



Rekomendacja nr 206/2014

z dnia 1 września 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu
w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46 (zespoły
mielodysplastyczne) D46.0 (oporna niedokrwistość bez
syderoblastów), D46.1 (oporna niedokrwistość z syderoblastami),
D46.2 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów), D46.3
(oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją),
D46.4 (oporna niedokrwistość, nieokreślona), D46.7 (inne zespoły
mielodysplastyczne), D46.9 (zespół mielodysplastyczny,
nieokreślony), realizowanego w ramach chemioterapii
niestandardowej**

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46 (zespoły mielodysplastyczne), D46.0 (oporna niedokrwistość bez syderoblastów), D46.1 (oporna niedokrwistość z syderoblastami), D46.2 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów), D46.3 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją), D46.4 (oporna niedokrwistość, nieokreślona), D46.7 (inne zespoły mielodysplastyczne), D46.9 (zespół mielodysplastyczny, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46 (zespoły mielodysplastyczne), D46.0 (oporna niedokrwistość bez syderoblastów), D46.1 (oporna niedokrwistość z syderoblastami), D46.2 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów), D46.3 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją), D46.4 (oporna niedokrwistość, nieokreślona), D46.7 (inne zespoły mielodysplastyczne), D46.9 (zespół mielodysplastyczny, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w



ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Dla leku powinien być stworzony program lekowy.

Lenalidomid (Revlimid) jest produktem leczniczym, który jest skutecznie stosowany w szpiczaku mnogim. Produkt ten ma duże znaczenie terapeutyczne w zespołach mielodysplastycznych (MDS) - rzadkich chorobach krwi związanych z poważną niedokrwistością, m.in. leczonej częstymi transfuzjami krwi. Lenalidomid jest rekomendowany przez liczne towarzystwa naukowe szczególnie u pacjentów z delecją ramienia długiego chromosomu 5-ego (tzw. del 5q) z grupy niskiego ryzyka lub pośredniego-1 ryzyka z objawową anemią. Na terapię lenalidomidem odpowiada ok 60-65% chorych (wyniki w populacji pacjentów z del5q z grupy niskiego ryzyka po niepowodzeniu leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę), a mediana trwania uniezależnienia się od transfuzji RBC wynosi 2-2,5 lat, odpowiedź cytogenetyczną osiąga 50-75% przypadków.

Lenalidomid jest bardzo kosztownym lekiem nie przedłużającym życia, ale podwyższającym jego jakość w okresie co najmniej 6,5-12 miesięcznym, w czasie którego nie są konieczne comiesięczne transfuzje. Do negatywnych aspektów stosowania lenalidomidu zalicza się poważne zdarzenia niepożądane związane z krańcową niewydolnością wątroby oraz możliwością wystąpienia choroby nowotworowej.

W związku z powyższym zasadne jest utworzenie programu lekowego kierowanego do pacjentów ze stwierdzoną mutacją del 5q, leczonych w wyspecjalizowanych ośrodkach pod ścisłą kontrolą lekarzy specjalistów.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46 (zespoły mielodysplastyczne) D46.0 (oporna niedokrwistość bez syderoblastów), D46.1 (oporna niedokrwistość z syderoblastami), D46.2 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów), D46.3 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją), D46.4 (oporna niedokrwistość, nieokreślona), D46.7 (inne zespoły mielodysplastyczne), D46.9 (zespół mielodysplastyczny, nieokreślony), 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.)

Problem zdrowotny

Zespoły mielodysplastyczne (MDS) są chorobami klonalnymi układu krwiotwórczego, które charakteryzuje nieefektywna hematopoeza i częsta transformacja w ostre białaczki. Zapadalność roczna na MDS w Europie wynosi 2,1-12,6/100 tys., a u osób >70 lat – 15-50/100 tys. Mediana wieku zachorowań wynosi 60-75 lat. Choroba ok 2 razy częściej dotyka mężczyzn niż kobiety.

Opis wnioskowanego świadczenia

Lenalidomid ma działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności hamuje on 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- α i IL-6) przez monocyty.

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

Produkt leczniczy Revlimid (lenalidomid) zarejestrowany jest do stosowania w następujących wskazaniach:

- w skojarzeniu z deksametazonem do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia;
- do leczenia pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Alternatywna technologia medyczna

Polskie wytyczne kliniczne w MDS oprócz lenalidomidu zalecają także: leczenie objawowe, leczenie czynnikiem stymulującym erytropoezę – ESA (z/bez czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów lub granulocytów i makrofagów – G-CSF/GM-CSF), azacytydynę, decytabinę, leczenie immunosupresyjne, intensywną chemioterapię, przeszczepienie lub udział w badaniu klinicznym.

W ocenianych rozpoznaniach w 2013-2014 r. w ramach programu chemioterapii niestandardowej, obok lenalidomidu, refundowane były: azacytydyna, deferazyroks, darbepoetyna alfa. Natomiast w ramach chemioterapii: leki przeciwnowotworowe (np. azacytydyna, cytarabina) i leki stosowane w leczeniu wspomagającym (np. ondansetron, ESA, G-CSF).

Podmiot odpowiedzialny w dostarczonych do AOTM analizach, jako komparator dla lenalidomidu wskazał najlepsze leczenie wspomagające.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu AOTM włączono 1 badanie III fazy (MDS-004) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z udokumentowanymi MDS z niskim lub pośrednim-1 ryzykiem w skali IPSS z delecją 5q31 z/bez dodatkowych zaburzeń cytogenetycznych oraz z anemią zależną od przetoczeń.

W badaniu tym wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść lenalidomidu (w dawce 5 mg i 10 mg) w porównaniu do placebo, odnośnie wystąpienia: uniezależnienia się od przetoczeń oraz odpowiedzi cytogenetycznej. Pomędzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do wystąpienia: zgonu, progresji do AML oraz progresji cytogenetycznej.

Średnie zmiany w ocenie jakości życia (12 tydzień vs wartości początkowe) były istotnie statystycznie wyższe w grupie lenalidomidu 10 mg (5,8 vs -2,5, $p < 0,05$) i lenalidomidu 5 mg (5,9 vs -2,5, $p < 0,05$) w porównaniu do placebo.

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła: 44,5 miesiąca [95%CI: 35,5; NS] w grupie przyjmującej lenalidomid 10 mg, $\geq 35,3$ miesiąca [95%CI: 24,6; NS] w grupie lenalidomidu 5 mg oraz 42,4 miesiąca [95%CI: 31,9; NS] w grupie placebo. Odsetek chorych z 3-letnim przeżyciem (skumulowany dla lenalidomidu) wyniósł: 56,5% (95% CI: 49,5%-63,4%). Mediana czasu do wystąpienia progresji cytogenetycznej wyniosła: 93 dni (zakres: 85-170), 85 dni (zakres: 83-339) oraz 99 dni (zakres: 83-172) odpowiednio dla lenalidomidu 10 mg, 5 mg oraz placebo. Mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń oraz mediana czasu do progresji AML (w grupach lenalidomidu) nie zostały osiągnięte w badaniu. Ryzyko AML (skumulowane dla lenalidomidu) wyniosło 16,8% (CI 95%: 9,8-23,7) podczas 2 lat oraz 25,1% (95% CI: 17,1-33,1) w czasie 3 lat.

1 ze 101 zgonów był rozpatrywany przez badacza, jako związany z terapią (zatorowość płucna).

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu MDS-004 wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść lenalidomidu (w dawce 10 mg, jak i 5 mg) w porównaniu do placebo odnośnie: ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj.: neutropenii, trombocytopenii, leukopenii, a także dla zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (tylko dla porównania LEN 5 mg vs PLC). Pomiędzy grupami nie raportowano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: anemii, zakrzepicy żył głębokich ciężkiego stopnia oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (dla porównania LEN 10 mg vs PLC).

W badaniu raportowano także inne ciężkie zdarzenia niepożądane, tj.: infekcje (9-16%) i gorączki neutropeniczne (1-3%). Z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych trzeba było zredukować dawki leków u 52-55% pacjentów oraz przerwać leczenie u 29-46% chorych.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Revlimid najczęstsze działania niepożądane związane są z: mielosupresją (neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia), układem pokarmowym (zaparcia, biegunka, nudności), zaburzeniami skórными (wysypka, świąd) oraz zmęczeniem, czy kurczami mięśni. Do ciężkich działań niepożądanych należą: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa oraz mielosupresja (neutropenia, gorączka neutropeniczna, trombocytopenia).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami po stosowania lenalidomidu może wystąpić rabdomioliza, ciężka neuropatia obwodowa, zespół litego guza, reakcje alergiczne/nadwrażliwość, zespół Stevens-Johnsona, toksyczna rozptyłowa martwica naskórka, niewydolność wątroby czy drugi pierwotny nowotwór.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W analizie ekonomicznej (AE) podmiotu odpowiedzialnego wykonano analizę kosztów-użyteczności. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy w perspektywy NFZ.

Wyniki AE podmiotu odpowiedzialnego wskazują, że zastąpienie najlepszego leczenia wspomagającego przez lenalidomid w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z izolowaną delecją 5q, u których inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe,

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z konserwatywną prognozą AOTM (na podstawie danych NFZ) wydatki ponoszone przez NFZ w 2014 r. na leczenie lenalidomidem w ocenianych rozpoznaniach wg ICD-10 wyniosą: 16,72 mln zł (liczba pacjentów to: 356).

Natomiast według analizy wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego wydatki ponoszone przez NFZ na leczenie lenalidomidem chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji

5q

Aktualnie w Polsce lenalidomid jest refundowany w ramach programu lekowego dotyczącego szpiczaka mnogiego oraz w ramach chemioterapii niestandardowej w ocenianych rozpoznaniach wg ICD-10.

W 2013 roku wydano 406 zgód na leczenie lenalidomidem w ramach chemioterapii niestandardowej u chorych z MDS, co wyniosło 14,45 mln zł, natomiast do maja 2014 roku wydano 113 zgód, których wartość wyniosła 5,10 mln zł.

Zgodnie z odnalezionymi informacjami lenalidomid jest refundowany w Australii w MDS m.in.: z delecją 5q z grupy niskiego lub pośredniego-1 ryzyka. Niniejsza substancja czynna jest także finansowana ze środków publicznych w Czechach oraz na Słowacji (brak danych o wskazaniu).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W 8 odnalezionych wytycznych klinicznych (polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013, Instytut Hematologii i Transfuzjologii 2010; europejskie European Society for Medical Oncology 2014, European LeukemiaNet 2013; skandynawska Nordic MDS Group 2014; brytyjska British Journal of Haematology 2014; włoska Italian Society of Haematology, SIES, Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo 2010; amerykańska National Comprehensive Cancer Network 2014) lenalidomid jest zalecany w leczeniu MDS z grupy niskiego lub pośredniego-1 ryzyka, szczególnie z delecją 5q. Według wytycznej amerykańskiej i włoskiej można stosować lenalidomid jako jedną z opcji terapeutycznych także u pacjentów z objawową anemią (pacjenci bez del 5q), gdy inne sposoby leczenia są niewystarczające. Dodatkowo zalecenia włoskie dopuszczają możliwość zastosowania lenalidomidu u pacjentów z MDS z grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka z nieprawidłowościami cytogenetycznymi, w tym delecją 5q, w sytuacji gdy nie ma dawcy szpiku.

W wyniku przeprowadzono wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 5 dokumentów dotyczących stosowania lenalidomidu w rozpatrywanych wskazaniach (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2013, 2011, 2011; Ministry of Health and Long-Term Care Ontario Public Drug Programs 2009; Scottish Medicines Consortium 2014).

W 2 z 3 odnalezionych rekomendacjach finansowych (australijska oraz szkocka) zalecało się refundację lenalidomidu w leczeniu pacjentów z MDS z delecją 5q o niskim lub pośrednim-2 ryzyku. W dokumentach zwrócono uwagę na akceptowalną kosztową efektywność leku oraz jego skuteczność. Rekomendacja kanadyjska zalecała finansowanie ze środków publicznych lenalidomidu, ale tylko pod warunkiem obniżenia jego ceny; ostatecznie uzyskał on refundację w ramach Exceptional Access Programme u pacjentów spełniających określone kryteria (MDS z del 5q z grupy niskiego lub pośredniego-1 ryzyka z objawową anemią).

Ponadto lenalidomid został wykluczony z oceny przez AWMSG (Walia), ze względu na trwające prace nad rekomendacją NICE. Aktualnie rekomendacja NICE jest w fazie konsultacji, jednakże aktualne stanowisko głosi, że pomimo niepewnego wskaźnika ICER terapia lenalidomidem w leczeniu MDS połączonego z izolowaną delecją 5q będzie rekomendowana jako kosztowo-efektywna.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.07. 2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-126/DJ/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń refundowanych świadczenia realizowanego w ramach chemii niestandardowej podanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D46 (zespoły mielodysplastyczne) D46.0 (oporna niedokrwistość bez syderoblastów), D46.1 (oporna niedokrwistość z syderoblastami), D46.2 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów), D46.3 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją),

D46.4 (oporna niedokrwistość, nieokreślona), D46.7 (inne zespoły mielodysplastyczne), D46.9 (zespół mielodysplastyczny, nieokreślony), na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 258/2014 z dnia 1 września 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 258/2014 z dnia 1 września 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Lenalidomid we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46 (zespoły mielodysplastyczne) D46.0 (oporna niedokrwistość bez syderoblastów), D46.1 (oporna niedokrwistość z syderoblastami), D46.2 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów), D46.3 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją), D46.4 (oporna niedokrwistość, nieokreślona), D46.7 (inne zespoły mielodysplastyczne), D46.9 (zespół mielodysplastyczny, nieokreślony) Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej AOTM-OT-431-33/2014