



**Uchwała nr 54/15/2008 z dnia 16 października 2008 r.
w sprawie finansowania lenalidomidu (Revlimid®)
w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim w ramach wykazu leków refundowanych. Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie lenalidomidu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii talidomidem z deksametazonem w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, po obniżeniu kosztów terapii do poziomu terapii bortezomibem.

Uzasadnienie rekomendacji

Dostępne analizy wykazują, że lenalidomid jest skuteczny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, a ponadto ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do talidomidu w zakresie neurotoksyczności. Jednakże koszt uzyskania efektów zdrowotnych przy cenie leku zaproponowanej przez wnioskodawcę jest bardzo wysoki i znacznie przekracza poziom efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO².

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-4650-6132-5/CK/08) z dnia 31.03.2008r na podstawie wniosku o umieszczenie w wykazie leków refundowanych złożonym w Ministerstwie Zdrowia.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (plasmocytoma) jest klonalną proliferacją atypowych plazmocytozów produkujących monoklonalną immunoglobulinę, umiejscowioną najczęściej w kościach długich i stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i około 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Do objawów choroby należą bóle kostne w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, miednicy, żebrach, wywołane przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości, niedowłady i porażenia kończyn, hiperkalcemia, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolność nerek (u około 30% w chwili rozpoznania szpiczaka), neuropatia obwodowa zwykle o charakterze ruchowo-czuciowym,

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.

² Zgodnie z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zastosowanymi w analizach WHO-CHOICE i ustaleniami Rady Konsultacyjnej z posiedzenia 24 stycznia 2008 r. próg kosztów efektywności dla Polski (czyli koszt uzyskania QALY powyżej którego dana technologia najprawdopodobniej zostanie uznana za nieefektywną kosztowo) obliczony na podstawie najbardziej aktualnych dostępnych danych makroekonomicznych (PKB i liczba ludności z 2006 r.) wynosi 83 239 PLN/QALY (3x PKB *per capita*). Za technologie wysoce efektywne kosztowo można by uznać te, dla których koszt uzyskania QALY wynosi mniej niż 27 746 PLN (1x PKB *per capita*), zaś pozostałe należałoby uznać za efektywne kosztowo.



objawy zespołu nadmiernej lepkości krwi (u 10%), a także powiększenie wątroby i rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziony. Zapadalność w Europie wynosi ok. 4,5/100 000/rok. Choroba występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 6. dekadę życia, ale może ona wystąpić w każdym okresie. Około 15% chorych jest w wieku <60 lat, a <2% jest przed 40 r. ż. [1]. W Polsce szacunkowa populacja wynosi około 4000 chorych, a do leczenia talidomidem lub lenalidomidem kwalifikuje się około 20%, czyli 800 chorych [2].

Obecna standardowa terapia

W leczeniu nawracającego szpiczaka mnogiego stosowane są następujące schematy chemioterapii: winkrystyna/ doksorubicyna/ deksametazon (VAD), talidomid/ deksametazon (TD), doksorubicyna (postać liposomalna)/ winkrystyna/ deksametazon (DVD), bortezomib/ deksametazon, bortezomib/ doksorubicyna/ deksametazon (PAD), melfalan/ prednizon (MP), melfalan/ prednizon/ talidomid (MPT), melfalan/ prednizon/ bortezomib (MPB) oraz leczenie mieloablacyjne wspomaganie autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (auto-SCT) [2][3][4].

Proponowana terapia

Lenalidomid jest analogiem talidomidu o przeciwnowotworowym, przeciwangiogenetycznym, proerythropoetycznym i immunomodulacyjnym mechanizmie działania. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym osoczowych komórek szpiczaka mnogiego i guzów związanych 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 śródbłonka 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. Zalecana w terapii nawracającego/opornego szpiczaka mnogiego dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach [5].

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza efektywności klinicznej oparta na badaniach MM009 [6] i MM010 [7], porównująca skuteczność lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem do placebo z deksametazonem wykazała dłuższy czas do wystąpienia progresji choroby i lepszą odpowiedź na leczenie ogółem w grupie, u której stosowano lenalidomid.

Bezpieczeństwo terapii

Analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy również została oparta na badaniach MM009 i MM010. Wykazała ona w grupie leczonej lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem większe ryzyko rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych, większe ryzyko wystąpienia neutropenii i trombocytopenii, a także działania niepożądane 3 i 4 stopnia ze strony układu naczyniowego - zakrzepicę żył głębokich (DVT), zatorowość płucną (PE) czy żylną chorobę zakrzepowo-zatorowa (VTE) i infekcji ogółem 3 stopnia.

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna nie została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, co w połączeniu z przyjęciem w analizie przypadku bazowego różnego horyzontu czasowego dla kosztów (2 lata) i efektów (czas obejmujący zgon) zmniejsza jej wiarygodność. Oszacowane w dwuletnim horyzoncie czasowym koszty działań niepożądanych na jednego pacjenta w grupie leczonej lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w wysokości ■■■ zł oraz ■■■ zł w grupie leczonej deksametazonem z placebo wydają się bardzo niskie. Wyniki przedstawionej analizy ekonomicznej (wykorzystującej symulację zdarzeń dyskretnych) porównującej terapię lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem do monoterapii deksametazonem wykazały koszt

inkrementalny za dodatkowy rok życia (LYG) na poziomie ok. 120 tys. zł oraz za dodatkowy rok życia w pełnej jakości (QALY) na poziomie 173 tys. zł. Z uwagi na powyższe zastrzeżenia analiza ekonomiczna wnioskodawcy jest jednak mało wiarygodna.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy nie określa kosztów ponoszonych przez płatnika we wnioskowanym wskazaniu.

Piśmiennictwo:

1. A. Szczeklik red.: Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006 (str. 1537-1543).
2. Stanowisko Prof. dr n. med. Wiesława Jędrzejczaka Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii.
3. Stanowisko Prof. dr n. med. Andrzeja Hellmanna Prezesa Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów.
4. Stanowisko Prof. dr n. med. Krzysztofa Warzochy Dyrektora Instytutu Hematologii i Transfuzjologii.
5. EMEA Charakterystyka produktu leczniczego Revlimid.
6. Weber D. M., Chen C, Niesvizky R et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America; N Engl J Med 2007; 357: 2133–2142. (badanie MM009)
7. Dimopoulos M., Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma; N Engl J Med 2007; 357: 2123–2132 (badanie MM010)