, z delecją 5q, izolowaną lub w połączeniu z innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi – leczenie pod kontrolą lenalidomidem w I linii w ramach rejestru lub badania klinicznego;
- Pacjenci z pośrednim-2 oraz wysokim ryzykiem w skali IPSS oraz delecją 5q, izolowaną lub w połączeniu z innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi, bez możliwości niezwłocznego przeprowadzenia alogenicznej transfuzji (HSCT) - leczenie lenalidomidem wyłącznie w ramach zatwierdzonych badań klinicznych;
- Pacjenci niezależnieni od transfuzji, z pośrednim-1 i niskim ryzykiem w skali IPSS, bez delecji 5q, niekwalifikujący się do terapii środkami stymulującymi erytropoezę ESA (tj. poziomem erytropoetyny w surowicy powyżej 500 mU/ml) lub po niepowodzeniu poprzedniej terapii ESA - leczenie lenalidomidem wyłącznie w ramach zatwierdzonych badań klinicznych;

Lenalidomid jest rekomendowany w zespole MDS z delecją 5q: dawka inicjująca 5-10 mg/dzień przez 21 dni w każdym miesiącu przez co najmniej 4 cykle leczenia.

National Comprehensive Cancer Network USA 2011. Odnośnie pacjentów z niskim ryzykiem z klinicznie istotną cytopenią Panel NCCN zaleca stratyfikację pacjentów na kilka grup. Pacjenci z delecją 5q oraz niedokrwistością objawową powinni przyjmować lenalidomid. Pozostali pacjenci z niedokrwistością objawową są kategoryzowani na podstawie poziomu erytropoetyny w surowicy.

- Pacjenci z poziomem  $\leq 500$  mU/ml powinni być leczeni rekombinowaną ludzką erytropoetyną lub darbopoetyną samodzielnie lub w skojarzeniu z G-CSF. Pacjenci nieodpowiadający na terapię powinni być leczeni azacytydyną, decytabiną lub lenalidomidem.

- Pacjenci z niedokrwistością z poziomem erytropoetyny  $>500$  powinni zostać poddani ocenie, która pozwoli określić prawdopodobieństwo odpowiedzi na terapię immunosupresyjną. Pacjenci z niedokrwistością z poziomem erytropoetyny  $>500$ , u których stwierdzono niskie prawdopodobieństwo odpowiedzi na terapię immunosupresyjną (globulina antytymocytarna lub cyklosporyna) powinni zostać poddani leczeniu azacytydyną, decytabiną lub lenalidomidem.

Pacjenci z niedokrwistością objawową i delecją 5q z/bez innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi powinni zostać włączeni do badania klinicznego z wykorzystaniem lenalidomidu.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Brak jest informacji na temat stanu finansowania wnioskowanej technologii (lenalidomidu *off-label*) ze środków publicznych w innych krajach.

PBAC w marcu 2011 roku udzielił negatywnej rekomendacji dla finansowania lenalidomidu po przedłożeniu badań dla stosowania lenalidomidu u transfuzjozależnych pacjentów z niskim i średnim stopniem ryzyka zespołu mielodysplastycznego z delecją 5q. Pacjenci leczeni lenalidomidem mieli istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uniezależnienia się od transfuzji niż pacjenci z grupy placebo. Stwierdzono również klinicznie istotną zmianę w jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) po 24 tyg. leczenia lenalidomidem. W grupie placebo odnotowano natomiast pogorszenie tego parametru. PBAC odrzucił wnioski ze względu na wysoki i jednocześnie niepewny współczynnik kosztów-efektywności. Ponowny wniosek o finansowanie odrzucono w lipcu tego roku z tym samym uzasadnieniem.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 marca 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-393/GB/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespołu mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”, na podstawie art. 31 e ust. 1a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 99/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespołu mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”.

### **Piśmiennictwo**

1. 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 zespołu mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-6. Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespołu mielodysplastyczne /mieloproliferacyjne. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.