

Rekomendacja nr 11/2012

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 kwietnia 2012 r.

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

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 Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ww. świadczenia w odniesieniu do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del (5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi. Ponadto Prezes przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości, iż zasadne jest podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Przejrzystości, uważa za zasadne utrzymanie finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń. Jednocześnie, w ślad za stanowiskiem Rady, uważa za zasadne podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny wnioskowanego leku, która jest bardzo wysoka w porównaniu do uzyskiwanego efektu leczniczego, zwłaszcza w świetle występujących działań niepożądanych.

Jednocześnie Prezes przychyliła się do stanowiska Rady, iż w po wykonaniu poszerzonej analizy bezpieczeństwa, nie odnaleziono informacji, które wpływałyby na zmianę ogólnych wniosków dotyczących bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w MDS, w porównaniu do wniosków z poprzedniego raportu¹.

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 poprawia jakość życia pacjentów z MDS i pozwala uniezależnić się od przetoczeń krwi. 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.

Problem zdrowotny

Obecnie, zarówno w klasyfikacji nowotworów według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), jak i Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, nie figuruje jednostka chorobowa „zespoły mielodysplastyczne /mieloproliferacyjne”.²

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.²

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

Zespoły mielodysplastyczne mogą ewoluować w kierunku ostrych białaczek szpikowych i z tego powodu bywają też określane jako stany przedbiałczkowe. 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.²

Według „Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data - May 2011 - Number 1”, chorobowość w przypadku zespołów mielodysplastycznych wynosi 22,8 przypadki na 100 000.²

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.²

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^{*} klasyfikuje MDS del (5q), jako ICD D46.7 tj. inne zespoły mielodysplastyczne.²

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

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.²

* 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. Ze strony polskiej prace koordynują pracownicy Zakład Genetyki Medycznej Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”.
2

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 oraz 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 czy 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.²

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 przeładowanie 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 zatorowych².

Wiek pacjenta nie wpływa na skuteczność terapii lenalidomidem, ale u chorych w podeszłym wieku obserwuje się częstsze występowanie działań ubocznych.²

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).³

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- α i IL-6) przez monocyty.³

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).²

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+²

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.²

Obie organizacje w leczeniu zespołów mielodysplastycznych nadały lenalidomidowi status tzw. leku sieroego.²

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

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*)².

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

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

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 badaniu klinicznym III fazy z randomizacją (n=162), uzyskano niezależenie 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 mies. w grupie LEN 10, i 31,8 mies. w grupie LEN 5 (PLB to 30,9 mies). 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 jednoosrodkowym badaniu na populacji 43 pacjentów, spośród 32 pacjentów uzależnionych od transfuzji niezależniło się 20 (63%).

W wieloosrodkowym badaniu II fazy (n=214), (z wykluczonymi z badania pacjentami z delecją 5q), 56 (26%) pacjentów niezależniło 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 niezależniło 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 niezależniło się od transfuzji), mediana wzrostu wyniosła 6 g/dL.²

Bezpieczeństwo stosowania

Poszerzoną analizę bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu dokonano na podstawie wszystkich dostępnych źródeł obejmujących badania kliniczne, charakterystykę produktu leczniczego (CHPL), informacje zamieszczone na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA i opracowania *Prescrire*, a także instytucji gromadzących informacje na temat bezpieczeństwa leków (MEDSAFE, TGA, LAREB, MHRA oraz DSRU)[†].

[†] MEDSAFE - New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority <http://www.medsafe.govt.nz/>

TGA - The Advisory Committee on the Safety of Medicines (Komisja w Therapeutic Goods Administration)

<http://www.tga.gov.au/safety/alerts.htm>

LAREB - Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb <http://www.lareb.nl/>

MHRA - Medicines and Healthcare products Regulatory <http://www.mhra.gov.uk/>

DSRU - Drug Safety Research Unit <http://www.dsru.org/>



Dodatkowo na stronach internetowych czasopism poświęconych tematyce bezpieczeństwa stosowania leków (*Expert Opinion on Drug Safety* i *Drug Safety*). Zidentyfikowano następujące materiały, zawierające dane na temat bezpieczeństwa lenalidomidu (oprócz ChPL): 6 badań klinicznych: MDS-001, MDS-002, MDS-003, MDS-004, MDS-007, MDS-009 (NCT01099267); na stronach URPL: 2 komunikaty bezpieczeństwa, 2 publikacje z Biuletynu Leków, 1 publikację z *Reactions*; na stronach EMA: informację odnośnie wycofania wniosku o dopuszczenie do obrotu; na stronie FDA: 1 komunikat; w *Prescrire*: 2 publikacje; na stronach MHRA: 2 alerty (w analizie wzięto pod uwagę ostatni z nich – aktualny); w czasopiśmie *Expert Opinion on Drug Safety*: 1 publikacja³. Zgodnie z informacjami z badań klinicznych, do najczęstszych działań niepożądanych 3 i 4 stopnia, związanych z podaniem lenalidomidu są neutropenia i trombocytopenia. W badaniach klinicznych większość objawów niepożądanych (62%) pojawiła się w pierwszych 8 tygodniach terapii i choć były one najczęstszą przyczyną modyfikacji dawki lenalidomidu, jednocześnie zapowiadały lepszą odpowiedź na leczenie i były możliwe do wyleczenia. W przywołanych badaniach sumarycznie raportowano 136 zgonów pacjentów, z czego w 6 przypadkach, jako prawdopodobną przyczynę zgonu wskazano podanie leku. EMA, FDA, URPL i MHRA opublikowały komunikaty bezpieczeństwa dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (*Second Primary Malignancy*) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid®. Komunikaty dotyczyły stosowania lenalidomidu w innych niż zatwierdzone wskazaniach (pacjenci z noworozpoznany szpiczakiem mnogim) oraz we wskazaniu zatwierdzonym (w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów uprzednio leczonych ze szpiczakiem mnogim). Nieinwazyjne drugie pierwotne nowotwory obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów złośliwych była guzami litymi. Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid® należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. Przed oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych badań przesiewowych pod kątem obecności drugich pierwotnych nowotworów oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami zaakceptowanymi dla produktu leczniczego Revlimid®. Nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. EMA wraz z producentem leku informowała, iż trwające obecnie badania, którym poddawany jest lenalidomid są kontynuowane zgodnie z planem oraz dodatkowo monitorowane pod kątem bezpieczeństwa stosowania leku. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu zostało ustalone jedynie dla stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. Lenalidomid jest lekiem o działaniu immunomodulującym, analogiem talidomidu. Talidomid posiada właściwości teratogenne, dlatego przeciwwskazane jest podawanie lenalidomidu kobietom w ciąży³. Opinie ekspertów klinicznych dla Agencji są różnicowane. Jeden z ekspertów podkreśla, iż w dalszym ciągu nie uzyskano zgody na dopuszczenie lenalidomidu do obrotu w krajach Unii Europejskiej i stosowania w zespołach mielodysplastycznych i mieloproliferacyjnych. Ponadto w związku z kolejnymi ostrzeżeniami o możliwości powstania drugiego nowotworu u chorych leczonych lenalidomidem, lek ten należy stosować wyłącznie we wskazaniu rejestracyjnym. Jednocześnie pojawiły się stwierdzenia iż „należy utrzymać stosowanie lenalidomidu w tej jednostce jak wskazują na to dane w USA (rejestracja FDA), a także dane autorów francuskich (Ades et al.)”

Agencja w swoim raporcie dodaje, że lenalidomid jest zarejestrowany w leczeniu zespołów MDS zarówno w Stanach Zjednoczonych jak i w Kanadzie. EMA nadała omawianemu produktowi leczniczemu status leku sierociego w zarejestrowanym wskazaniu.



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.²

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 zdrowia².

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.²

Z danych uzyskanych z NFZ wynika, że wartość dotychczasowych zgód w latach 2009 – 2011 wynosiła odpowiednio około 2,9 mln, 3,8 mln i 2,35 mln PLN. Liczba pacjentów objętych leczeniem we wskazaniu MDS wynosiła w 2009 r. 15 pacjentów w pozostałych latach odpowiednio 30 i 14 pacjentów³.

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 niezależni 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 mUI/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. 7

- Pacjenci z poziomem ≤ 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 innymi dodatkowymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi lub bez nich, 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 uzasadnieniem².

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12 grudnia 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-12508-24/GB/11), odnośnie rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 83/2011 oraz stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 99/2011 dotyczących stosowania substancji czynnej lenalidomid w leczeniu zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych, w ślad za pismem z dnia 21 lutego 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-36/GB/12) w przedmiocie dokonania ponownej oceny zasadności finansowania lenalidomidu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 18/2012 z dnia 16 kwietnia 2012 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2012 z dnia 16 kwietnia 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”.
2. Rekomendacja nr 83/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 23 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”.
3. Raport Nr: AOTM-OT-431-28/2011. Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne /mieloproliferacyjne. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.