



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 104/2014 z dnia 28 marca 2014 r.  
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10  
D47.1. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach  
świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D47.1. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Nie znaleziono przekonujących dowodów naukowych dokumentujących skuteczność działania lenalidomidu we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu D47.1. Warto podkreślić, że do chwili obecnej dąży się w międzynarodowej systematyce ICD-10 do sprecyzowania grupy wskazań przypisanych powyższemu kodowi. W odnalezionych publikacjach grupy pacjentów leczonych lenalidomidem są niejednorodne, także ze wskazaniami wykraczającymi formalnie poza kod D47.1. Leczenie jest prowadzone z reguły w terapii skojarzonej z prednizonem, a skuteczność takiej terapii nie jest wysoka wiążąc się jednocześnie ze znaczącymi i częstymi efektami niepożądanymi. Warto jest podkreślić, że w roku 2013 do płatnika publicznego wpłynęła tylko 1 wniosek o refundację terapii lenalidomidem we wskazaniach objętych kodem D47.1. Nie otrzymano żadnych opinii ekspertów w tej sprawie, co jest wyrazem dodatkowego dystansowania się do wnioskowanej technologii ze strony środowiska specjalistów. Stanowi to o praktycznej weryfikacji klinicznej zasadności stosowania tej technologii wobec dostępności akceptowanych komparatorów.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie leku lenalidomid w rozpoznaniu określonym kodem D47.1 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

W korespondencji z dnia 10 stycznia 2014 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: D47.1. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.



Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach.

### **Problem zdrowotny**

Nowotwory mieloproliferacyjne są klonalnymi rozrostami komórki macierzystej szpiku charakteryzującymi się proliferacją jednej lub kilku linii komórek – granulocytów, erytrocytów, megakariocytów lub mastocytów. Częstość występowania zespołów nieproliferacyjnych szacuje się na około 6-9/100 tys. Przewlekłe choroby mieloproliferacyjne początkowo mają łagodny przebieg – zachowana hematopoeza, nadprodukcja określonej linii komórkowej, większa lub mniejsza tendencja do metaplastji szpikowej w śledzionie – po okresie kilku bądź kilkunastu lat dochodzi do nieefektywnej hematopoezy i pojawienia się form blastycznych w szpiku oraz we krwi obwodowej, co z reguły jest równoznaczne z transformacją do ostrej białaczki szpikowej. U podłoża większości chorób mieloproliferacyjnych leżą przyczyny molekularne, mianowicie powstanie genu fuzyjnego BCR-ABL lub FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , a także mutacja genu KIT lub JAK-2. Wyżej wymienione mutacje genowe powodują nadprodukcję białek o właściwościach kinaz tyrozynowych, odpowiedzialnych za proliferację określonych linii komórkowych.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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), 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.

W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, wykazano selektywną zdolność lenalidomidu do hamowania wzrostu nieprawidłowych klonów komórkowych przez wywołanie apoptozy w komórkach z delecją 5q.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W przedmiotowym wskazaniu w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe: busulfanum, dacarbazinum, etoposidum, hydroxycarbamidum, interferon alfa, interferonum alfa-2a, interferonum alfa-2b.

Hydroksymocznik (hydroxycarbamidum) jest zarejestrowany w terapii przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

W ramach przeglądu systematycznego baz danych, zidentyfikowano 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do raportu, spośród których: publikacja Tefferi 2006 przedstawiała wyniki dwóch badań II fazy dotyczących stosowania lenalidomidu w terapii mielofibrozy z towarzyszącą metaplastją szpiku, publikacja Quintas-Cardama 2009 przedstawia wyniki otwartego badania II fazy dotyczącego stosowania lenalidomidu w połączeniu z prednizonem w terapii mielofibrozy, a publikacja Holle 2010 raportuje wyniki badania retrospektywnego odnoszącego się do pacjentów leczonych talidomidem lub lenalidomidem w dwóch szpitalach w Nijmegen (Holandia).

Tefferi 2006

W publikacji Tefferi 2006, analizowano dane pochodzące z dwóch klinik (Mayo Clinic i M.D. Anderson Cancer Center).

Do badania w klinice Mayo Clinic zakwalifikowano 27 pacjentów, z pośród których 25 (93%) było wcześniej leczonych (w tym 8 (30%) talidomidem). Poziom hemoglobiny u wszystkich pacjentów wynosił co najmniej 100 g/l, w tym u 21 pacjentów którzy byli zależni od transfuzji. Nieprawidłowości

cytogenetyczne (JAK2 V617F) wykryto u 13 (48%) pacjentów. Wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie lenalidomidem w dawce 10 mg/dzień.

Mediana okresu obserwacji po zakończeniu terapii wyniosła 19 miesięcy (zakres 6-20 miesięcy). W sumie, 10/27 (37%) pacjentów odpowiedziało na leczenie w odniesieniu do anemii lub splenomegalii. Spośród nich, u 4 pacjentów z tej grupy zaobserwowano normalizację poziomu hemoglobiny, a dwóch pacjentów stało się niezależnymi od transfuzji. Pozostałych 4 pacjentów wykazało nieznaczną odpowiedź w redukcji splenomegalii, bez poprawy w poziomie hemoglobiny, która utrzymywała się od 1 do 3 miesięcy. Remisja u dwóch pacjentów z nieznaczną anemią, utrzymywała się przez co najmniej 6 miesięcy.

Spośród pacjentów biorących udział w badaniu, 8 zmarło - wszyscy po zaprzestaniu terapii, a większość zgonów wiązała się z progresją choroby. Dwóch pacjentów zmarło w wyniku rozwoju ostrej białaczki, około 14 i 60 tygodni po zakończeniu udziału w badaniu; 4 pacjentów zmarło w wyniku progresji choroby nie związanej z transformacją do białaczki, odpowiednio około 3, 4, 24 i 36 tygodnia po zakończeniu udziału w badaniu. Jeden pacjent zmarł z powodu zastoinowej niewydolności krążenia i niewydolności nerek po około 3 tygodniach od zaprzestania przyjmowania leku. U jednego pacjenta przyczyną zgonu była sepsa i niewydolność nerek - zgon nastąpił po 24 tygodniach od zaprzestania terapii.

W badaniu przeprowadzonym w M.D. Anderson Cancer Center wzięło udział 41 pacjentów, spośród których 36 (88%) było wcześniej leczonych, a 13 (32%) pacjentów było poddanych terapii talidomidem. Do badania włączono pacjentów z poziomem hemoglobiny wyższym, niż 100 g/l, o ile zaobserwowano u nich objawy splenomegalii lub trombocytopenii. Jednocześnie, poziom hemoglobiny niższy <100 g/l stwierdzono u 19 pacjentów (46%) spośród 41 pacjentów włączonych do badania, w tym 13 (32%), którzy byli zależni od transfuzji krwi w momencie kwalifikacji do badania. Kryteria włączenia obejmowały również liczbę płytek krwi wynoszącą co najmniej  $30 \times 10^9/l$ . Nieprawidłowości cytogenetyczne stwierdzono u 17 (42%) pacjentów. Mutację JAK2 V617F stwierdzono u 18 (51%) pacjentów spośród 35 przebadanych.

Mediana okresu obserwacji po zakończeniu terapii wyniosła 5 miesięcy (zakres 1-14 miesięcy). W sumie, do momentu zebrania danych, 21 (51%) pacjentów było dalej poddanych terapii. U 10 (24%) pacjentów zaobserwowano odpowiedź na leczenie w odniesieniu do: anemii (n = 2), splenomegalii (n = 6) lub obu (n = 2). U 4 (21%) spośród 19 pacjentów z wyjściowym poziomem hemoglobiny niższym niż 100 g/l (w tym 1 zależny od transfuzji) stwierdzono znaczną odpowiedź, potwierdzoną normalizacją poziomu hemoglobiny. Spośród nich, 3 pacjentów było negatywnych dla mutacji JAK2 V617F. U całej czwórki pacjentów, mielofibroza z towarzyszącą metaplastją szpiku rozwinęła się de novo, bez historii czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej. Powiększenie śledziony oceniane palpacyjnie stwierdzono u 2 z 4 pacjentów przed rozpoczęciem terapii. W wyniku leczenia, u jednego pacjenta śledziona przestała być wyczuwalna, a u drugiego pacjenta w wyniku leczenia uległa zmniejszeniu z 10 do 2 centymetrów.

Tylko u 1 z 4 pacjentów u których zaobserwowano znaczącą poprawę, stwierdzono nieprawidłowości cytogenetyczne w momencie kwalifikacji do badania (trisomia 9), na którą nie mało wpływu leczenie. Spośród 4 pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryterium anemii, 3 pozostało w remisji przez okres od 6 do 36 tygodni aktywnego leczenia. U jednego pacjenta nastąpił nawrót choroby.

Spośród 8 pacjentów u których zaobserwowano odpowiedź śledziony, 6 nie kwalifikowało się do odpowiedzi anemii z uwagi na wyjściowy poziom hemoglobiny przekraczający 100 g/l lub brak towarzyszącej odpowiedzi w anemii. Spośród tych 6 pacjentów, u 2 nastąpił nawrót choroby w trakcie terapii. Odpowiedź płytek obserwowano u 6 z 12 pacjentów z trombocytopenią, z medianą wzrostu liczby płytek równą  $60 \times 10^9/l$  w stosunku do wartości wyjściowych. Spośród pacjentów z mutacją JAK2 V617F, 4/6 pacjentów odpowiedziało na leczenie.

Quintas-Cardama 2009

Prospektywne, jednośrodkowe badanie otwarte II fazy, oceniające skuteczność lenalidomidu i prednizonu w terapii pierwotnej mielofibrozy. Wyjściową dawkę lenalidomidu ustalono na 10 mg/dzień w przypadku liczby płytek niższej niż  $100 \times 10^9/l$ , w pozostałych przypadkach dawka początkowa wyniosła 5 mg/dzień.

Terapię stosowano w cyklach 28 dniowych, w ramach których lenalidomid podawano przez 21 dni oraz stosowano 7 dniową przerwę. Terapię lenalidomidem prowadzono przez co najmniej 6 miesięcy, chyba że wystąpiła znacząca toksyczność.

Prednizon podawano w dawce 30 mg/dzień w pierwszym cyklu, 15 mg/dzień podczas drugiego cyklu i 15 mg co drugi dzień podczas trzeciego cyklu. W dalszych cyklach nie podawano prednizonu. Dawkowanie lenalidomidu mogło być modyfikowane – dawkę redukowano w przypadku działań niepożądanych, bądź zwiększano u pacjentów z chorobą proliferacyjną, której nie udało się kontrolować po wstępnym cyklu leczenia.

W badaniu uczestniczyło 40 pacjentów (23 mężczyzn). Mediana czasu obserwacji wyniosła 22 miesiące (zakres, 6 – 27 miesięcy). Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 12 (30%) pacjentów. W sumie, odpowiedź na leczenie w 4 i 12 miesiącu badania wyniosła odpowiednio 23% i 30%. Odpowiedź na leczenia zaobserwowano zarówno dla pacjentów, którzy byli wcześniej poddani terapii (n = 7), jak i u pacjentów nie leczonych (n = 5). Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 12 tygodni (zakres, 2 – 32 tygodni). Żaden z pacjentów uzyskał pełnej odpowiedzi ocenianej kryteriami IWG, które definiują pełną odpowiedź, jako całkowite ustąpienie zwłóknienia szpiku kostnego. Jednakże, trzech pacjentów (7,5%; wszyscy negatywni dla JAK2 V617F), spełnili kryteria dla pełnej odpowiedzi z wyłączeniem histologicznej remisji zwłóknienia szpiku kostnego i zostali zakwalifikowani jako pacjenci z częściową remisją, która utrzymała się przez medianę czasu wynoszącą 18 miesięcy (zakres, 6 do 21 miesięcy). Jeden pacjent u którego stwierdzono częściową remisję, uzyskał ją pomimo wcześniejszego niepowodzenia terapii talidomidem w skojarzeniu z prednizonem. Dodatkowo, 9 pacjentów (22,5%; ośmiu JAK2 V617F pozytywnych, jeden JAK2 V617F negatywny) uzyskało poprawę kliniczną, która utrzymała się przez medianę czas 18 miesięcy (zakres, 3,5 do >24 miesięcy). Znaczącą odpowiedź ocenianą zmianą poziomu hemoglobiny uzyskano u 7 spośród 23 pacjentów u których poziom hemoglobiny przed rozpoczęciem badania był niższy niż 10 g/dl lub którzy byli zależni od transfuzji (30%, trzech z częściową remisją i 4 z poprawą kliniczną). Odpowiedź na leczenie stwierdzono również u 10 z 24 pacjentów (42%; 2 z częściową remisją, 8 z poprawą kliniczną) z splenomegalią wyczuwalną w badaniu palpacyjnym co najmniej 5 cm poniżej lewego brzegu żebrowego. Odpowiedź na leczenie obserwowano zarówno u pacjentów z (8 z odpowiedzią kliniczną) i bez (3 z częściową remisją, 1 z poprawą kliniczną) mutacji JAK2 V617F. Żaden z pacjentów u których przed rozpoczęciem terapii stwierdzono neutropenię (n = 2) lub trombocytopenię (n = 6) nie osiągnęło poprawy klinicznej. Dwóch pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, utraciło odpowiedź po 6 i 9 miesiącach badania. Na chwilę prezentacji wyników, 10 pacjentów pozostało przy terapii lenalidomidem, a żaden z pacjentów nie zmarł.

Holle 2010

Badanie retrospektywne w oparciu o dane pacjentów leczonych talidomidem lub lenalidomidem w dwóch szpitalach w Nijmegen (Holandia). Pierwszy pacjent został poddany terapii w lutym 2004, a ostatnia ocena kontrolna miała miejsce w lutym 2009 roku. U pacjentów zakwalifikowanych do tej analizy zdiagnozowano przewlekłą idiopatyczną mielofibrozę, zarówno pierwotną, jak i wtórną do czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.

Wskazaniem do terapii była mielofibroza i cytopenia, a w wielu przypadkach anemia. Wstępnie 14/15 pacjentów było poddanych terapii talidomidem, jednak z uwagi na toksyczność lub brak odpowiedzi na leczenie, 6/14 pacjentom zmieniono terapię na lenalidomid, a jeden pacjent rozpoczął terapię od przyjmowania lenalidomidu.

Znaczącą odpowiedź zdefiniowano jako normalizację parametrów krwi, a dla pacjentów zależnych od transfuzji, dodatkowo uniezależnienie od przetoczeń krwi. W przypadku wzrostu liczby krwinek we krwi lub spadku wielkości śledziona przy braku normalizacji, odpowiedź definiowano jako ograniczoną.

Siedmiu pacjentów przyjmowało lenalidomid, spośród których 6/7 było wcześniej poddanych terapii talidomidem. Początkowa dawka lenalidomidu wyniosła 10 mg/dzień u 5 pacjentów; 15 mg u jednego pacjenta i 25 mg u pozostałego pacjenta. U jednego pacjenta przyjmującego lenalidomid w dawce 10 mg, terapia musiała zostać przerwana po 3 tygodniach z powodu pancytopenii, a u drugiego, po 3 miesiącach z powodu biegunki, mimo że obniżono dawkowanie.

U 2/7 pacjentów przerwano terapię lenalidomidem z powodu efektów niepożądanych. U 4/7 pacjentów terapia okazała się skuteczna (znacząca odpowiedź na leczenie), z czego u jednego pacjenta dopiero po włączeniu do terapii prednizonu.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Najczęstsze działania niepożądane 3. i 4. stopnia związane ze stosowaniem lenalidomidu obejmowały neutropenię, zmęczenie, trombocytopenię, świąd, anemię, duszności oraz wysypkę. Spośród pacjentów analizowanych w ramach włączonych do badań, efekty niepożądane odpowiadały za przerwanie terapii u 13/82 pacjentów. Zanotowano 8 zgonów, jednak żaden z nich nie był związany ze terapią lenalidomidem.

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

Analiza wykazała, iż zastosowanie lenalidomidu będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na jeden dzień chemioterapii średnio o █████ PLN (44,03 PLN – █████ PLN) zarówno z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

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

Ze względu na brak szczegółowych danych przedstawiono aktualny stan finansowania produktu leczniczego: lenalidomid w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Przygotowano także zestawienie szacowanych rocznych kosztów refundacji. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych otrzymanych z NFZ.

Wartość refundacji dla produktu leczniczego (Revlimid) lenalidomid w wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 wyniosła w roku 2013 ponad 55 tys. PLN.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania lenalidomidu w porównaniu z dotychczas stosowanym schematem leczenia opartym o hydroksykarbamid, finansowanie lenalidomidu ze środków publicznych będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rządu 55,5 tys. PLN (13,8 tys. PLN – █████ PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

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

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do stosowania lenalidomidu w terapii przewlekłej choroby układu wytwórczego szpiku. Dwie spośród nich, rekomendują stosowanie lenalidomidu w terapii anemii w przebiegu pierwotnej mielofibrozy w przypadku obecności delecji del(5)(q31). Jedne wytyczne rekomendują stosowanie lenalidomidu w pierwszej linii leczenia splenomegalii w przebiegu mielofibrozy w przypadku stwierdzenia anemii z liczbą płytek krwi  $>100 \times 10^9/l$ .

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Lenalidomid, w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 (Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku), AOTM-RK-431-13/2014, marzec 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.