



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Raport Nr: AOTM-OT-431-33/2014

Warszawa, 27 sierpnia 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: Celgene Sp.z.o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Celgene Sp.z.o.o. – podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności: (Celgene Sp.z.o.o.).

Zastosowane skróty:

AE – ang. *adverse event* - zdarzenia niepożądane
AHRQ – Agency For Healthcare Research And Quality
allo-HSCT – ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AML – ostra białaczka szpikowa
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATC - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej
AUD – dolar australijski
b/d – brak danych
BSC – ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CED – Committee to Evaluate Drugs
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMML – przewlekła białaczka mielomonocytoza
CR – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź
DDD – ang. *defined daily dose* – dobowy dawka leku
EMA – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków
EOD – Executive Officer Decision
ESA – ang. erythroid stimulating agents – czynniki stymulujące erytropoezę
ESMO – European Society For Medical Oncology
FAB – klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska
FDA - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-CSF – granulocyte-colony stimulating factor – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GM-CSF – ang. granulocyte-monocyte-colony stimulating factor – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
HAS – fr. *Haute Autorité De Santé*
HbF – hemoglobin płodowa
HSCT – ang. hematopoietic stem cell transplantation – przeszczepienie szpiku kostnego
HTA – ang. *Health Technology Assessment* – Ocena Technologii Medycznych
i.v. – ang. *intravenous* – dożylnie
ICSI – Institute for Clinical Systems Improvement
IHIT – Instytut Hematologii i Transfuzjologii
IPSS – ang. *International Prognostic Scoring System* – Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy
KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
LEN – lenalidomid
MDS – zespoły mielodysplastyczne
MDS-U – nieklasyfikowany zespół mielodysplastyczny
MZ – Ministerstwo Zdrowia
n/d – nie dotyczy
NCCN – The National Comprehensive Cancer Network
NCI – National Cancer Institute
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC – National Health and Medical Research Council (NHMRC)
NICE – National Institute for Health and Care Excellence
NNH – ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NS – nie osiągnięto
NZGG – New Zealand Guidelines Group
OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans
ORR – ang. *objective response rate* - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite
PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS – Pharmaceutical Benefits Scheme
PFS – ang. *progression-free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby
PLC – placebo
PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź

PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

PUO – Polska Unia Onkologii

QALY – ang. *quality-adjusted life year* – rok życia skorygowany o jakość

QoL – ang. *quality of life* - jakość życia

RA – niedokrwistość oporna

RACGP – Royal Australian College of General Practitioner

RAEB – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów

RAEB-t – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji blastycznej

RARS – niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów

RCMD – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją

RCMD-RS – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją z obecnością pierścieniowatych syderoblastów

RCT – ang. *randomized controlled trial* – badanie randomizowane

RCUD – cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją

RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyka

RK – Rada Konsultacyjna

RN – neutropenia oporna na leczenie

RP – Rada Przejrzystości

RR – ang. *relative risk, risk ratio* – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RT – małopłytkowość oporna na leczenie

SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SMC – Scottish Medical Consortium

TTP – ang. *time to progression* - czas do progresji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r., Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.)

WHO – ang. *World Health Organization*

WPSS – ang. *WHO Prognostic Scoring System*

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu.....	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	13
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	14
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	14
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych.....	14
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
2.3. Interwencje oceniane i komparatory	15
2.3.1. Interwencje	15
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	15
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	16
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena.....	16
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	16
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	16
2.3.2. Komparatory	18
2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	18
3. Opinie ekspertów	21
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	22
4.1. Rekomendacje kliniczne	22
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	29
4.3. Podsumowanie rekomendacji	30
5. Finansowanie ze środków publicznych.....	32
5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce	32
5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	34
5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	40
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	41
6.1. Analiza kliniczna	41
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	41
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	41
6.1.2.1. Opracowania wtórne	41
6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych	43
6.1.2.3. Bezpieczeństwo	48
6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	49
6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych	51
6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia	54
7. Podsumowanie	55
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	55

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	55
8. Piśmiennictwo.....	58
9. Załączniki	59

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 2014.07.30
MZ-PLA-460-19199-126/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Lenalidomid 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)
-

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych (program leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej)
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
-

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

MZ w piśmie zlecającym zwrócił uwagę na „istotne zagrożenie narażenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na nieuzasadnione wydatki”.

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Lenalidomid

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

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)

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Celgene Europe Limited – Revlimid (lenalidomid)

http://dziennkmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: lenalidomid 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).

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje:

W piśmie zlecającym z dnia 29.07.2014 znak: MZ-PLA-460-19199-126/DJ/14 MZ wspomniał, że dla lenalidomidu w ww. wskazaniach Prezes AOTM wydał dwie rekomendacje w 2011 i 2012 r., w których nie rekomendował usunięcia przedmiotowego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych. „W rekomendacji nr 83/2011 jako warunek utrzymania dotychczasowego sposobu finansowania podano obniżenie kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%. W rekomendacji nr 11/2012 wskazano jedynie, iż zasadne jest podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku. W obydwu przypadkach oceniając efektywność kosztową przedmiotowej technologii wykorzystano te same wyniki analizy amerykańskiej, podkreślając równocześnie, 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”.

W związku z powyższych Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o ponowną ocenę przedmiotowej technologii lekowej i wydanie rekomendacji do dnia 1 września 2014 r. Podkreślił także, że w przypadku rekomendowania finansowania ze środków publicznych ww. technologii konieczne jest wskazanie wartości QALY oraz maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, który powinien zapewnić co najmniej 50% obniżenie kosztów miesięcznej terapii, zgodnie z rekomendacją nr 83/2011”.

Źródło: korespondencja MZ

W dniu 08.08. 2014 r. firma Celgene przekazała AOTM analizy HTA dotyczące lenalidomidu w leczeniu pacjentów z zespołem mielodysplastycznym z izolowaną delecją 5q, z prośbą o ich uwzględnienie w ocenie ww. świadczenia. W wyniku decyzji Prezesa AOTM analizy przekazane przez podmiot odpowiedzialny zostały wykorzystane w opracowywaniu niniejszego raportu.

Źródło: korespondencja firma

2.1. Problem zdrowotny

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)

Definicja

Zespoły mielodysplastyczne (MDS) są chorobami klonalnymi układu krwiotwórczego, które charakteryzuje nieefektywna hematopoeza i częsta transformacja w ostre białaczki.

Klasyfikacje MDS

Obecnie stosuje się dwie klasyfikacje MDS: francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB) z 1982 roku oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku. Do oceny rokowania wśród chorych z zespołami mielodysplastycznymi pod względem czasu przeżycia oraz częstości transformacji w AML stosuje się Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (*International Prognostic Scoring System, IPSS*).

Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB)

Klasyfikacja FAB została opracowana na początku lat 80. przez grupę lekarzy z wiedzą i doświadczeniem w rozpoznawaniu MDS. Pochodzili oni z Francji (F), Ameryki (A) i Wlk. Brytanii (B); za główne kryterium klasyfikacji w systemie FAB przyjęto odsetek cytoblastów w szpiku kostnym, przy czym mniej niż 2% cytoblastów uznaje się za normę dla zdrowego szpiku kostnego. Klasyfikacja FAB rozróżnia pięć następujących podtypów MDS:

- niedokrwistość oporna na leczenie (RA, *refractory anemia*);
- niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS, *refractory anemia with ring sideroblasts*);
- niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB, *refractory anemia with excess blasts*);
- niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji blastycznej (RAEB-t, *refractory anemia with excess blasts in transformation*);
- przewlekła białaczka mielomonocytoza (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*).

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

System klasyfikacji WHO chorych na MDS zachował pewne elementy systemu klasyfikacji FAB i rozwinął kategorie podtypów MDS. System WHO nie klasyfikuje CMML jako rodzaju MDS, ale umieszcza go w ramach nowej kategorii chorób mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych.

Klasyfikacja WHO z 2008 roku definiuje poszczególne jednostki histokliniczne z uwzględnieniem cech morfologicznych, immunofenotypowych, genetycznych i innych biologicznych oraz obrazu klinicznego.

Tabela 1. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne zespołów mielodysplastycznych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 r.

Zespoły mielodysplastyczne	Krew obwodowa	Szpik
Cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją (RCUD, <i>refractory cytopenia with unilineage dysplasia</i>): — niedokrwistość oporna na leczenie (RA, <i>refractory anemia</i>) — neutropenia oporna na leczenie (RN, <i>refractory neutropenia</i>) — małopłytkowość oporna na leczenie (RT, <i>refractory thrombocytopenia</i>)	Monocytopenia lub duocytopenia* Blasty < 1%	Jednoliniowa dysplazja (≥10% komórek danej linii) < 5% blastów < 15% pierścieniowatych syderoblastów
Niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS, <i>refractory anemia with ring sideroblasts</i>)	Niedokrwistość Brak blastów	Dysplazja tylko linii czerwokrwinkowej < 5% blastów > 15% pierścieniowatych syderoblastów
Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (RCMD, <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i>)	Cytopenia (e)**, *** Blasty < 1% Brak pałeczek Auera < 1 g/l monocytów	Dysplazja ≥2 linii komórkowych (> 10% komórek) < 5% blastów Brak pałeczek Auera ± 15% pierścieniowatych syderoblastów
Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB, <i>refractory anemia with excess blasts</i>)	RAEB-1: Cytopenia (e) Blasty < 5%** Brak pałeczek Auera < 1 g/l monocytów	RAEB-1: Jedno- lub wieloliniowa dysplazja 5-9% blastów Brak pałeczek Auera
	RAEB-2: Cytopenia (e) 5-19% blastów Pałeczki Auera (±) < 1 g/l monocytów	RAEB-2: Jedno- lub wieloliniowa dysplazja 10-19% blastów Pałeczki Auera (±)
Zespół mielodysplastyczny związany z	Cytopenia (e)	Dysplazja < 10% komórek jednej lub więcej

Zespoły mielodysplastyczne	Krew obwodowa	Szpic
izolowaną delecją chromosomu 5q (<i>myelodysplastic syndrome associated with isolated del[5q]</i>)	≤1% blastów***	linii krwiotworzenia Obecność zmian cytogenetycznych potwierdzających rozpoznanie MDS < 5% blastów
Nieklasyfikowalny zespół mielodysplastyczny (<i>myelodysplastic unclassifiable</i>) zespół (MDS-U, <i>syndrome</i>),	Niedokrwistość Prawidłowa lub zwiększona liczba płytek krwi Blasty < 1%	Prawidłowa lub zwiększona liczba megakariocytów z hipolobulacją jąder < 5% blastów Izolowana delecja 5q Brak pałeczek Auera

* Chorzy z pancytopenią i jednoliniową dysplazją powinni być klasyfikowani jako MDS-U; ** chorzy z odsetkiem blastów w szpiku <5% i odsetkiem blastów we krwi 2-4% powinni być klasyfikowani jako RAEB-1. Chorzy z RCUD lub RCMD i odsetkiem blastów we krwi 1% powinni być klasyfikowani jako MDS-U; ***chorzy z pałeczkami Auera, liczbą blastów we krwi <5% oraz blastów w szpiku <10% powinni być klasyfikowani jako RAEB-2.

MDS – zespół mielodysplastyczny; MDS-U – nieklasyfikowalny zespół mielodysplastyczny; MDS del(5q) – zespół mielodysplastyczny związany z izolowaną delecją chromosomu 5q; RA – niedokrwistość oporna na leczenie; RAEB – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów; RARS – niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCMD – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją; RCUD – cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją; RN – neutropenia oporna na leczenie; RT – małopłytkowość oporna na leczenie.

International Prognostic Scoring System (IPSS)

W Międzynarodowym Punktowym Systemie Rokowniczym na podstawie oceny stanu pacjenta (proporcji komórek białaczkowych lub blastów, obecności nieprawidłowości chromosomu 7 oraz obecności cytopenii krwi) MDS jest punktowane pod kątem ryzyka dla chorego, tj. przewidywanej długości życia i prawdopodobieństwa postępów choroby lub przekształcenia w AML. IPSS to wynik przydzielany do pewnych wartości. Po pierwsze, odzwierciedla odsetek blastów w szpiku kostnym; po drugie – wyniki cytogeniczne (określenie anomalii chromosomowych) w krwinkach szpiku kostnego i po trzecie – liczbę krwinek oraz inne wyniki badań krwi. Indeks IPSS powstaje z dodania poszczególnych punktów za odsetek cytoblastów, zmiany cytogeniczne oraz wyniki badań krwi i służy do oceny rokowań chorego na MDS.

Tabela 2. Międzynarodowy system prognostyczny IPSS dla zespołów mielodysplastycznych a czas przeżycia chorych i ryzyko transformacji w AML.

Punkcja					
Zmienna prognostyczna	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blasty w szpiku (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Kariotyp*	Dobry	Pośredni	Zły	-	-
Cytopenia**	0/1	2/3	-	-	-
Kategoria ryzyka (% IPSS)	Ogólny wynik	Mediana przeżycia (lata)	25% transformacji w AML (lata) przy braku leczenia		
Niskie (33)	0	5,7	9,4		
Pośrednio niskie (38)	0,5-1,0	3,5	3,3		
Pośrednio wysokie (22)	1,5-2,0	1,1	1,1		
Wysokie (7)	≥2,5	0,4	0,2		

* cytogenetyka: „dobry” oznacza wynik prawidłowy, tylko (5q), tylko del(20q), tylko -Y; „zły” oznacza kariotyp złożony (≥3 nieprawidłowości kariotypowe), anomalie chromosomu 7.; „pośredni” oznacza inne anomalie [wyklucza to kariotypy t(8;21), inv16 oraz t(15;17), które są równoznaczne z rozpoznaniem AML]; ** cytopenie: liczba granulocytów < 1,8 × 10⁹/l, liczba płytek krwi < 100 × 10⁹/l, stężenie hemoglobiny < 10 g/dl.

WHO Prognostic Scoring System (WPSS)

W systemie prognostycznym *World Health Organization* (WPSS, *WHO prognostic scoring system*) uwzględniono kategorie morfologiczne klasyfikacji WHO, kategorie cytogenetyczne IPSS oraz zależność lub brak zależności od przetoczeń kkc.

Tabela 3. Indeks prognostyczny zespołów mielodysplastycznych oparty na klasyfikacji WHO (WPSS).

Punkcja	0	1	2	3
Podtyp MDS wg klasyfikacji WHO z 2008 r.	RCUD, RARS, zespół 5q-	RCMD RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Kariotyp	Prawidłowy; del(5q); -Y; del(20q)	Inne zmiany	Zaburzenia chromosomu 7. ≥3 nieprawidłowości	-

Zapotrzebowanie na przetoczenia kkcż	Bez przetoczeń	Regularne przetoczenia*	
Kategoria ryzyka		Ogólny wynik	Mediana przeżycia (lata)
	Bardzo niskie	0	>10
	Niskie	1	>5
	Pośrednie	2 lub 1 i włóknienie szpiku	4
	Wysokie	3-4 lub 2 i włóknienie szpiku	2
	Bardzo wysokie	5-6 lub 3-4 i włóknienie szpiku	1

*Chorzy wymagający przetaczania ≥ 1 j. kkcż/8 tyg.

kkcż – koncentrat krwinek czerwonych; MDS – zespoły mielodysplastyczne; RAEB – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów; RARS – niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCMD – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją; RCMD-RS – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCUD – cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia; WPSS – *WHO prognostic scoring system*.

Źródło: Interna Szczeklika 2014

Epidemiologia

Zapadalność roczna w Europie wynosi 2,1-12,6/100000, a w grupie wiekowej >70 lat – 15-50/100000. Mediana wieku zachorowań wynosi 60-75 lat. Mężczyźni chorują ~2 razy częściej niż kobiety.

Źródło: Interna Szczeklika 2014

Etiologia i patogeneza

W większości przypadków czynnik etiologiczny jest nieznan. Zwiększone ryzyko zachorowania może się wiązać z narażeniem na:

- 1) związki chemiczne – benzen, toluen, ksylen, chloramfenikol, herbicydy, pestycydy, nawozy sztuczne, farby do włosów
- 2) metale ciężkie
- 3) dym tytoniowy
- 4) promieniowanie jonizujące
- 5) cytostatyki (t-MDS, *therapy related*)

MDS może się też rozwinąć w przebiegu niedokrwistości aplastycznej.

Rozwój MDS jest związany z nieprawidłowościami proliferacji, dojrzewania i apoptozy komórek hematopoezy. Komórkowość szpiku jest prawidłowa lub zwiększona, a mimo to we krwi obwodowej stwierdza się cytopenie. Jest to wynikiem nasilonej apoptozy (związanej z działaniem TNF- α) i występuje przede wszystkim we „wczesnych MDS”, tj. RA, RARS, RCMD. W postaciach zaawansowanych nasila się proliferacja i wydłuża czas przeżycia komórek (RAEB-1 i -2). W rozwoju nieefektywnej hematopoezy podejrzewa się rolę autoreaktywnego klonu limfocytów T oraz niekorzystnego wpływu nasilonej angiogenezy. Progresja MDS do postaci bardziej zaawansowanych wiąże się ze skróceniem długości telomerów, nasiloną metylacją i inaktywacją genu p15^{INK4b}, który odgrywa zasadniczą rolę w regulacji cyklu komórkowego.

Źródło: Interna Szczeklika 2014

Obraz kliniczny

Objawy są niecharakterystyczne i związane z:

- 1) niedokrwistością (u większości chorych)
- 2) neutropenią – która jest przyczyną trudnych do wyleczenia zakażeń bakteryjnych i grzybiczych u 10 % chorych
- 3) małopłytkowością – wybroczyny na skórze i błonach śluzowych, krwawienia (w tym mózgowe).

Powiększenie wątroby, śledziony lub węzłów chłonnych występuje rzadko.

Źródło: Interna Szczeklika 2014

Diagnostyka

W rozpoznaniu MDS przeprowadza się następujące badania pomocnicze:

1. Morfologia krwi obwodowej: u ~1/2 chorych pancytopenia, prawie u wszystkich chorych niedokrwistość (zwykle makrocytowa), u większości leukopenia z neutropenią; odsetek blastów 0–19%, nieprawidłowości morfologiczne neutrofilów, małopłytkowość, retikulocytopenia.
2. Badanie szpiku: cechy zaburzeń hematopoezy dotyczących od jednej do wszystkich linii krwinkotwórczych, w niektórych podtypach zwiększony odsetek blastów, w biopsji aspiracyjnej komórkowość szpiku zwykle prawidłowa lub zwiększona, w trepanobiopsji nieprawidłowe rozmieszczenie komórek prekursorowych, czasem włóknienie; w badaniu cytochemicznym w niektórych podtypach obecne złogi żelaza w erytroblastach (patologiczne syderoblasty).
3. Badanie cytogenetyczne; cytometria przepływowa (w razie podejrzenia transformacji w ostrą białaczkę).
4. Inne badania laboratoryjne: zwiększone stężenie żelaza w surowicy, zwiększone stężenie hemoglobiny płodowej HbF.

Źródło: Interna Szczeklika 2014

Leczenie i jego cele

Cele leczenia MDS to wyleczenie lub poprawa jakości życia, kontrola objawów związanych z cytopenią krwi obwodowej i zmniejszenie odsetka chorych z progresją do ostrej białaczki.

Wybór metody leczenia zależy od ogólnej wydolności i wieku chorego oraz kategorii ryzyka wg klasyfikacji IPSS (odsetek blastów w szpiku, kariotyp, liczba cytopenii).

1. Leczenie postaci wczesnych: u chorych o pośrednim/małym ryzyku wg IPSS obejmuje podawanie czynników stymulujących erytropoezę (+/- G-CSF), leków immunosupresyjnych (ATG, cyklosporyna), talidomidu, lenalidomidu.
2. Leczenie intensywne: chemioterapia skojarzona (leki jak w ostrej białaczce szpikowej), leki demetylujące (azacytydyna, decytabina), allo-HCT (jedyna metoda zapewniająca wyleczenie).
3. Leczenie wspomagające: podstawowa metoda leczenia:
 - a. niedokrwistość → przetoczenia KKCz (preparaty ubogoleukocytarne), leki stymulujące erytropoezę (dobrej odpowiedzi na leczenie można się spodziewać u chorych wymagających miesięcznie <2 j. KKCz, ze stężeniem endogennej erytropoetyny <500 j.),
 - b. neutropenia → G-CSF,
 - c. skaza krwotoczna małopłytkowa → przetoczenia KKP.

Źródło: Interna Szczeklika 2014

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

MDS ma różnorodny przebieg, a przeżycie pacjentów waha się w zakresie od kilku tygodni do kilku lat. Mediana przeżycia całkowitego wynosi 15-30 miesięcy a ryzyko do progresji w AML to 25-35% w ciągu 5 lat. Niewydolność szpiku kostnego (infekcje i krwotoki) jest główną przyczyną śmierci, więcej pacjentów umiera przed wystąpieniem jawnej AML. Dokładne wartości dotyczące przeżycia czy przekształcenia w AML dla poszczególnych grup ryzyka MDS podano w tab 3 w roz 2.1. niniejszego raportu.

Źródło: ESMO 2014

Pacjenci z RAEB i RAEB-t generalnie mają złe rokowanie, z medianą przeżycia ok 5-12 miesięcy. Natomiast mediana przeżycia pacjentów z RA lub RARS wynosi ok 3-6 lat. Transformacja do AML waha się w zakresie 5-15% u chorych z grupy niskiego ryzyka RA/RARS do 40-50% z grupy wysokiego ryzyka RAEB/RAEB-t. Z badania Greenberg 2000 wynika, że czas do wystąpienia AML dotyka 25% pacjentów z RAEB i 55% z RAEB-t w ciągu 1 roku, oraz 35% pacjentów z RAEB i 65% chorych z RAEB-t w ciągu 2 lat. Częstość transformacji do AML u pacjentów z RA szacowano na 5% podczas pierwszego roku i 10% w 2 roku. Natomiast żaden pacjent z RARS nie rozwinął białaczki w ciągu 2 lat.

U ok 50% pacjentów z nowo zdiagnozowanym MDS obecna jest co najmniej jedna lub więcej chorób współistniejących, z których najczęstszymi są choroby serca i cukrzyca.

Źródło: NCCN 2014

Jeżeli chodzi o wyniki leczenia MDS to całkowita remisja hematologiczna występuje u ok 50% chorych po intensywnej chemioterapii, ale trwa krótko (mediana 10–12 miesięcy). Śmiertelność w trakcie indukcji remisji dotyka ok15% przypadków. 3–5-letnie przeżycie wolne od choroby ma miejsce u 30–50% chorych poddanych allo-HCT.

Źródło: Interna Szczeklika 2014

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

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 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.

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

Źródło: ChPL Revlimid

U pacjentów z MDS z del 5q z grupy niskiego ryzyka po niepowodzeniu leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę, na terapię lenalidomidem odpowiada ok 60-65% chorych, a mediana trwania uniezależnienia się od transfuzji RBC wynosi 2-2,5 lat, odpowiedź cytogenetyczną osiąga 50-75% przypadków. Mutacja w genie TP53, obecna u ok 20% chorych z MDS z del 5q z grupy niskiego ryzyka, wydaje się być oporna na lenalidomid i prowadzi do wyższego ryzyka progresji do AML. Terapia lenalidomidem związana jest także z ciężką mielosupresją (ok 60%).

Źródło: ESMO 2014

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Obecnie w Polsce w ocenianych rozpoznaniach wg ICD-10 ze środków publicznych finansowane są następujące substancje czynne: deferasiroks, azacytydyna, busulfan, kladrybina, cyclofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, etoposyd, fludarabina, hydroksykarbamid, idarubicyna, merkaptopuryna, metotreksat i tioguanina.

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 24.06.2014 r.

Natomiast w przedmiotowych rozpoznaniach w ramach chemioterapii stosowano następujące refundowane substancje czynne (podano w zmniejszającej się kolejności)

1) w okresie od stycznia do maja 2014 r.:

- D46: epoetyna beta p, azacytydynę, ondansetron,
- D46.0: darbepoetyna alfa p, azacytydyna, epoetyna beta p, ondansetron,
- D46.1: azacytydyna,
- D46.2: azacytydyna, cytarabina, ondansetron, filgrastim,
- D46.3: cytarabina, azacytydyna, filgrastim, ondansetron,
- D46.4: cyklofosfamid, darbepoetyna alfa p,
- D46.7: azacytydyna, epoetyna beta p, darbepoetyna alfa p, ondansetron, cytarabina, hydroksykarbamid, fludarabina,
- D46.9: azacytydyna, ondansetron, filgrastim, darbepoetyna alfa p, hydroksykarbamid;

2) oraz w 2013 r.:

- D46: ondansetron, cytarabina, filgrastim,
- D46.0: darbepoetyna alfa p, ondansetron, cytarabina, lenograstim, azacytydyna,
- D46.1: darbepoetyna alfa p, ondansetron,
- D46.2: ondansetron, cytarabina, filgrastim, azacytydyna, lenograstim, pegfilgrastim, idarubicyna, tioguanina,
- D46.3: ondansetron, cytarabina, hydroksykarbamid, filgrastim,
- D46.4: cytarabina, filgrastim, ondansetron, darbepoetyna alfa p, cyklofosfamid, etoposyd,
- D46.7: ondansetron, filgrastim, cytarabina, hydroksykarbamid, epoetyna beta p, darbepoetyna alfa p, lenograstim, cyklofosfamid, azacytydyna, fludarabina, oktreotyd,
- D46.9: ondansetron, azacytydyna, darbepoetyna alfa p, filgrastim, cytarabina, hydroksykarbamid, merkaptopuryna, cyklofosfamid, idarubicyna, etoposyd, rasburykaza, folinian wapnia.

W ramach chemioterapii niestandardowej stosowano również w 2014 r. (styczeń-maj): darbepoetynę alfa w rozpoznaniu: D46.9, azacytydynę w rozpoznaniach: D46.1, D46.7, deferasiroks w rozpoznaniach: D46, D46.0, D46.7, D46.9, a w 2013 r.: darbepoetynę alfa w rozpoznaniu: D46.9, azacytydynę w rozpoznaniach:

D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.7, D46.9, deferyzoks w rozpoznaniach: D46, D46.0, D46.2, D46.4, D46.7.

Źródło: korespondencja NFZ

Według europejskich i amerykańskich wytycznych klinicznych w MDS można zastosować: najlepsze leczenie wspomagające, leki immunomodulujące, lenalidomid, azacytydynę, decytabinę, przeszczepienie komórek krwiotwórczych, chemioterapię (antracykliny i cytarabina), melfalam.

Polskie wytyczne zalecają:

- leczenie objawowe u wszystkich pacjentów (przetaczanie ubogoleukocytarnych koncentratów krwinek czerwonych lub koncentratu krwinek płytkowych, kwas aminokapronowy lub inny lek o działaniu antyfibrynolitycznym, deferoksamina, czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) lub granulocytów i makrofagów (GM-CSF), czynnik stymulujący erytropoezę (ESA)),
- ESA (epoetyna, darbepoetyna) ± G-CSF, azacytydynę, decytabinę, lenalidomid, leczenie immunosupresyjne, przeszczepienie lub udział w badaniu klinicznym (globulina antytymocytowa i/lub cyklosporyna) u pacjentów z MDS z grupy niskiego ryzyka;
- przeszczepienie, intensywną chemioterapię (daunorubicyna z cytarabiną), azacytydynę, decytabinę u pacjentów z MDS z grupy wysokiego ryzyka.

Źródło: wytyczne kliniczne

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem: D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9 w latach 2011-2014 (do maja).

Liczba pacjentów	Rok			
	2011	2012	2013	2014
D46 ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE	5 426	5 878	6 199	3 384
D46.0 OPORNA NIEDOKRWISTOŚĆ BEZ SYDEROBLASTÓW	647	648	638	328
D46.1 OPORNA NIEDOKRWISTOŚĆ Z SYDEROBLASTAMI	95	94	105	54
D46.2 OPORNA NIEDOKRWISTOŚĆ Z NADMIAREM BLASTÓW	188	200	260	104
D46.3 OPORNA NIEDOKRWISTOŚĆ Z NADMIAREM BLASTÓW Z TRANSFORMACJĄ	79	104	100	58
D46.4 OPORNA NIEDOKRWISTOŚĆ, NIE OKREŚLONA	432	526	555	215
D46.7 INNE ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE	1 192	1 341	1 525	852
D46.9 ZESPÓŁ MIELODYSPLASTYCZNY, NIE OKREŚLONY	2 490	2 932	3 033	1 701
Suma	10 549	11 723	12 415	6 696

Źródło: korespondencja NFZ

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Produkt leczniczy Revlimid (lenalidomid) został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej w dniu 14.06.2007 r.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000717/human_med_001034.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (data dostępu 25.08.2014 r.)

Produkt leczniczy Revlimid w leczeniu pacjentów z MDS jest lekiem sierocym.

Źródło: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>

FDA zatwierdziło do stosowania produkt leczniczy Revlimid (lenalidomid) w leczeniu pacjentów zależną od przetoczeń anemią z powodu MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku związanym z delecją 5q z lub innymi dodatkowymi zaburzeniami cytogenetycznymi w dniu 27 grudnia 2005 r.

<http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/drugandbiologicapprovalreports/ucm081676.htm>

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

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.

Źródło: Revlimid ChPL

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Zgodnie ze zleceniem MZ wskazaniami, których dotyczy niniejsza ocena są:

- 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)

Źródło: korespondencja MZ

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Stosowanie lenalidomidu jest akceptowalne w szpiczaku mnogim oraz zespołach mielodysplastycznych.

Źródło: Revlimid ChPL

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

W poniższej tabeli zostały przedstawione dwa wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości (RP) lub Rady Konsultacyjnej (RK) oraz dwie rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące refundacji lenalidomidu w zespołach mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych.

Tabela 5. Wcześniejsze stanowiska i rekomendacje AOTM.

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2012 z dnia 16 marca 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”.</p> <p>Rekomendacja nr 11/2012 Prezesa AOTM 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</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RP po ponownym przeanalizowaniu świadczenia „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/ mieloproliferacyjne” (MDS/MPD) uważa za niesadne jego usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. <u>U chorych z MDS Rada proponuje ograniczenie finansowania ocenianego świadczenia do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del (5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi.</u> Rada uważa za zasadne podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Po dokonaniu poszerzonej analizy bezpieczeństwa, Rada nie odnalazła informacji, które wpływałyby na zmianę ogólnych wniosków dotyczących bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w MDS, w porównaniu do wniosków z poprzedniego raportu. Jednocześnie Rada zwróciła uwagę na to, że w 2012 roku</p>	<p><u>Zalecenia:</u> 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”.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ww. świadczenia w odniesieniu do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del (5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi. Ponadto Prezes przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości, iż zasadne jest podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, 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 przychylił się do stanowiska Rady, iż w po</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
	<p>opublikowano badanie obserwacyjne Ades 2012 w którym populację badaną stanowili pacjenci z MDS del5q. Czteroletnia skumulowana zapadalność na AML od momentu rozpoznania wynosiła 9.0% w grupie lenalidomidu i 15.7% w grupie kontrolnej, nie różniła się zatem istotnie. Pomimo ograniczeń metodologicznych (brak randomizacji) wyniki badania Ades 2012 potwierdzają, zdaniem Rady, istotne znaczenie lenalidomidu w leczeniu chorych z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q). Rada ponownie zwraca uwagę na bardzo wysokie koszty leczenia lenalidomidem w relacji do uzyskiwanego efektu leczniczego, zwłaszcza w świetle działań niepożądanych tego preparatu. Lenalidomid jest pochodną talidomidu, a więc prostą cząsteczką chemiczną o niskich kosztach syntezy, co powinno stanowić przesłankę dla obniżenia ceny leku.</p>	<p>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 raportu.</p> <p>Wyniki dostępnych badań klinicznych wskazują na potwierdzoną skuteczność lenalidomidu u pacjentów z MDS 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.</p>
<p>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 zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”.</p> <p>Rekomendacja nr 83/2011 Prezesa AOTM 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”</p>	<p>Zalecenia: RK uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania i zmianę poziomu finansowania „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” poprzez refundację leku u pacjentów z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi, w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%.</p> <p>Uzasadnienie: W opinii Rady z obecnego stanu wiedzy wynika, że w ściśle wyselekcjonowanej populacji pacjentów z rozpoznaniem zespołu MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q) stosowanie lenalidomidu daje istotne korzyści kliniczne, między innymi w postaci uniezależnienia pacjenta od przetoczeń. Wydatki ponoszone obecnie przez płatnika publicznego z tytułu finansowania lenalidomidu w terapii MDS/MPD są jednak bardzo wysokie. Zarówno dowody naukowe, wytyczne praktyki klinicznej i opinie ekspertów, jak również wysoki koszt terapii, wskazują na zasadność ograniczenia finansowania rozpatrywanego świadczenia do MDS/MPD z del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń. Dalsze finansowanie lenalidomidu w ramach chemioterapii niestandardowej może być opłacalne dla płatnika publicznego, pod warunkiem istotnego ograniczenia kosztów terapii (poprzez obniżenie ceny leku) i przyjęcia proponowanych kryteriów kwalifikacji pacjentów.</p>	<p>Zalecenia: 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”.</p> <p>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 MDS/MPD</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej, pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%. Wyniki dostępnych badań klinicznych wskazują na potwierdzoną skuteczność lenalidomidu u pacjentów z MDS 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</p>

We wcześniejszych stanowiskach RP/RK oraz rekomendacjach Prezesa Agencji uznano za niezasadne usunięcie świadczenia jakim jest podawanie lenalidomidu we wskazaniu m.in. zespoły mielodysplastyczne z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. W ww. dokumentach podkreślono, że cena leku powinna ulec obniżeniu.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 11.08.2014 r.)

2.3.2. Komparatory

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano żadnego stanowiska eksperckiego (patrz roz 3 raportu). Wszelkie informacje o świadczeniach alternatywnych stosowanych w MDS podano w pkt 2.2.2. raportu.

Podmiot odpowiedzialny jako komparator dla lenalidomidu w MDS z izolowaną del 5q wybrał najlepsze leczenie wspomagające.

2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Dotychczas Agencja oceniała danazol i cyklosporynę (off-label) oraz azacytydynę i imatynib (chemioterapia niestandardowa) m.in. we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne. Wydane w tej sprawie stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych.

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Opinia RP nr 121/2014 z dnia 5 maja 2014 r.	RP uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne danazol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone ChPL, tj. małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny . <u>Uzasadnienie:</u> Wprawdzie brak jest wysokiej jakości dowodów naukowych, w tym, w szczególności, wyników randomizowanych badań klinicznych z aktywnymi komparatorami lub placebo, ale potwierdzone opiniami ekspertów doświadczenie kliniczne wskazuje na to, że jest to lek przynoszący korzyści w leczeniu małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie i zespołu mielodysplastycznego.	Nie dotyczy.
Opinia RP nr 119/2014 z dnia 5 maja 2014 r.	RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających ciclosporinum jako substancję czynną, w zakresie jej stosowania, dawkowania lub sposobu podawania we wskazaniach innych niż określone w ChPL – aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonej krwi; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne ; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek. <u>Uzasadnienie:</u> Cyklosporyna jest lekiem stosowanym od wielu lat i jako lek z grupy immunosupresantów jest podawana szczególnie u ludzi z chorobami o podłożu autoimmunologicznym lub schorzeń, w przypadku których podejrzewa się immunizację jako jeden z czynników etiologicznych, a wyczerpano już inne możliwe do zastosowania opcje	Nie dotyczy.

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
	<p>terapeutyczne. Wydaje się jednak, iż ze względu na 30-letnie doświadczenie cyklosporyna powinna być dostępna jako jedna z alternatyw w leczeniu szerokiej grupy chorych. W przypadku zespołów mielodysplastycznych słabej jakości dowody naukowe wskazują na możliwość zwiększenia prawdopodobieństwa odpowiedzi hematologicznej, przy braku wpływu na przeżywalność. Dowody na skuteczność cyklosporyny u chorych po przeszczepie rogowki nie są jednoznaczne.</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 352/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: danazol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: danazol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, we wskazaniach: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie oraz zespół mielodysplastyczny - MDS.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Są to leki tradycyjnie stosowane w Polsce w leczeniu wymienionych wskazań i nie ma dobrych racji klinicznych i ekonomicznych, aby zaniechać ich stosowania.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 166/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu leczenia pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową</p> <p>Rekomendacja nr 103/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vidaza 25 mg/ml (azacytydyna), proszek do sporz. zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml, 1 fiol., 100 mg, EAN: 5909990682706 we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową oraz ostrą białaczką szpikową</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi (MSD) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z IPSS, przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ostrą białaczką szpikową (AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, w celu obniżenia kosztów terapii do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Azacytydyna posiada udokumentowaną skuteczność w leczeniu dorosłych chorych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, CMML lub AML. Ilustrują to, między innymi, wyniki badania rejestracyjnego, w którym uzyskano istotne klinicznie wydłużenie przeżycia chorych w porównaniu z leczeniem standardowym. Jednocześnie, Rada zwraca uwagę na to, że analiza farmakoekonomiczna przedłożona przez wnioskodawcę zawiera szereg ograniczeń i błędów, a po ich korekcie szacowany koszt inkrementalny stosowania leku, w porównaniu do niektórych komparatorów, przekroczyć może, z dużym prawdopodobieństwem, próg przyjmowany dla technologii efektywnych kosztowo w Polsce.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z IPSS, CMML z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody naukowe wskazują na udowodnioną skuteczność terapii i akceptowalny profil bezpieczeństwa leku. Zgodnie przedstawionymi wynikami badań, zastosowanie azacytydyny istotnie statystycznie wydłużyło medianę całkowitego czasu przeżycia pacjentów, względem konwencjonalnych schematów leczenia, tj. najlepszego leczenia wspomagającego, cytarabiny w małej dawce, intensywnej chemioterapii.</p> <p>Dodatkowo wykazano istotną statystycznie przewagę terapii w grupie stosującej azacytydynę w porównaniu do osób leczonych konwencjonalnie w odniesieniu do punktów końcowych takich jak: transformacja w AML, uzyskanie odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej, jakiegokolwiek oraz ogólnej poprawy parametrów hematologicznych).</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 23/2011 z dnia 28 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”.</p> <p>Rekomendacja nr 17/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych a bo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Zalecenia: RK uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, poprzez umieszczenie preparatu Vidaza, w tym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny preparatu Vidaza.</p> <p>Uzasadnienie: W przedstawionej analizie klinicznej leczenie azacytydyną w porównaniu do leczenia standardowego istotnie statystycznie wydłużało całkowity czas przeżycia, czas do wystąpienia AML, częstości całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie jako lek sierocy, azacytydyna ma małe szanse wykazać się kosztową efektywnością przy progu 3 x PKB per capita. Niemniej, mając na uwadze skuteczność kliniczną, Rada widzi potrzebę uproszczenia zasad dostępu do leku.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna), stosowanego w wyżej wymienionym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Jednocześnie Prezes Agencji podkreśla potrzebę znacznego obniżenia ceny produktu.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem RK uważa, że azacytydyna posiada potwierdzoną skuteczność kliniczną w terapii MDS u dorosłych pacjentów z grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka. Mając na uwadze powyższe, jak również uwzględniając potrzebę zwiększenia pacjentom dostępności do przedmiotowej terapii, poprzez umieszczenie azacytydyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, Prezes Agencji podkreśla potrzebę znacznego obniżenia ceny produktu.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2011 z dnia 28 lutego 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) – leczenie zespołów mielodysplastycznych/ mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib).</p> <p>Rekomendacja nr 7/2011 Prezesa AOTM z dnia 28 lutego 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych a bo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zespołów mielodysplastycznych/ mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)” rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p>	<p>Zalecenia: RK uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”.</p> <p>Uzasadnienie: Rada uznała, że przedstawione dane, dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu zespołów mielodysplastycznych /mieloproliferacyjnych, uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)” rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: Stosowanie w rozpatrywanym wskazaniu produktu leczniczego imatynib, pomimo braku w pełni miarodajnych informacji na temat skuteczności, opłacalności ekonomicznej oraz pomimo wysokich kosztów preparatu, powinno być kontynuowane. W opinii ekspertów klinicznych preparat imatynib jest jedyną skuteczną formą leczenia i pozbawiania pacjentów dostępu do tej konkretnej terapii jest równoznaczne z pozbawieniem ich szansy na poprawę stanu zdrowia. Zgromadzone dowody naukowe są niskiej jakości, nie mniej również stanowią istotną przesłankę świadcząca o skuteczności stosowania preparatu imatynib w analizowanym wskazaniu. Zgromadzone informacje (pomimo niskiej jakości) dobitnie wskazują na możliwość uzyskania poprawy stanu zdrowia u pacjentów z rozpatrywanym wskazaniem. Natomiast skupienie się wyłącznie na finansowym aspekcie problemu decyzyjnego, czyli w tym przypadku oszczędnościach uzyskanych w wyniku zaprzestania finansowania leczenia nie jest zasadne. Stosowanie leku sierocego (a taki status posiada imatynib) rzadko jest kosztowo-efektywne. Najczęściej pochłania spore nakłady finansowe, ale stanowi jednocześnie jedną z ostatnich linii leczenia (nierzadko, ratującą życie) dla niewielekiej populacji chorych.</p>

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 7 ekspertów. Żaden z nich nie przedstawił opinii (brak odpowiedzi, wskazanie innego eksperta).

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 11.08.2014 r. przeszukano medyczne bazy danych, strony towarzystw, organizacji i agencji HTA w celu odnalezienia wytycznych postępowania klinicznego w zespołach mielodysplastycznych:

- PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Embase <http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>
- Trip DataBase: www.tripdatabase.com
- National Guideline Clearinghouse: www.guideline.gov
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- National Health and Medical Research Council (NHMRC): <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE): <http://kce.fgov.be>
- New Zealand Guidelines Group: <http://www.nzgg.org.nz/search>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- Agency for Healthcare Research & Quality (AHRQ): <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>
- Royal Australian College of General Practitioner (RACGP): <http://www.racgp.org.au/>
- Swedish National Board of Health and Welfare: <http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI): <https://www.icsi.org/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- Läkemedelsverket: <http://www.lakemedelsverket.se/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site

Dodatkowo przeszukano: Prescrire <http://www.prescrire.org/fr/>, www.english.prescrire.org oraz skorzystano z przeglądarki <https://www.google.pl/>

W wyszukiwaniu wykorzystano słowa kluczowe, takie jak: „myelodysplastic syndrome”, „myelodysplasia”, lub ich polskie, francuskie oraz szwedzkie odpowiedniki.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia zespołów mielodysplastycznych.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacje kliniczne	Lenalidomid
Polska	PTOK, 2013	<p>W planowaniu leczenia chorych na MDS decydującą rolę odgrywa określona kategoria ryzyka. Ponadto ważnymi determinantami są wiek i stan pacjenta, ponieważ wpływają na tolerancję określonych metod leczenia. Opcje terapeutyczne obejmują leczenie objawowe oraz cytoredukcyjne o niskiej i wysokiej intensywności. Wszyscy chorzy powinni otrzymywać odpowiednie leczenie objawowe i zostać zakwalifikowani do jednej z 2 głównych grup:</p> <p>1) niskiego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS niskiego i pośrednio niskiego ryzyka (pośredniego-1);</p> <p>2) wysokiego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS pośrednio wysokiego (pośredniego-2) i wysokiego ryzyka.</p> <p>W przypadku chorych z grupy niskiego ryzyka głównym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie poprawy hematologicznej, podczas gdy u chorych z grupy wysokiego ryzyka za cel nadrzędny uznaje się zmianę naturalnego przebiegu choroby, a nawet wyleczenie. Jedyną metodą, która może prowadzić do wyleczenia, jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation).</p> <p><u>Leczenie objawowe</u></p> <p>Leczenie objawowe MDS obejmuje przetaczanie ubogoleukocytarnych kkc w przypadku objawowej niedokrwistości lub koncentratu krwinek płytkowych w przypadku ciężkiej trombocytopenii a bo krwawień spowodowanych trombocytopenią. Jeśli pacjent jest potencjalnym kandydatem do allo-HSCT, zaleca się rozważenie zastosowania preparatów napromienianych. W przypadku krwawień opornych na przetaczanie płytek krwi lub ciężkiej trombocytopenii można rozważyć podanie kwasy aminokapronowego lub innych leków o działaniu antyfibrynolitycznym.</p> <p>W przypadku nadmiernej akumulacji żelaza należy prowadzić jego stałą chelatację. Deferoksaminę podaje się chorym, którzy otrzymali powyżej 20 j. kkc, u których należy się spodziewać dalszych przetoczeń oraz u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi powyżej 1000 ng/ml. Leczenie z użyciem czynników wzrostu należy rozważyć w przypadku opornych na leczenie objawowych cytopenii. Na przykład, leczenie rekombinowanym czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor) lub czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, granulocyte-monocyte-colony stimulating factor) należy rozważyć u chorych z neutropenią oraz nawracającymi lub opornymi na leczenie zakażeniami bakteryjnymi.</p> <p>Zastosowanie czynników stymulujących erytropoezę (ESA, erythroid stimulating agents) w leczeniu objawowej niedokrwistości zaleca się szczególnie u pacjentów z niskim stężeniem endogennej erytropoetyny (sEpo, ang. serum erythropoietin; ≤ 500 mjm./ml). W każdym przypadku należy ocenić stężenie żelaza, kwasu foliowego oraz witaminy B12 i w miarę możliwości skorygować ich niedobór. Odpowiedź erytroidalna występuje zwykle w ciągu 6-8 tygodni leczenia. Szybszą odpowiedź można uzyskać, rozpoczynając leczenie od większych dawek. Brak odpowiedzi na leczenie ESA może być wskazaniem do łącznego zastosowania G-CSF. W RARS zaleca się rozpoczynanie leczenia kombinacją ESA i G-CSF. Docelowe stężenie hemoglobiny to wartości nieprzekraczające 12 g/dl, odpowiedź uzyskuje się u 30-60% chorych z czasem trwania przez około 24 miesiące. Brak odpowiedzi po kolejnych 2 miesiącach od zwiększenia dawki ESA ± G-CSF jest wskazaniem do zakończenia tego leczenia. Stosowanie ESA w leczeniu niedokrwistości w MDS nie skraca przeżycia. W retrospektywnych badaniach skandynawskich i w badaniu francuskim wykazano wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia.</p> <p><u>Leczenie chorych na MDS z grupy niskiego ryzyka</u></p> <p>Chorzy z cytopeniami niewiekiego stopnia nie wymagają leczenia. Osoby z objawową niedokrwistością są klasyfikowane na podstawie stężenia sEpo. Pacjenci, u których stężenie sEpo w surowicy wynosi 500 mjm./ml lub mniej, powinni być leczeni przy użyciu ESA ± G-CSF. U osób, które nie odpowiedzą na leczenie, należy rozważyć zastosowanie 5-azacytydyny (Aza-C), decytabiny (5-aza-2'-deoksycytydyna) lub lenalidomidu. Lenalidomid jest także lekiem z wyboru w zespole del(5q). W przypadku chorych, u których nie uzyskuje się odpowiedzi na to leczenie, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, a w przypadku głębokiej cytopenii opornej na leczenie – allo-HSCT.</p> <p>Chorzy z niedokrwistością i sEpo wynoszącym ponad 500 mogą być poddani próbie leczenia immunosupresyjnego. Dotyczy to zwłaszcza chorych w wieku poniżej 60 lat i nosicieli HLA-DR15+ (HLA – ludzkie antygeny leukocytarne, ang. human leukocyte antigens)</p>	Lenalidomid jest lekiem z wyboru w zespole del(5q) u chorych na MDS z grupy niskiego ryzyka.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacje kliniczne	Lenalidomid
		<p>oraz MDS przebiegającego z obecnością klonu komórek PNH+ i/lub hipoplastycznej postaci MDS. Leczenie immunosupresyjne obejmuje podawanie globuliny antytymocytowej (40 mg/dobę i.v. przez kolejne 4 dni) z cyklosporyną lub bez niej, lub samej cyklosporyny. W przypadku osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć leczenie Aza-C, decytabiną lub udział w badaniu klinicznym.</p> <p>W przypadku chorych, u których stężenie sEpo w surowicy wynosi powyżej 500 mjm./ml, a którzy mają niskie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć leczenie Aza-C, decytabiną lub lenalidomidem. W przypadku pozostałych pacjentów lub osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na to leczenie, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub allo-HSCT.</p> <p><u>Leczenie chorych na MDS z grupy wysokiego ryzyka</u></p> <p>Rodzaj leczenia zależy od tego, czy chorzy mogą być kandydatami do intensywnej chemioterapii i allo-HSCT, czyli od wieku i stanu ogólnego, obecności chorób towarzyszących, dostępności odpowiedniego dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych i osobistych preferencji pacjenta dotyczących leczenia. W przypadku chorych będących kandydatami do allo-HSCT, dla których dostępny jest dawca, preferuje się zgodnego dawcę spokrewnionego. Kondycjonowanie mieloablacyjne stosuje się u młodych pacjentów, podczas gdy allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, reduced-intensity conditioning) jest preferowane u osób w starszym wieku. U chorych z grup ryzyka pośrednio wysokiego i wysokiego według IPSS poniżej 65. roku życia allo-HSCT powinno być wykonywane w możliwie krótkim czasie od rozpoznania MDS, zaś w przypadku chorych z grup mniejszego ryzyka korzystne może być odroczenie transplantacji na okres kilkunastu lat, do czasu progresji choroby.</p> <p>U chorych spełniających wymogi intensywnej terapii, dla których dawca krwiotwórczych komórek macierzystych nie jest dostępny lub u których liczba blastów w szpiku kostnym wymaga redukcji, należy rozważyć zastosowanie intensywnej chemioterapii indukującej remisję, podobnie jak w AML: antybiotyk antracyklinowy (daunorubicyna) w połączeniu z arabinozydem cytozyny. Chociaż odsetek odpowiedzi jest mniejszy, a czas utrzymywania się efektów tej metody leczenia jest krótszy w porównaniu ze standardem leczenia AML, terapia ta może być korzystna u części pacjentów. W przypadku chorych, dla których dostępny jest potencjalny dawca komórek macierzystych i którzy wymagają zmniejszenia blastozy w szpiku kostnym, uzyskanie nawet częściowej remisji (≤10% blastów w szpiku) może być wystarczające do przeprowadzenia allo-HSCT.</p> <p>Chorzy w starszym wieku niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii mogą otrzymać leki o działaniu hipometylującym, zaliczane do grupy inhibitorów metylotransferazy DNA (DMTI, DNA methyl transferase inhibitor): Aza-C oraz decytabinę. Leczenie należy stosować do progresji lub do wystąpienia nasilonych działań niepożądanych. Minimalna liczba cykli przed uznaniem leczenia Aza-C lub decytabiną za nieskuteczne powinna wynosić 4-6. Ponieważ dane w dużej mierze wskazują, że u osób, które uzyskały odpowiedź na leczenie, dochodzi do zmiany naturalnego przebiegu choroby oraz zmniejszenia częstości progresji w AML, głównymi kandydatami do leczenia tymi lekami są chorzy na MDS z grupy wysokiego ryzyka oraz chorzy, którzy nie są kandydatami do bardziej intensywnej terapii, i/lub pacjenci będący potencjalnymi kandydatami do allo-HSCT, ale u których należy się spodziewać opóźnienia tej procedury, wynikającego na przykład z niedostępności dawcy. Leki demetylujące wydłużają czas do transformacji w AML, dlatego są szczególnie wskazane jako terapia pomostowa przed planowanym allo-HSCT.</p>	
Polska	IHiT, 2010	<p><u>Leczenie pacjentów z grupy niskiego ryzyka</u> (IPSS niskiego i pośrednio niskiego ryzyka).</p> <p>Osoby z anomalią cytogenetyczną del(5q) oraz objawową niedokrwistością powinny otrzymywać lenalidomid. Pozostali pacjenci z objawową niedokrwistością są klasyfikowani na podstawie stężenia sEpo. Osoby, u których stężenie sEpo wynosi 500 mjm./ml lub mniej, powinny być leczone rekombinowaną ludzką erytropoetyną lub darbepoetyną z lub bez G-CSF. U osób, które nie uzyskują odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć terapię azacytydyną lub decytabiną albo lenalidomidem. U chorych, u których nie uzyskuje się odpowiedzi na to leczenie, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub HSCT. Pacjenci z niedokrwistością i stężeniem sEpo przekraczającym 500 mjm./ml mogą być poddani próbie leczenia immunosupresyjnego. Dotyczy to zwłaszcza chorych w wieku 60 lat lub młodszych i nosicieli HLA-DR15+, z hipoplastyczną postacią MDS i/lub przebiegającą z obecnością klonu PNH+. Leczenie immunosupresyjne obejmuje ATG (globulina antytymocytarna) z cyklosporyną lub podawanie samej cyklosporyny. U osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć leczenie azacytydyną, decytabiną lub</p>	Osoby z anomalią cytogenetyczną del(5q) oraz objawową niedokrwistością powinny otrzymywać lenalidomid . Pozostali pacjenci z objawową niedokrwistością, u których stężenie sEpo wynosi 500 mjm./ml lub mniej i którzy nie odpowiadają na leczenie ESA lub też u których stężenie sEpo w surowicy wynosi ponad 500 oraz małe jest

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacje kliniczne	Lenalidomid
		<p>udział w badaniu klinicznym. U pacjentów, u których stężenie sEpo w surowicy wynosi ponad 500 oraz małe jest u nich prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne należy rozważyć leczenie azacytydyną, decytabiną lub lenalidomidem. U pozostałych pacjentów lub osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na to leczenie, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub HSCT.</p> <p><u>Leczenie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem</u> (IPSS pośrednio wysokiego i wysokiego ryzyka)</p> <p>Wybór metody leczenia pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zależy od tego, czy mogą być oni zakwalifikowani do intensywnej chemioterapii i/lub HSCT. Decydują o tym wiek i stan ogólny pacjenta, obecność chorób towarzyszących oraz dostępność odpowiedniego dawcy macierzystych komórek krwiotwórczych. Osobiste preferencje pacjenta dotyczące tego typu leczenia wymagają szczególnego rozważenia. U osób będących kandydatami do HSCT, dla których dostępny jest dawca, preferuje się zgodnego dawcę spokrewnionego. Kondycjonowanie mieloablacyjne stosuje się u młodych pacjentów, natomiast wykorzystanie przeszczepu niemieloablacyjnego jest preferowane u osób w starszym wieku. W przeprowadzonym niedawno badaniu wykazano, że u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka w wieku 60 lub mniej lat należy wykonać przeszczepienie w możliwie krótkim czasie od rozpoznania, natomiast u osób z grupy niskiego ryzyka korzystne może być opóźnienie transplantacji do czasu istotnej progresji choroby. U pacjentów spełniających wymogi kwalifikacyjne do intensywnej chemioterapii, dla których dawca komórek macierzystych nie jest dostępny lub u których liczba blastów w szpiku kostnym wymaga obniżenia, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii indukującej remisję. Chociaż odsetek odpowiedzi oraz długość utrzymywania się efektów tej metody leczenia są mniejsze w porównaniu ze standardem leczenia AML, może być ono korzystne u części pacjentów. W przypadku chorych, dla których dostępny jest potencjalny dawca komórek macierzystych i którzy wymagają zmniejszenia blastozy w szpiku kostnym, uzyskanie nawet częściowej remisji może wystarczać do przeprowadzenia HSCT. W tym celu jako terapię pomostową można rozważyć leki z grupy DMT1.</p>	<p>prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne lenalidomid może być jedną z opcji terapeutycznych.</p>
Europa	ESMO, 2014	<p><u>Leczenie MDS niskiego bądź pośredniego-1 ryzyka</u></p> <p>Przy objawowej trombocytopenii zalecane są: agonista receptora trombopoetyny, ATG (w przypadku korzystnych cech), azacytydyna (zarejestrowana lub w badaniu klinicznym). W przypadku objawowej neutropenii zalecane jest szerokie spektrum antybiotyków w przypadku gorączki, krótkoterminowe użycie G-CSF, ATG (w przypadku korzystnych cech), azacytydyna (zaakceptowana lub w badaniu klinicznym). Przy objawowej anemii (generalnie przy poziomie hemoglobiny poniżej 10 g/dl), co najmniej dwóm transfuzjom czerwonych krwinek na miesiąc i poziomie serum EPO powyżej 500 u/l oraz delecji 5q zalecany jest lenalidomid. Przy braku delecji 5q zalecane jest leczenie EPO +/- G-CSF (niski poziom odpowiedzi na leczenie) lub druga linia terapii. W przypadku mniej niż dwóch przetoczeń czerwonych krwinek na miesiąc albo poziomie serum EPO poniżej 500 u/l zalecana jest terapia EPO +/- G-CSF. W przypadku jej niepowodzenia, przy obecności delecji 5q zalecany jest lenalidomid, a przy braku delecji 5q druga linia leczenia. W drugiej linii leczenia dla pacjentów w wieku poniżej 60-65 lat i korzystnych cechach na odpowiedź na leczenie ATG, zalecany jest ten środek, a dla innych pacjentów azacytydyna (jeśli zaakceptowana) lub badanie kliniczne (z azacytydyną, lenalidomidem +/- EPO lub lekami eksperymentalnymi).</p> <p><u>Leczenie MDS pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka</u></p> <p>Dla pacjentów w wieku poniżej 65-70 lat (czasami starszych przy dobrej sprawności) z dawcą zalecany jest przeszczep komórek macierzystych. Dla pacjentów w wieku powyżej 65-70 lat lub bez dawcy do przeszczepu zalecane jest w przypadku pacjentów poniżej 60-65 roku życia i o niekorzystnym kariotypie chemioterapia podobna do stosowanej przy białaczce lub azacytydyna, a dla innych pacjentów azacytydyna. Przy niepowodzeniu lub nawrocie zaleca się rozważenie badania klinicznego lub leczenie objawowego. Dla osłabionych pacjentów zalecana jest terapia podtrzymująca.</p>	<p>Lenalidomid jest zalecany dla pacjentów z MDS z del 5q, z symptomatyczną anemią.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacje kliniczne	Lenalidomid
Europa	European LeukemiaNet, 2013	<p>W przypadku pacjentów o niskim ryzyku według skali IPSS, terapia podejmowana jest w przypadku objawowej anemii. Gdy pacjenci mają stężenie sEpo poniżej 500 mU/mL lub mniej niż 2 na miesiąc przetoczenia czerwonych krwinek zaleca się stosowanie rHuEpo (rekombinowana ludzka erytropoetyna) +/- G-CSF. W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją chromosomu 5q, należy podać lenalidomid jeśli poziom sEpo jest powyżej 500 mU/mL i występują przynajmniej dwa przetoczenia RBC na miesiąc, a w przypadku, gdy stężenie sEpo wynosi poniżej 500 mU/mL lub występują mniej niż 2 na miesiąc przetoczenia czerwonych krwinek zaleca się stosowanie rHuEpo +/- G-CSF, a w drugiej kolejności lenalidomidu. Alternatywą jest również przetaczenie RBC. W przypadku osób poniżej 60 roku życia z liczbą blastów poniżej 5 %, bez zaburzeń cytogenetycznych, którzy są zależni od transfuzji zaleca się stosowanie terapii immunosupresyjnej z ATG+CSA (cyklosporyna A).</p> <p>W przypadku pacjentów z pośrednim-1 ryzykiem według skali IPSS, przy objawowej anemii zalecenia są analogiczne jak w przypadku pacjentów o niskim ryzyku. W przypadku pacjentów w wieku do 65-70 lat, małym ryzyku cytogenetycznym lub zwiększającej się liczbie blastów, dostępnym dawcą komórek macierzystych, zaleca się Allo-SCT.</p> <p>W przypadku pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka według skali IPSS, postępowanie zależy od wieku i poziomu sprawności. W przypadku osób starszych niż 65-70 lat lub ze słabym poziomem sprawności zaleca się terapię podtrzymującą lub azacytydynę. W przypadku osób w wieku niższym niż 65-70 lat lub z dobrym poziomem sprawności, postępowanie zależy od tego czy jest dostępny dawca komórek macierzystych. W przypadku braku dawcy i niskim ryzyku cytogenetycznym, należy stosować azacytydynę, a gdy poziom blastów przekracza 10 % i nie ma niskiego ryzyka cytogenetycznego należy stosować chemioterapię podobną do stosowanej przy białaczce lub azacytydynę. Gdy dostępny jest dawca komórek macierzystych i poziom blastów nie przekracza 10 % zaleca się Allo-SCT, a w przypadku więcej niż 10 % blastów, chemioterapię podobną jak przy białaczce lub azacytydynę (w ramach badania klinicznego lub rejestru), a później Allo-SCT.</p>	<p>Lenalidomid zalecany jest przy niskim oraz pośrednim-1 poziomie ryzyka według skali IPSS przy anemii połączonej z delecją 5q w pierwszej lub drugiej linii leczenia.</p>
Wielka Brytania	British Journal of Haematology, 2014	<p>W przypadku niskiego oraz pośredniego-1 ryzyka według skali IPSS, przy braku możliwości transplantacji, w przypadku odpowiedzi na terapię ESA 0/1 i braku syderoblastów, należy kontynuować leczenie ESA, a w przypadku obecności syderoblastów, podać ESA i G-CSF. U osób w wieku poniżej 60 lat z normalnym kariotypem lub trisomią 8 zaleca się stosowanie ATG i CSA. W przypadku osób z delecją 5q- i co najwyżej jedną inną nieprawidłowością kariotypową, u których terapia ESA nie przyniosła rezultatów zaleca się stosowanie lenalidomidu. W innych przypadkach zalecana jest terapia podtrzymująca.</p> <p>W przypadku pacjentów z pośrednim-2 oraz wysokim ryzykiem, którzy kwalifikują się do przeszczepu zaleca się indukowaną chemioterapię z pre SCT jeśli poziom blastów przekracza 10 % i szpik jest bogatokomórkowy, a SCT bez indukowanej chemioterapii w przypadku, gdy poziom blastów jest niższy niż 10 %, szpik jest ubogokomórkowy i występuje włóknienie. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu zalecana jest terapia podtrzymująca, azacytydyna, intensywna chemioterapia (u osób u których brakuje wysoko ryzykownych kariotypów, z dobrym poziomem sprawności i przy braku istotnych schorzeń współistniejących) lub melfalam, gdy inne terapie są nieodpowiednie, szpik jest ubogokomórkowy, występuje prawidłowy kariotyp i poziom blastów przekracza 5%.</p>	<p>Dla pacjentów z MDS niskiego lub pośredniego-1 ryzyka, zależnych od transfuzji, dla których nieodpowiednie jest leczenie ESA, lub dla tych którzy nie odpowiadają na to leczenie należy rozważyć leczenie lenalidomidem.</p>
Kraje skandynawskie	Nordic MDS Group 2014 r.	<p>Algorytm leczenia objawowych MDS niskiego ryzyka:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wysokiej jakości transfuzja i chelatacja, jeśli wskazana. 2. Ocena pacjentów z pośrednim-1 ryzykiem według skali IPSS do leczenia radykalnego (przeszczep allogenicznego komórek macierzystych), w szczególności w przypadku dodatkowych czynników ryzyka (zwłóknienie szpiku kostnego, konieczność transfuzji, itp). 3. Ocena pacjentów z RA i RCMD do leczenia immunosupresyjnego. 4. W przypadku pacjentów z niedokrwistością, zalecane jest rozważenie Epo ± G-CSF u pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w modelu prognostycznym. 5. Leczenie lenalidomidem u pacjentów z niskim lub pośrednim-1 ryzykiem według skali IPSS, w przypadku MDS z del (5q), u którym 	<p>Terapia lenalidomidem jest rekomendowana u chorych, którzy nie kwalifikują się do transplantacji, z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1 MDS z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, po niepowodzeniu leczenia ESA lub kiedy istnieje podejrzenie nieskuteczności ESA.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacje kliniczne	Lenalidomid
		<p>nie powiodło się leczenie czynnikiem wzrostu lub nie kwalifikują się do tego leczenia według modelu predykcyjnego, a którzy nie są p53 pozytywni według immunohistochemii. Należy stosować ekstremalną ostrożność w leczeniu lenalidomidem u młodszych pacjentów, którzy mogą być kwalifikowani do SCT.</p> <p>6. U pacjentów z ciężką cytopenią lub uzależnieniem od transfuzji, u których zawiodły inne terapie, należy rozważyć leczenie w ramach eksperymentalnego badania klinicznego.</p> <p>Algorytm do leczenia pacjentów <u>MDS wysokiego ryzyka</u>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ocena pacjenta do leczenia radykalnego, allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych. 2. Ocena pacjenta do leczenia azacytydyną 3. Ocena pacjenta do chemioterapii, podobnej do stosowanej w przypadku białaczki, zwłaszcza u młodszych pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem reakcji. 4. Ocena pacjenta do chemioterapii z niskimi dawkami. 5. Tylko opieka podtrzymująca lub leczenie eksperymentalne w ramach badania klinicznego. 	
Włochy	SIE, SIES, GITMO, 2010	<p>W leczeniu zespołów mielodysplastycznych zalecane są</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszczepy komórek macierzystych, • leczenie immunosupresyjne, • hipometylacja, • hematopoetyczne czynniki wzrostu, • środki immunomodulujące. 	<p>Chorzy z ryzykiem niskim i pośrednim-1 wg IPSS, zależni od przetoczeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (± inne nieprawidłowości cytogenetyczne) są kandydatami do kontrolowanej terapii lenalidomidem w I linii leczenia w ramach rejestru lub badania klinicznego; - bez delecji 5q, którzy nie mogą być leczeni terapią ESA lub u których terapia ESA nie przyniosła rezultatów, lenalidomid powinien być rozważony jedynie w przypadku zatwierdzonych badań klinicznych. <p>Chorzy z ryzykiem pośrednim-2 oraz wysokim według IPSS oraz delecją 5q, izolowaną lub z innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi, bez natychmiastowego dawcy do</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacje kliniczne	Lenalidomid
			przeszczepu szpiku kostnego, lenalidomid powinien być rozważony jedynie w przypadku zatwierdzonych badań klinicznych.
USA	NCCN, 2014	<p>Chorzy z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1 oraz z objawową anemią i delecją części chromosomu 5q (del(5q)) powinni otrzymać lenalidomid. W przypadku odpowiedzi na leczenie lenalidomidem zalecana jest kontynuacja terapii. Chorzy z istotnym klinicznie obniżeniem liczby neutrofilii (<500/μl) lub płytek krwi (<25 000/μl) powinni unikać leczenia lenalidomidem. Alternatywną opcję terapeutyczną dla lenalidomidu u chorych z del(5q) i objawową anemią może stanowić udział w badaniu klinicznym środków stymulujących erytropoezę ESA, kiedy poziom sEPO wynosi \leq500 mU/ml.</p> <p>Leczenie chorych z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1, z objawową anemią bez del(5q) zależy od poziomu sEPO. Chorzy z sEPO \leq500 mU/ml powinni być leczeni ESA (epoetyną alfa lub darbepoetyną alfa) z lub bez czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). W przypadku braku odpowiedzi rekomendowane jest leczenie immunosupresyjne (IST; ang. immunosuppressive therapy), jeżeli istnieje duże prawdopodobieństwo odpowiedzi na takie leczenie. Wśród chorych z grupy niskiego ryzyka MDS najbardziej odpowiednią grupę kandydatów do leczenia IST stanowią chorzy w wieku \leq60 lat z obecnością antygenu HLA-DR15, z obecnością klonu PNH lub z \leq5% blastów w szpiku, lub szpikiem ubogokomórkowym, Alternatywnie, lub w przypadku braku odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne można rozważyć leczenie azacytydyną, decytabiną lub lenalidomidem. W przypadku braku odpowiedzi na stosowanie leków hipometylujących lub lenalidomidu, zalecany jest udział w badaniu klinicznym lub allo-HSCT.</p> <p>Leczenie chorych z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1, z objawową anemią bez del(5q), z sEPO >500 mU/ml zależy od prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne. U chorych z brakiem odpowiedzi na IST powinno być rozważone leczenie azacytydyną, decytabiną lub udział w badaniu klinicznym. U chorych z małym prawdopodobieństwem odpowiedzi na IST zalecane jest rozważenie terapii azacytydyną, decytabiną lub lenalidomidem. W pozostałych przypadkach lub w przypadku braku odpowiedzi na zastosowane leczenie należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub allo-HSCT.</p> <p>W przypadku pacjentów z MSD pośredniego-2 oraz wysokiego ryzyka, którzy są kandydatami do intensywnego leczenia, należy stwierdzić czy są również kandydatami do przeszczepu i dostępny jest dawca. Jeśli tak, zalecany jest przeszczep komórek macierzystych, a w przypadku nawrotu azacytydyna, decytabina lub badanie kliniczne. Jeśli pacjenci nie są kandydatami do przeszczepu lub nie ma dawcy, zalecana jest azacytydyna, decytabina, intensywna chemioterapia lub badanie kliniczne. W przypadku pacjentów, którzy nie są kandydatami do intensywnej terapii, zalecana jest azacytydyna, decytabina lub badanie kliniczne.</p>	Lenalidomid jest zalecany w MDS z grupy niskiego oraz pośredniego-1 ryzyka według IPSS, przy delecji 5q i ewentualnie innych zmianach cytogenetycznych (przy objawowej anemii). Jest również jedną z alternatyw w przypadku objawowej anemii bez del(5q), gdy wskaźnik serum EPO > 500 mU/ml, a prawdopodobieństwo odpowiedzi na terapię immunosupresyjną jest niskie

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie lenalidomidu u pacjentów z MDS niskiego oraz pośredniego-1 ryzyka. Jedynie włoska wytyczna rekomenduje użycie lenalidomidu również u pacjentów z MDS pośredniego-2 oraz wysokiego ryzyka.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.

W dniu 11.08.2014 r. przeszukano poniższe strony agencji HTA w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dotyczących lenalidomidu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych:

- PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/public-summary-documents-by-product>
- HAS - Haute Autorité de Santé http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil
- Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced_rec_table.html
- CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/>
- PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee <http://www.pharmac.health.nz/>
- NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence <http://guidance.nice.org.uk/Type>
- SMC - Scottish Medical Consortium <http://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/AdviceDirectory/SMCAdviceDirectory>

Odnalezione rekomendacje zostały zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 8. Rekomendacje refundacyjne dla lenalidomidu.

Autorzy rekomendacji		Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC 2013, 2011, 2011		Refundacja lenalidomidu ze środków publicznych w ramach sekcji 100 (wysoko wyspecjalizowany program lekowy; <i>Highly Specialised Drugs Program</i>), w leczeniu 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.	Na podstawie opinii z marca 2013 roku PBAC rekomenduje refundację lenalidomidu ze środków publicznych w ramach sekcji 100 (wysoko wyspecjalizowany program lekowy; <i>Highly Specialised Drugs Program</i>), w leczeniu 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. Uzasadnieniem rekomendacji jest większa skuteczność leczenia lenalidomidem w porównaniu do stosowania najlepszej terapii wspomagającej (<i>best supportive care</i>) przy zwiększonej toksyczności leczenia i akceptowalnej efektywności kosztowej.
Ministry of Health and Long-Term Care Ontario Public Drug Programs, 2009	CED	Leczenie anemii spowodowanej zespołami mielodysplastycznym.	CED zaleca aby lenalidomid nie był refundowany, chyba że cena zostanie zmniejszona. CED zauważa, że obecne dowody na używanie lenalidomidu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych są obiecujące, jednak potrzebne są dodatkowe dane, aby w pełni określić korzyści kliniczne i ich stosunek do wydatków. CED wskazuje również aby w przypadku decyzji o refundacji, do leczenia powinni być kwalifikowani pacjenci, u których występuje największe prawdopodobieństwo wystąpienia korzyści z terapii.
	EOD		Podjęto decyzję o refundacji lenalidomidu w ramach Exceptional Access Programme (wyjątkowy program dostępu) u pacjentów spełniających następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • chorzy na MDS, • delecja 5q, • niskie lub średnie-1 ryzyko według skali IPSS, • objawowa anemia.
SMC, 2014		Ocena produktu Revlimid we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne.	SMC zaakceptował lenalidomid w ramach <i>NHS Scotland</i> w leczeniu 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. Podczas terapii lenalidomidem u istotnie większego odsetka chorych niż w przypadku najlepszej terapii

	wspomagającej (<i>best supportive care</i>) obserwowano trwałą niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. Nie stwierdzono jednak znaczącej poprawy przeżycia całkowitego. Pomimo ograniczeń w analizie ekonomicznej, komisja zgodziła się, że stosunkowo wysoki koszt za QALY (57,930 £/QALY) jest akceptowalny, ze względu na oczekiwane korzyści leczenia i w kontekście statusu sierocego leku.
--	--

Z trzech znalezionych rekomendacji dwie (australijska oraz szkocka) zalecały refundację lenalidomidu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych. Rekomendacja kanadyjska zalecała, aby niniejszy produkt leczniczy nie był refundowany, jeśli cena nie zostanie obniżona, jednakże ostateczną decyzją lenalidomid został refundowany w ramach Exceptional Access Programme.

Ponadto lenalidomid został wykluczony z oceny przez AWMMSG (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.

Źródło: <https://www.nice.org.uk/news/press-and/media/NICE-proposes-to-recommend-lenalidomide-for-myelodysplastic-syndromes>

4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 9. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTOK, 2013		+		Lenalidomid jest lekiem z wyboru w MDS z del(5q) z grupy niskiego ryzyka.
		IHiT 2010		+		Lenalidomid jest zalecany w MDS z del(5q) oraz objawową anemią. Może być jedną z opcji u pozostałych chorych, z anemią, nieodpowiadających na leczenie ESA oraz leczenie immunosupresyjne.
	Europa	ESMO, 2014		+		Lenalidomid jest zalecany w MDS z del 5q, z objawową anemią.
		European LeukemiaNet, 2013		+		Lenalidomid jest zalecany w MDS z grupy niskiego oraz pośredniego-1 ryzyka, przy anemia połączonej z delecją 5q w I lub II linii leczenia.
	Wielka Brytania	British Journal of Hematology, 2014		+		Lenalidomid należy rozważyć w MDS – chorzy zależni od transfuzji, dla których leczenie ESA jest nieodpowiednie lub nieskuteczne.
	Kraje nordyckie	Nordic MDS Group 2014 r.		+		Lenalidomid jest zalecany w MDS z del 5q z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1 MDS - chorzy nie kwalif kujące się do transplantacji, po niepowodzeniu leczenia ESA.
	Włochy	SIE, SIES, GITMO, 2010		+		Lenalidomid jest zalecany w I linii leczenia MDS z del 5q (± inne nieprawidłowości cytogenetyczne) z grupy niskiego i pośredniego-1 ryzyka – chorzy zależni od przetoczeń. Może być rozważony w MDS bez del 5q z grupy niskiego i pośredniego-1 ryzyka, po niemożliwym lub nieskutecznym leczeniu ESA – chorzy zależni od przetoczeń. Może być również rozważony w MDS z del 5q (± inne nieprawidłowości cytogenetyczne) z grupy pośredniego-2 oraz wysokiego ryzyka bez natychmiastowego dawcy do przeszczepu szpiku kostnego.

Lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9 – Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
	USA	NCCN, 2014		+		Lenalidomid jest zalecany w MDS z del 5q (\pm inne nieprawidłowości cytogenetyczne) z grupy niskiego oraz pośredniego-1 ryzyka, z objawową anemią. Jest również jedną z alternatyw w przypadku objawowej anemii bez del(5q), gdy wskaźnik serum EPO > 500 mU/ml, a prawdopodobieństwo odpowiedzi na terapię immunosupresyjną jest niskie.
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC 2013, 2011, 2011	+			MDS z del 5q o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, akceptowalny ICER, lek skuteczny
	Kanada	CED 2009		+		Anemia z powodu MDS; pod warunkiem obniżenia ceny lenalidomidu
		EOD 2009		+		refundacja w Exceptional Access Programme dla pacjentów spełniających określone kryteria (MDS z del 5q z grupy niskiego lub pośredniego-1 ryzyka z objawową anemią).
	Szkocja	SMC, 2014		+		anemia zależna od przetoczeń w MDS z del 5q o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe, akceptowalny ICER, lek skuteczny, sierocy.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56), lenalidomid jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0). Lek dostępny jest bezpłatnie.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających substancję czynną *lenalidomid*, finansowanych ze środków publicznych w ramach programu lekowego *lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)*.

Tabela 10. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną *lenalidomid* wg Obwieszczenia MZ.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Substancja czynna <i>lenalidomid</i>; grupa limitowa 1120.0, <i>Lenalidomid</i>							
141 Lenalidomidum Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	5909990086696	18 155,80	19 063,59	19 063,59	bezpłatne	0 zł
142 Lenalidomidum Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	5909990086702	19 035,95	19 987,75	19 987,75	bezpłatne	0 zł
143 Lenalidomidum Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	5909990086764	20 078,82	21 082,76	21 082,76	bezpłatne	0 zł
144 Lenalidomidum Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	5909990086771	22 086,35	23 190,67	23 190,67	bezpłatne	0 zł

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz z informacji przekazanych od NFZ *lenalidomid* w rozpoznaniu: *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)* jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Tabela 11. Liczba wniosków i zgód na terapię lenalidomidem u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: D46 wraz z rozszerzeniami oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ.

Substancja czynna	Rozpoznanie wg ICD-10	2011			2012			2013			2014		
		Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość świadczeń [zł]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość świadczeń [zł]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość świadczeń [zł]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość świadczeń [zł]
Lenalidomid	D46	17	14	671 555,02	15	14	568 856,00	34	31	1 234 849,20	14	13	550 878,57
Lenalidomid	D46.0	17	14	723 179,14	12	12	529 738,82	28	24	847 668,68	6	4	152 287,60
Lenalidomid	D46.1	3	2	116 670,01	5	5	243 959,30	5	5	241 132,86	3	3	137 058,84
Lenalidomid	D46.2	53	45	2 555 067,88	53	50	1 913 209,82	117	114	3 873 643,06	4	3	130 721,76
Lenalidomid	D46.3	23	21	1 019 935,25	46	44	1 727 562,43	53	49	1 693 665,35	-	-	-

Lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9 – Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

Lenalidomid	D46.4	-	-	-	-	-	-	1	1	28 778,40	-	-	-
Lenalidomid	D46.7	60	57	2 976 532,62	83	72	3 185 097,61	104	100	3 648 377,28	81	76	3 500 049,30
Lenalidomid	D46.9	20	19	919 543,58	53	53	2 179 795,61	89	82	2 879 971,84	19	14	631 067,82

Źródło: korespondencja NFZ

W 2013 roku wydano 406 zgód na leczenie lenalidomidem w ramach chemioterapii niestandardowej u chorych z zespołami mielodysplastycznymi. Wartość świadczeń wyniosła 14 448 086,67 zł, w do maja 2014 roku wydano 113 zgód, których wartość wyniosła 5 102 063,89 zł.

5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Poniższa tabela przedstawia informacje na temat leków refundowanych w ramach programu lekowego oraz chemioterapii we wnioskowanych wskazaniach.

Tabela 12. Liczba pacjentów i kwoty refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu chorych z rozpoznaniem zespołów mielodysplastycznych [zł].

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	Poziom odpłatność i	WDŚ
Program lekowy									
Deferazyroxum	Exjade, tabl. do sporz. zawiesiny doustnej, 250 mg	28 tabl.	5909990613021	1508,97	1584,42	1584,41	B.49.	bezpłatne	0
Deferazyroxum	Exjade, tabl. do sporz. zawiesiny doustnej, 500 mg	28 tabl.	5909990613045	3017,91	3168,81	3168,81	B.49.	bezpłatne	0
Chemioterapia									
Azacitidinum	Vidaza 25mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol.	5909990682706	1 468,26	1 541,67	1 541,67	C.69.	bezpłatne	0
Busulfanum	Myleran, tabl. powł., 2 mg	100 szt.	5909990277926	1105,92	1161,22	1161,22	C.4.	bezpłatne	0
Cladribinum	Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990713417	493,34	518,01	518,01	C.12.	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	14,58	15,31	15,31	C.13.	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatne	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990181216	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990181223	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990624935	168,48	176,9	176,9	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	5909990640188	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909991028084	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991028091	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991028107	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991028138	168,48	176,9	176,9	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozp. do sporz. roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715	11,03	11,58	11,58	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozp. do sporz. roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabinum	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabinum	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990219278	6318	6633,9	6633,9	C.15.	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Dacarbazin Teva, proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.a 100 mg	5909990466924	196,73	206,57	162,76	C.16.	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Dacarbazin Teva, proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.a 200 mg	5909990467020	310,07	325,57	325,52	C.16.	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500	155,03	162,78	162,76	C.16.	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporz. roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807	155,03	162,78	162,76	C.16.	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609	310,07	325,57	325,52	C.16.	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporz. roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	77,5	81,38	81,38	C.16.	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 2,5 ml	5909990776016	12,96	13,61	8,51	C.24.	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990776115	21,6	22,68	17,01	C.24.	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990776214	43,2	45,36	34,02	C.24.	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990776313	86,4	90,72	68,04	C.24.	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid Actavis, koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991070083	16,2	17,01	17,01	C.24.	bezpłatne	0
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	5909990683567	406,08	426,38	426,38	C.25.	bezpłatne	0
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	15 tabl.	5909991183318	1247,81	1310,2	1310,2	C.25.	bezpłatne	0
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 tabl.	5909991183325	1663,74	1746,93	1746,93	C.25.	bezpłatne	0

Lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9 – Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

Fludarabini phosphas	Fludarabine Teva, koncentrat do sporz. roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990082377	291,6	306,18	306,18	C.25.	bezpłatne	0
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps.	5909990836758	64,58	67,81	67,81	C.29.	bezpłatne	0
Hydroxycarbamidum	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 kaps.	5909990944927	86,12	90,43	67,81	C.29.	bezpłatne	0
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990802791	287,55	301,93	301,93	C.30.	bezpłatne	0
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990802807	575,1	603,86	603,86	C.30.	bezpłatne	0
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990236114	410,4	430,92	301,93	C.30.	bezpłatne	0
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990236213	766,8	805,14	603,86	C.30.	bezpłatne	0
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990186112	21,22	22,28	22,28	C.40.	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990333936	378	396,9	396,9	C.41.	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	8,09	8,49	8,49	C.41.	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	16,18	16,99	16,99	C.41.	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatne	0
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909990111619	16,19	17	16,99	C.41.	bezpłatne	0
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	5909990730346	64,8	68,04	67,96	C.41.	bezpłatne	0
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 tabl.	5909990185214	677,7	711,59	711,59	C.56.	bezpłatne	0

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

W tabelach poniżej zaprezentowano leczenie zespołów mielodysplastycznych w ramach chemioterapii oraz chemioterapii niestandardowej

Tabela 13. Leki stosowane w chemioterapii w zespołach mielodysplastycznych.

Wskazanie/substancja czynna	2011		2012		2013		2014		SUMA	
	Liczba pacjentów	Wartość ref.	Liczba pacjentów	Wartość ref.	Liczba pacjentów	Wartość ref.	Liczba pacjentów	Wartość ref.	Liczba pacjentów	Wartość ref.
D46 -	13	33001,61	32	182848,58	4	1974,51	18	151476,31	67	369301,01
DARBEPOETIN ALFA P	1	18750	17	142500	-	-	-	-	18	161250
ERYTHROPOIETINUM P	1	1157,1	2	1157,1	-	-	-	-	3	2314,2
HYDROXYCARBAMIDUM O	1	19	-	-	-	-	-	-	1	19
THALIDOMIDE O	10	13075,51	3	2763,06	-	-	-	-	13	15838,57
FILGRASTIMUM P	-	-	-	-	1	1822,5	-	-	1	1822,5
CYTARABINUM P	-	-	1	98	1	93,18	-	-	2	191,18
ONDANSETRONUM O	-	-	1	15,12	-	-	-	-	1	15,12
ONDANSETRONUM P	-	-	2	304,5	2	58,83	1	5,44	5	368,77
DARBEPOETINUM ALFA P	-	-	6	36010,8	-	-	-	-	6	36010,8
EPOETINUM BETA P	-	-	-	-	-	-	11	62735,04	11	62735,04
AZACITIDINUM P	-	-	-	-	-	-	6	88735,83	6	88735,83
D46.0	25	183649,14	-	-	20	102504,38	16	67894,14	61	354047,66
DARBEPOETIN ALFA P	20	176250	-	-	-	-	-	-	20	176250
ERYTHROPOIETINUM P	1	1157,1	-	-	-	-	-	-	1	1157,1
THALIDOMIDE O	1	850,5	-	-	-	-	-	-	1	850,5
FILGRASTIMUM P	3	5391,54	-	-	-	-	-	-	3	5391,54
CYTARABINUM P	-	-	-	-	1	85,73	-	-	1	85,73
LENOGRASTIMUM P	-	-	-	-	1	455,9	-	-	1	455,9
ONDANSETRONUM O	-	-	-	-	3	114,91	-	-	3	114,91

Lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9 – Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

ONDANSETRONUM P	-	-	-	-	3	33,83	1	7,7	4	41,53
DARBEPOETINUM ALFA P	-	-	-	-	11	92370,15	11	39085,2	22	131455,35
EPOETINUM BETA P	-	-	-	-	-	-	1	457,92	1	457,92
AZACITIDINUM P	-	-	-	-	1	9443,86	3	28343,32	4	37787,18
D46.1	6	101772,82	4	37237,66	3	7222,68	1	15857,24	14	162090,4
DARBEPOETIN ALFA P	5	101250	2	26250	-	-	-	-	7	127500
FILGRASTIMUM P	1	522,82	-	-	-	-	-	-	1	522,82
CYTARABINUM P	-	-	1	67,36	-	-	-	-	1	67,36
ONDANSETRONUM O	-	-	-	-	1	10,58	-	-	1	10,58
DARBEPOETINUM ALFA P	-	-	1	10920,3	2	7212,1	-	-	3	18132,4
AZACITIDINUM P	-	-	-	-	-	-	1	15857,24	1	15857,24
D46.2	65	68534,66	87	67248,44	111	68743,45	27	129685,31	290	334211,86
DARBEPOETIN ALFA P	7	48750	5	26250	-	-	-	-	12	75000
HYDROXYCARBAMIDUM O	1	22	-	-	-	-	-	-	1	22
THALIDOMIDE O	-	-	1	420,3	-	-	-	-	1	420,3
FILGRASTIMUM P	4	2352,67	2	623,46	6	4992,35	2	4805,91	14	12774,39
CYTARABINUM P	10	3499,09	18	4202,88	27	5092,25	6	347	61	13141,22
DAUNORUBICINUM P	2	1542,48	1	832,8	-	-	-	-	3	2375,28
LENOGRASTIMUM P	8	9117,7	-	-	3	911,8	-	-	11	10029,5
MERCAPTOPURINUM O	2	4,95	-	-	-	-	-	-	2	4,95
METHOTREXATUM P	1	1,49	-	-	-	-	-	-	1	1,49
ONDANSETRONUM O	9	2280,96	18	1878,29	26	2387,56	3	46,87	56	6593,68
ONDANSETRONUM P	20	877,04	38	1088,61	41	708,24	3	32,68	102	2706,57
VINCRISTINUM P	1	86,28	-	-	-	-	-	-	1	86,28
DARBEPOETINUM ALFA P	-	-	4	31952,1	-	-	-	-	4	31952,1
IDARUBICINI	-	-	-	-	1	3306,16	-	-	1	3306,16
HYDROCHLORIDUM P	-	-	-	-	4	42021,45	13	124452,85	17	166474,3
AZACITIDINUM P	-	-	-	-	2	9215,64	-	-	2	9215,64
PEGFILGRASTIMUM P	-	-	-	-	1	108	-	-	1	108
D46.3	17	4748,38	17	5399,64	21	709,98	5	622,61	60	11480,61
HYDROXYCARBAMIDUM O	-	-	1	3,9	2	14,95	-	-	3	18,85
THALIDOMIDE O	-	-	1	15,89	-	-	-	-	1	15,89
FILGRASTIMUM P	1	2091,26	1	980,28	1	76,68	1	594	4	3742,22
CYTARABINUM P	3	337,12	5	3213,14	4	279,43	2	8,93	14	3838,62
DAUNORUBICINUM P	-	-	1	909,18	-	-	-	-	1	909,18
MERCAPTOPURINUM O	2	16,5	-	-	-	-	-	-	2	16,5
METHOTREXATUM P	1	4,95	-	-	-	-	-	-	1	4,95
ONDANSETRONUM O	1	103,68	1	45,11	4	157,25	-	-	6	306,04
ONDANSETRONUM P	5	135,28	7	232,14	10	181,67	1	19,68	23	568,77
CLADRIBINUM P	1	1365,49	-	-	-	-	-	-	1	1365,49
CYCLOPHOSPHAMIDUM P	1	32	-	-	-	-	-	-	1	32
METHOTREXATUM O	1	1,98	-	-	-	-	-	-	1	1,98
MITOXANTRONUM P	1	660,12	-	-	-	-	-	-	1	660,12
AZACITIDINUM P	-	-	-	-	-	-	1	0	1	0
D46.4	9	45158,19	8	9307,9	8	11027,15	2	3572,1	27	69065,34
DARBEPOETIN ALFA P	6	45000	1	3750	-	-	-	-	7	48750

Lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9 – Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

THALIDOMIDE O	-	-	3	816	-	-	-	-	3	816
FILGRASTIMUM P	-	-	1	1045,63	1	117,42	-	-	2	1163,05
CYTARABINUM P	1	7,35	1	18,97	3	22,4	-	-	5	48,72
LENOGRASTIMUM P	1	143,24	-	-	-	-	-	-	1	143,24
ONDANSETRONUM P	1	7,6	-	-	1	4,67	-	-	2	12,27
CYCLOPHOSPHAMIDUM P	-	-	1	37,2	-	-	1	0	2	37,2
DARBEPOETINUM ALFA P	-	-	1	3640,1	1	10818	1	3572,1	3	18030,2
CYCLOPHOSPHAMIDUM O	-	-	-	-	1	23,44	-	-	1	23,44
ETOPOSIDUM P	-	-	-	-	1	41,22	-	-	1	41,22
D46.7	60	220659,38	62	165785,09	65	74758,99	21	82280,71	208	543484,17
DARBEPOETIN ALFA P	20	202500	12	112500	-	-	-	-	32	315000
HYDROXYCARBAMIDUM O	2	11	-	-	3	14,55	1	9,1	6	34,65
THALIDOMIDE O	2	765,5	1	273,6	-	-	-	-	3	1039,1
FILGRASTIMUM P	5	2320	5	5638,46	14	5429,13	-	-	24	13387,59
CYTARABINUM P	5	2475,57	5	1328,9	8	772,96	2	132,46	20	4709,89
LENOGRASTIMUM P	5	11065,04	-	-	2	3632,94	-	-	7	14697,98
MERCAPTOPYRINUM O	4	4,95	-	-	-	-	-	-	4	4,95
ONDANSETRONUM O	2	604,8	7	645,96	9	714,55	1	0,68	19	1965,99
ONDANSETRONUM P	12	778,24	22	680,35	18	403,3	2	17,55	54	1879,44
VINCRISTINUM P	2	86,28	-	-	-	-	-	-	2	86,28
CYCLOPHOSPHAMIDUM P	1	48	1	40	1	37,4	-	-	3	125,4
DARBEPOETINUM ALFA P	-	-	8	43291,1	3	39229,7	4	21394,8	15	103915,6
EPOETINUM BETA P	-	-	1	1386,72	4	6868,78	5	15111,36	10	23366,86
AZACITIDINUM P	-	-	-	-	1	12333,41	5	45401,57	6	57734,98
FLUDARABINI PHOSPHAS P	-	-	-	-	1	260,03	1	213,19	2	473,22
OCTREOTIDUM P	-	-	-	-	1	5062,24	-	-	1	5062,24
D46.9	76	276456,11	68	73491,51	101	394521,77	44	441586,8	289	1186056,19
DARBEPOETIN ALFA P	14	142500	6	33750	-	-	-	-	20	176250
ERYTHROPOIETINUM P	8	112470,12	1	0	-	-	-	-	9	112470,12
HYDROXYCARBAMIDUM O	5	79,03	5	74,9	7	95,35	2	13,6	19	262,88
THALIDOMIDE O	11	5647,49	1	1054,3	-	-	-	-	12	6701,79
FILGRASTIMUM P	7	7254,07	10	8437,55	12	6477,17	4	7525,82	33	29694,61
CYTARABINUM P	13	910,52	10	1057,05	10	3178,88	3	59,92	36	5206,37
DAUNORUBICINUM P	4	1617,07	3	872,09	-	-	-	-	7	2489,16
LENOGRASTIMUM P	1	1289,13	-	-	-	-	-	-	1	1289,13
MERCAPTOPYRINUM O	1	2,2	1	1,21	1	0,73	-	-	3	4,14
ONDANSETRONUM O	-	-	4	331,51	12	570,87	-	-	16	902,38
ONDANSETRONUM P	9	264,48	23	934,19	25	443,96	7	55,86	64	1698,49
CLADRIBINUM P	-	-	1	711,97	-	-	-	-	1	711,97
CYCLOPHOSPHAMIDUM P	-	-	-	-	1	55,1	-	-	1	55,1
MITOXANTRONUM P	1	100	-	-	-	-	-	-	1	100
DEXRAZOXANI HYDROCHLORIDUM P	1	522	-	-	-	-	-	-	1	522
PEGFILGRASTIM P	1	3800	-	-	-	-	-	-	1	3800
DARBEPOETINUM ALFA P	-	-	2	21031,8	12	86544,75	3	14288,4	17	121864,95
IDARUBICINI HYDROCHLORIDUM P	-	-	1	5234,94	1	1653,08	-	-	2	6888,02

Lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9 – Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

AZACITIDINUM P	-	-	-	-	17	294881,49	25	419643,2	42	714524,69
ETOPOSIDUM P	-	-	-	-	1	132,82	-	-	1	132,82
CALCII FOLINAS P	-	-	-	-	1	25,68	-	-	1	25,68
RASBURICASUM P	-	-	-	-	1	461,89	-	-	1	461,89
Suma końcowa	271	933980,29	278	541318,82	333	661462,91	134	892975,22	1016	3029737,24

Tabela 14. Leki stosowane w chemioterapii niestandardowej w zespołach mielodysplastycznych.

Substancja czynna	Rozpozna nie wg ICD-10	2011			2012			2013			2014		
		Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [zł]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [zł]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [zł]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [zł]
DARBEPOETINUM ALFA	D46	1	1	3742,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DARBEPOETINUM ALFA	D46.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DARBEPOETINUM ALFA	D46.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DARBEPOETINUM ALFA	D46.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DARBEPOETINUM ALFA	D46.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DARBEPOETINUM ALFA	D46.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DARBEPOETINUM ALFA	D46.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DARBEPOETINUM ALFA	D46.9	-	-	-	-	-	-	4	3	20187,36	2	1	2881,44
AZACYTYDYNA	D46	12	11	535294,75	13	12	532544,4	11	11	352064,72	-	-	-
AZACYTYDYNA	D46.0	8	7	369946,59	6	6	329331,37	12	10	383344,53	-	-	-
AZACYTYDYNA	D46.1	3	2	116670,01	3	3	129743,6	1	1	35544,6	1	0	0
AZACYTYDYNA	D46.2	53	45	2555067,9	51	49	1856102	106	104	3602766,6	-	-	-
AZACYTYDYNA	D46.3	23	21	1019935,3	44	42	1679972,8	53	49	1693665,4	-	-	-
AZACYTYDYNA	D46.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AZACYTYDYNA	D46.7	35	35	1841749,8	47	44	2068107,7	47	46	1575826,7	1	0	0
AZACYTYDYNA	D46.9	16	16	807088,18	37	37	1504441,5	68	63	2169117,7	-	-	-
THALIDOMID	D46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
THALIDOMID	D46.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
THALIDOMID	D46.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9 – Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

THALIDOMID	D46.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
THALIDOMID	D46.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
THALIDOMID	D46.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
THALIDOMID	D46.7	1	1	512,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
THALIDOMID	D46.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DEFERAZYROKS	D46	-	-	-	-	-	-	8	5	124685,64	6	5	141814,11
DEFERAZYROKS	D46.0	-	-	-	-	-	-	8	6	117869,86	1	0	0
DEFERAZYROKS	D46.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DEFERAZYROKS	D46.2	-	-	-	-	-	-	3	3	59865,26	-	-	-
DEFERAZYROKS	D46.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DEFERAZYROKS	D46.4	-	-	-	-	-	-	1	1	28778,4	-	-	-
DEFERAZYROKS	D46.7	-	-	-	-	-	-	5	3	71165,98	6	5	156759,01
DEFERAZYROKS	D46.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0	0
ANAGRELIDUM	D46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ANAGRELIDUM	D46.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ANAGRELIDUM	D46.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ANAGRELIDUM	D46.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ANAGRELIDUM	D46.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ANAGRELIDUM	D46.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ANAGRELIDUM	D46.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	3094,04
ANAGRELIDUM	D46.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

W dniu 12.08.2014 r. przeszukano następujące strony internetowe:

- Australia <http://www.pbs.gov.au/publication/schedule/2014/01/2014-01-01-general-schedule.pdf>
- Nowa Zelandia <http://www.pharmac.govt.nz/2013/12/18/SU.pdf>
- Słowacja http://www.sukl.sk/en/servis/search/searching-on-the-database-of-medicinal-products?page_id=410
- Belgia http://www.inami.fgov.be/inami_prd/ssp/cns2/pages/SpecialityCns.asp
- Anglia i Walia http://www.ppa.org.uk/edt/January_2014/mindex.htm
- Czechy <http://www.sukl.eu/sukl/list-of-reimbursed-medicinal-products-valid-as-of-1-1-2014>
- Francja http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI .

Odnaleziono informację o refundacji lenalidomidu we wskazaniu zespołów mielodysplastycznych w Australii:

- we wstępnej fazie leczenia przy spełnieniu następujących kryteriów:
 - leczenie musi trwać maksymalnie 16 tygodni,
 - zespół mielodysplastyczny przy niskim lub pośrednim (INT-1) ryzyku według IPSS,
 - delecja chromosomu 5q,
 - zależność od transfuzji czerwonych krwinek;
- przy kontynuacji terapii:
 - zespół mielodysplastyczny przy niskim lub pośrednim (INT-1) ryzyku według IPSS,
 - delecja chromosomu 5q,
 - pacjent musiał otrzymywać terapię wstępną lenalidomidem przeciwko zespołom mielodysplastycznym subsydiowaną z PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme),
 - pacjent musi osiągnąć i utrzymać niezależność od transfuzji lub przynajmniej 50-% redukcję potrzeb transfuzji czerwonych krwinek w porównaniu do czteromiesięcznego okresu poprzedzającego wstępne leczenie lenalidomidem subsydiowanym z PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme),
 - pacjent nie może mieć choroby postępującej.

Ceny opakowań wynoszą 5690,09 AUD (16538,25 zł¹) za opakowanie lenalidomide 10 mg x 21 kapsułek oraz 5439,14 AUD (15808,86 zł¹) za opakowanie lenalidomide 5 mg z 21 kapsułek.

Źródło: PBS 2014

Lenalidomid jest również finansowany ze środków publicznych w Czechach oraz na Słowacji, jednakże nie odnaleziono informacji o wskazaniu, w którym jest finansowany. W przypadku pozostałych krajów nie odnaleziono informacji na temat finansowania lenalidomidu ze środków publicznych.

¹ Na podstawie kursu AUD/zł z dnia 11.08.2014 (1AUD=2,9065 zł)

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu odnalezienia opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących efektywności klinicznej zastosowania lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi w dniu 14 sierpnia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej:

- Medline via PubMed,
- EMBASE via OVID,
- The Cochrane Collaboration.

Dodatkowo przeprowadzono weryfikację bibliografii włączonych do analizy publikacji.

W opracowaniu wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu dowodów naukowych, do których uzyskano dostęp. Selekcja publikacji dokonywana była na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wyłączenia opisanych w tabeli poniżej.

Tabela 15. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji [opracowanie własne].

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	chorzy z rozpoznaniem zespołów mielodysplastycznych	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	lenalidomid w monoterapii	inne niż lenalidomid w monoterapii
Komparator	dowolny	nie określono
Punkty końcowe	dowolne dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej,
Typ badania	<ul style="list-style-type: none">• metaanalizy, przeglądy systematyczne,• w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych badania eksperymentalne (RCT fazy III z grupą kontrolną),	<ul style="list-style-type: none">• badania prospektywne I fazy,• badania prospektywne II fazy• badania retrospektywne,• przeglądy niesystematyczne,• artykuły pogładowe, opinie,• badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii,• opisy przypadków
Inne	<ul style="list-style-type: none">• publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim• badania na ludziach• abstrakty konferencyjne	<ul style="list-style-type: none">• publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia,• badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i> bądź liniach komórkowych

Szczegóły dotyczące przeprowadzonego wyszukiwania znajdują się w rozdziale 9.1 *Strategie wyszukiwania publikacji*.

W niniejszej analizie wykorzystano także dane pochodzące z analizy klinicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Opracowania wtórne

Odnaleziono jedno opracowanie wtórne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu i talidomidu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych. Do opracowania została włączona publikacja Fenaux 2011 jednakże tylko w postaci abstraktu konferencyjnego.

Tabela 16. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną lenalidomidu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Leitch 2013 <u>Źródła finansowania:</u> Gord Sanford Memorial Grant z Aplastic Anemia and Myelodysplasia Association of Canada.</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu i talidomidu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: przegląd systematyczny przeszukane bazy MEDLINE, EMBASE, Cochrane z datą odcięcia do 17 czerwca 2009 roku</p>	<p>Populacja: co najmniej 20 chorych z MDS</p> <p>Interwencja: lenalidomid lub talidomid (w monoterapii i skojarzeniu z innymi lekami)</p> <p>Metodyka: badania kliniczne fazy II i III lub opracowania wtórne z metaanalizą (opublikowane w języku angielskim).</p>	<p>Włączone badania: 13 publikacji oraz 9 abstraktów konferencyjnych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 badania II fazy oceniające stosowanie lenalidomidu w populacji chorych z MDS z delecją 5q i niskim lub pośrednim-1 ryzykiem wg IPSS (MDS-003, MDS-004 Olivia), • 10 publikacji dla pacjentów z MDS bez delecji 5q, • wśród odnalezionych dowodów znalazło się badanie Fenaux 2011 (abstrakt). <p>Kluczowe wyniki: Populacja pacjentów chorych z MDS z izolowaną delecją 5q: W badaniu MDS-004 3-letnie przeżycie całkowite chorych wynosiło 56,5%. U 31% chorych wystąpiła progresja do ostrej białaczki szpikowej (AML) w ciągu 3 lat, natomiast mediana czasu do progresji do AML wynosiła 4,1 roku. Częstości występowania progresji do AML były zbliżone w 3 porównywanych grupach (lenalidomid 10 mg, lenalidomid 5 mg i placebo). W badaniu MDS-004 częstość występowania niezależności od przetoczeń nie była związana z ilością nieprawidłowości cytogenetycznych. Odpowiedź cytogenetyczną łącznie obserwowano u 17% chorych w grupie LEN 5 mg i u 41% w grupie LEN 10 mg (p<0,001 vs placebo), natomiast całkowitą odpowiedź cytogenetyczną – odpowiednio u 11% i 24%. Po 12 tygodniach obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę wyniku kwestionariusza FACT-An u chorych leczonych lenalidomidem 10 mg niż u chorych leczonych placebo (5,2 vs-3,3 pkt, p=0,03) oraz większą poprawę wyniku kwestionariusza FACT-An u chorych leczonych lenalidomidem 5 mg niż u chorych leczonych placebo (p=0,09). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były neutropenia i trombocytopenia.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: lenalidomid jest zalecany w pierwszej linii leczenia chorych zależnych od przetoczeń, z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku i delecją 5q (izolowaną lub z innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi). Terapia lenalidomidem w skojarzeniu z innymi lekami nie jest rekomendowana.</p>

6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

W wyniku przeglądu AOTM odnaleziono 1 badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z udokumentowanymi zespołami mielodysplastycznymi z niskim lub pośrednim-1 ryzykiem w skali IPSS z delecją 5q31 z/bez dodatkowych zaburzeń cytogenetycznych oraz z anemią zależną od przetoczeń.

Nie odnaleziono innych badań, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, w których lenalidomid byłby stosowany w populacji innej niż ta włączona do ww. badania.

Tabela 17. Definicje punktów końcowych zgodnie z publikacją Fenaux 2011.

Punkty końcowe	Definicje
Trwanie niezależnienia od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek (RBC-TI)	Liczba dni pomiędzy ostatnim przetoczeniem przed rozpoczęciem okresu niezależnienia się od niego (TI) lub pierwszej dawki lenalidomidu, którakolwiek wystąpiła później i pierwszego przetoczenia po okresie TI.
Odpowiedź erytoidalna	Oceniona wg kryteriów IWG 2000 i 2006
Odpowiedź cytogenetyczna	Oceniona wg kryteriów IWG 2000 i wyników kariotypu
Przeżycie całkowite	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Czas do progresji w AML	Czas od randomizacji do zdiagnozowania AML (wg kryteriów FAB)
Zdarzenia niepożądane	Oceniono wg NCI-CTC 3.0.
Jakość życia	Oceniono kwestionariuszem FACT-An (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia) w okresie baseline oraz w 12, 24, 36 i 48 tygodniu. Zmiany o ≥ 7 punktów w porównaniu do wartości początkowych były związane z klinicznie ważną poprawą jakości życia.

Tabela 18. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach [wg AKL podmiotu odpowiedzialnego].

Punkt końcowy	Sposób oceny	Definicja
Odpowiedź erytoidalna	Kryteria IWG 2000	Znaczna odpowiedź: u chorych ze stężeniem hemoglobiny przed zastosowaniem leczenia <11 g/dl, zwiększenie stężenia hemoglobiny >2 g/dl, niezależność od przetoczeń u chorych zależnych od przetoczeń przed zastosowaniem leczenia; Niewie ka odpowiedź: u chorych ze stężeniem hemoglobiny przed zastosowaniem leczenia <11 g/dl, zwiększenie stężenia hemoglobiny o 1-2 g/dl, 50% spadek zależności od przetoczeń u chorych zależnych od przetoczeń przed zastosowaniem leczenia.
	Kryteria IWG 2006	U chorych ze stężeniem hemoglobiny przed zastosowaniem leczenia <11 g/dl wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/gl; istotne zmniejszenie przetoczonych jednostek kkc o co najmniej 4 w ciągu 8 tygodni w porównaniu z liczbą przetoczonych jednostek w ciągu 8 tygodni przed zastosowaniem leczenia (dla liczby przetoczeń przed zastosowaniem leczenia uwzględnia się jedynie przetoczenia dla stężenia hemoglobiny $\leq 9,0$ g/dl).
Odpowiedź cytogenetyczna	Kryteria IWG 2000	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna: brak wykrywalnych nieprawidłowości cytogenetycznych, jeżeli nieprawidłowości były wcześniej obecne; Częściowa odpowiedź cytogenetyczna: redukcja o co najmniej 50% nieprawidłowości chromosomowych. Progresja cytogenetyczna: rozwój nowych, niezależnych klonów lub dodatkowych aberracji razem z del5q31.
Jakość życia	Kwestionariusz FACT-An	Kwestionariusz składa się z 4 podskal kwestionariusza FACT-General (FACT-G) oraz podskali oceniającej dodatkowe objawy, w tym: Anamia subscale (An) oraz Fatigue subscale (F). Kwestionariusz FACT-G składa się z 4 podskal: stan fizyczny w ocenie chorego (Physical Well-Being, PWB), funkcje społeczne/rodzinne w ocenie chorego (Social/Family Well-being, SWB), ocena funkcji emocjonalnych (Emotion Well-being, EWB) oraz ocena funkcjonowania chorego (Functional Well-Being, FWB). Wyn ki podskali PWB, FWB i An mogą być zsumowane jako FACT-An Trial Outcome Index (TOI). Wyn ki podskali PWB, FWB i F mogą być zsumowane jako FACT-F Trial Outcome Index (TOI). Minimalna istotna różnica wynosi 7 pkt dla wyn ku kwestionariusza FACT-An, 6 pkt dla wyniku FACT-An TOI oraz 5 pkt dla wyniku FACT-F TOI.

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowy opis badania oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (pogrubioną czcionką zaznaczono różnice istotne statystycznie).

Tabela 19. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>MDS-004 (Fenaux 2011, Revicki 2013, Giagounidis 2014)</p> <p>Źródło finansowania: Celgene Corporation</p>	<p>- randomizowane badanie III fazy, - podwójnie zaślepienie, - kontrolowane placebo, - wieloośrodkowe (37 ośrodków w Wlk. Brytanii, Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Belgii, Holandii, Szwecji oraz Izraelu), - randomizacja centralna, - punktacja wg Jadad 4/5 pkt (brak opisu metod zaślepienia), - pacjenci z co najmniej małą odpowiedzią erytroidalną w 16 tygodniu mogli kontynuować leczenie podwójnie zaślepienie przez okres do 52 tygodnia lub do momentu nawrotu erytroidalnego, progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności; ci bez malej odpowiedzi erytroidalnej w 16 tygodniu przerywali fazę podwójnego zaślepienia i byli włączani w fazę otwartą badania. Pacjenci, którzy zakończyli fazę podwójnego zaślepienia bez progresji choroby lub odpowiedzi erytroidalnej byli odślepieniu i mogli rozpocząć leczenie w badaniu otwartym. Badanie wydłużone otwarte trwało do 156 tygodni od rozpoczęcia leczenia w badaniu.</p>	<p>- lenalidomid w dawce 10 mg/dzień w dniach 1-21, - lenalidomid w dawce 5 mg/dzień w dniach 1-28, - placebo w dniach 1-28,</p> <p>Cykle 28-dniowe.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci powyżej 18 roku życia, - udokumentowany przez badacza MDS z niskim lub pośrednim-1 ryzykiem w skali IPSS z delecją 5q31 z/bez dodatkowych zaburzeń cytogenetycznych oraz z anemią zależną od przetoczeń <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - proliferacyjna przewlekła białaczka mielomonocytoza (liczba białych krwinek $\geq 12\ 000/\mu\text{l}$), - neuropatia w stopniu ≥ 2, - wcześniejsze przyjmowanie lenalidomidu, - stosowanie rekombinowanej erytropoetyny (EPO), chemioterapii lub leczenia innym lekiem w ramach innego badania w ciągu ostatnich 28 dni lub długo-działających czynników stymulujących erytropoezę w przeciągu 8 tygodni, - nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: całkowita liczba neutrofilów $< 500/\mu\text{l}$, liczba płytek krwi $< 25\ 000/\mu\text{l}$, stężenie kreatyniny w surowicy $> 2,0\ \text{mg/dl}$, aminotransferazy w surowicy $> 3,0 \times$ górna granica normy (chyba, że wynikające z nadmiaru żelaza z transfuzji krwi); - stężenie bilirubiny w surowicy $> 1,5\ \text{mg/dl}$ <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Populacja ITT*: 205, w tym</p> <ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid 10 mg: 69, • lenalidomid 5 mg: 69, • placebo: 67. <p>Populacja do oceny bezpieczeństwa: 205.</p> <p>Populacja mITT*: 139, w tym</p> <ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid 10 mg: 41, • lenalidomid 5 mg: 47, • placebo: 51. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>niezależność od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek przez ≥ 26 kolejnych tygodni.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź erytroidalna, - długość trwania okresu niezależności od przetoczeń, - odpowiedź cytogenetyczna, - przeżycie całkowite, - progresja do AML, - jakość życia, - bezpieczeństwo.

*Populacja ITT obejmowała pacjentów randomizowanych do badania i zastosowano ją do weryfikacji wyników populacji mITT.

**Populacja mITT obejmowała pacjentów z centralnie potwierdzonym MDS niskiego lub pośredniego-1 ryzyka z del5q31 i udokumentowaną zależnością od przetoczeń koncentratów czerwonych krwinek, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku; zastosowana ją do oceny skuteczności terapii.

Lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9 – Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

Tabela 20. Wyniki badania klinicznego włączonego do analizy klinicznej [Fenaux 2011, AKL podmiotu odpowiedzialnego].

Punkt końcowy	LEN n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	P	RD [95% CI]	P	NNT [95%CI]
LEN 10 mg vs PLA – populacja mITT							
Niezależność od przetoczeń ≥26 tyg.	23/41 (56,1)	3/51 (5,9)	9,54 [3,08; 29,54]	<0,0001	0,50 [0,34; 0,67]	<0,0001	2 [2; 3]
Niezależność od przetoczeń ≥8 tyg. IWG 2000	25/41 (61,0)	4/51 (7,8)	7,77 [2,94; 20,55]	<0,0001	0,53 [0,36; 0,70]	<0,0001	2 [2; 3]
Niezależność od przetoczeń ≥8 tyg. IWG 2006	25/41 (61,0)	3/51 (5,9)	10,37 [3,37; 31,92]	<0,0001	0,55 [0,39; 0,71]	<0,0001	2 [2; 3]
LEN 10 mg vs PLA – populacja ITT							
Niezależność od przetoczeń ≥26 tyg.	38/69 (55,1)	4/67 (6,0)	9,22 [3,48; 24,43]	<0,00001	0,49 [0,36; 0,62]	<0,00001	3 [2; 3]
Niezależność od przetoczeń ≥8 tyg. IWG 2000	42/69 (60,9)	5/67 (7,5)	8,16 [3,44; 19,36]	<0,00001	0,53 [0,40; 0,67]	<0,00001	2 [2; 3]
Niezależność od przetoczeń ≥8 tyg. IWG 2006	42/69 (60,9)	4/67 (6,0)	10,20 [3,87; 26,87]	<0,00001	0,55 [0,42; 0,68]	<0,00001	2 [2; 3]
LEN 5 mg vs PLA – populacja mITT							
Niezależność od przetoczeń ≥26 tyg.	20/47 (42,6)	3/51 (5,9)	7,23 [2,30; 22,78]	0,0007	0,37 [0,21; 0,52]	<0,00001	3 [2; 5]
Niezależność od przetoczeń ≥8 tyg. IWG 2000	24/47 (51,1)	4/51 (7,8)	6,51 [2,44; 17,37]	0,0002	0,43 [0,27; 0,59]	<0,00001	3 [2; 4]
Niezależność od przetoczeń ≥8 tyg. IWG 2006	24/47 (51,1)	3/51 (5,9)	8,68 [2,80; 26,95]	0,0002	0,45 [0,29; 0,61]	<0,00001	3 [2; 4]
LEN 5 mg vs PLA – populacja ITT							
Niezależność od przetoczeń ≥26 tyg.	24/69 (34,8)	4/67 (6,0)	5,83 [2,14; 15,90]	0,0006	0,29 [0,16; 0,41]	<0,00001	4 [3; 7]
Niezależność od przetoczeń ≥8 tyg. IWG 2000	33/69 (47,8)	5/67 (7,5)	6,41 [2,66; 15,43]	<0,0001	0,40 [0,27; 0,54]	<0,00001	3 [2; 4]
Niezależność od przetoczeń ≥8 tyg. IWG 2006	33/69 (47,8)	4/67 (6,0)	8,01 [3,00; 21,38]	<0,0001	0,42 [0,29; 0,55]	<0,00001	3 [2; 4]
LEN 10 mg vs PLC							
Zgon w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania leczenia	4/69 (5,8)	4/67 (6,0)	0,97 [0,25; 3,73]	ns	-0,002 [-0,08; 0,08]	ns	na
LEN 5 mg vs PLC							
Zgon w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania leczenia	2/69 (2,9)	4/67 (6,0)	0,49 [0,09; 2,56]	ns	-0,03 [-0,10; 0,04]	ns	na
LEN 10 mg vs PLC							
Progresja do AML w ciągu 16 tygodni	0/69 (0)	2/67 (3)	0,19 [0,01; 3,97]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na
Progresja do AML łącznie*	15/69 (21,7)	21/67 (31,3)	0,69 [0,39; 1,23]	ns	-0,10 [-0,24; 0,05]	ns	na
LEN 5 mg vs PLC							
Progresja do AML w ciągu 16 tygodni	2/69 (2,9)	2/67 (3)	0,97 [0,14; 6,70]	ns	-0,001 [-0,06; 0,06]	ns	na
Progresja do AML łącznie*	16/69 (23,2)	21/67 (31,3)	0,74 [0,42; 1,29]	ns	-0,08 [-0,23; 0,07]	ns	na
LEN 10 mg vs PLC – populacja mITT							
Odpowiedź cytogenetyczna łącznie (całkowita + częściowa)	21/41 (51,2)	0/51 (0)	53,24 [3,32; 853,19]	0,005	0,51 [0,36; 0,67]	<0,00001	2 [2; 3]
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna	12/41 (29,3)	0/51 (0)	30,95 [1,89; 507,63]	0,02	0,29 [0,15; 0,43]	<0,0001	4 [3; 7]
Progresja cytogenetyczna	8/34 (23,5)	0/51 (0)	1,65 [0,60; 4,53]	ns	0,09 [-0,09; 0,28]	ns	na
LEN 5 mg vs PLC – populacja mITT							
Odpowiedź cytogenetyczna łącznie	12/47 (25,5)	0/51 (0)	27,08	0,02	0,26	<0,0001	4 [3; 8]

(całkowita + częściowa)			[1,65; 445,08]		[0,13; 0,38]		
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna	7/47 (14,9)	0/51 (0)	16,25 [0,95; 276,94]	0,05	0,15 [0,04; 0,26]	0,006	7[4; 24]
Progresja cytogenetyczna	10/32 (31,25)	0/51 (0)	2,19 [0,84; 5,72]	ns	0,17 [-0,03; 0,37]	0,09	na

*podczas fazy zaślepionej i otwartej badania FenauX 2011.

W badaniu FenauX 2011 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść lenalidomidu zarówno w dawce 5 mg, jak i 10 mg w porównaniu do placebo, w stosunku do występowania: **niezależności od przetoczeń oraz odpowiedzi cytogenetycznej** (całkowitej i łącznej). Pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie odnośnie wystąpienia: zgonu (do 30 dni od zakończenia leczenia), progresji do AML (podczas 16 tygodni czy łącznie) oraz progresji cytogenetycznej.

Ponadto w publikacji podano, że

- czas do wystąpienia uniezależnienia od przetoczeń ≥ 26 tygodni (odpowiedź erytroidalna) dla populacji pacjentów przyjmujących LEN (5 i 10 mg) - początek odpowiedzi na leczenie obserwowano u 48,8% chorych podczas pierwszego cyklu, u 37,2% - podczas drugiego cyklu, u 9,3% - podczas trzeciego cyklu, natomiast u 4,7% - podczas czwartego cyklu.
- mediany czasu trwania niezależności od przetoczeń ≥ 8 tygodni wg IWG 2000 (niższa granica 95% CI wyniosła 82,9 tygodnia dla LEN 10 mg i 41,3 tygodnia dla LEN 5 mg) oraz ≥ 26 tygodni nie zostały osiągnięte w badaniu.
- mediana czasu do wystąpienia progresji cytogenetycznej wynosiła: 93 dni (zakres: 85-170) w grupie LEN 10 mg, 85 dni (zakres: 83-339) w grupie LEN 5 mg i 99 dni (zakres: 83-172) w grupie PLC.
- w populacji oceniającej bezpieczeństwo, mediana czasu obserwacji chorych pod kątem progresji AML wyniosła: 36,1 miesiąca (zakres: 0,4-57,7) w grupie LEN 10 mg, 31,8 miesiąca (zakres: 0,8-59,4) w grupie LEN 5 mg oraz 30,9 miesiąca (zakres: 2,1-56,5) w grupie PLC. Mediana czasu do progresji AML nie została osiągnięta w grupach lenalidomidu w badaniu. Skumulowane ryzyko do AML w grupach przyjmujących lenalidomid wyniosło: 16,8% (CI 95%: 9,8-23,7) w ciągu 2 lat oraz 25,1% (95% CI: 17,1-33,1) w ciągu 3 lat.
- mediana czasu obserwacji chorych pod kątem przeżycia całkowitego wyniosła 36,9 miesiąca (zakres: 0,4-57,7) w grupie LEN 10 mg, 35,5 miesiąca (zakres: 1,9-59,4) w grupie LEN 5 mg i 35,9 miesiąca (zakres: 2,1-56,5) w grupie PLC. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła: 44,5 miesiąca [95%CI: 35,5; nie osiągnięto] w grupie LEN 10 mg, $\geq 35,3$ miesiąca [95%CI: 24,6; nie osiągnięto] w grupie LEN 5 mg oraz 42,4 miesiąca [95%CI: 31,9; nie osiągnięto] w grupie PLC. Odsetek chorych z 3 letnim przeżyciem w grupach lenalidomidu (łącznie LEN 10 mg i LEN 5 mg) wynosił 56,5% (95% CI: 49,5%-63,4%).
- zgon wystąpił łącznie u 101 chorych (łącznie w grupach LEN 10 mg, LEN 5 mg i PLC), w tym jeden z nich (zatorowość płucna) był podejrzewany przez badacza o związek z leczeniem lenalidomidem; pacjent miał w historii choroby zatorowość, rozwinął białaczkę i zakrzepicę żył głębokich oraz zatorowość płucną w warunkach ostrej białaczki.
- mediana maksymalnego wzrostu stężenia hemoglobiny w podgrupie chorych z niezależnością od przetoczeń trwającą ≥ 8 tygodni wynosiła 6,3 g/dl (zakres: 1,8-10,0) w grupie LEN 10 mg i 5,2 g/dl (zakres: 1,5-8,5) w grupie LEN 5 mg (nie podano danych dla grupy placebo).

Wyniki kwestionariusza FACT-An na początku badania i po 12 tygodniach były dostępne dla 71% randomizowanych pacjentów (publikacja FenauX 2011) oraz dla 81% populacji ITT (publikacji Revicki 2013).

W publikacji FenauX 2011 podano, że **średnie zmiany w ocenie jakości życia** w 12 tygodniu w porównaniu z wartościami początkowymi były istotnie statystycznie wyższe w grupie LEN 10 mg (5,8 vs -2,5, $p < 0,05$) i w grupie LEN 5 mg (5,9 vs -2,5, $p < 0,05$) w porównaniu do placebo. Bezwzględna zmiana przekroczyła 7 punktów (minimalna klinicznie ważna różnica) wśród pacjentów uniezależniających się od przetoczeń ≥ 26 tygodniu w 12,24,36 i 48 tygodniu w obu grupach przyjmujących lenalidomid.

Tabela 21. Wyniki dotyczące jakości życia [publikacja Revicki 2013].

Punkt końcowy	Grupa	Liczba chorych, N	Średnia na początku badania (SD)	Średnia po 12 tygodniach (SD)	Średnia zmiana	p
FACT-An łącznie	LEN 10 mg	48	122,3 (21,0)	128,0 (23,2)	5,7	<0,05
	LEN 5 mg	44	126,1 (25,4)	131,8 (25,0)	5,7	<0,05
	PLC	50	124,0 (27,2)	121,0 (27,2)	-2,8	-
FACT-An TOI	LEN 10 mg	49	85,7 (17,1)	90,6 (19,3)	4,9	0,103
	LEN 5 mg	46	87,9 (20,4)	93,5 (20,0)	5,6	<0,05
	PLC	52	85,4 (23,1)	84,3 (23,4)	-1,1	-

FACT-F TOI	LEN 10 mg	49	67,3 (14,4)	71,2 (16,6)	3,9	0,128
	LEN 5 mg	46	68,9 (17,7)	73,7 (17,6)	4,8	<0,05
	PLC	53	66,4 (20,0)	65,6 (20,1)	-0,8	-
FACT-An podskala	LEN 10 mg	52	50,2 (12,4)	54,4 (13,4)	4,2	<0,05
	LEN 5 mg	46	52,6 (12,2)	56,7 (12,2)	4,2	<0,05
	PLC	54	49,0 (13,9)	47,9 (15,0)	-1,1	-
FACT-F podskala	LEN 10 mg	52	31,2 (9,3)	34,2 (10,3)	3,0	<0,05
	LEN 5 mg	46	32,8 (9,3)	35,9 (9,6)	3,2	<0,05
	PLC	54	29,9 (10,7)	29,4 (11,4)	-0,4	-
FACT-G łącznie	LEN 10 mg	49	72,4 (12,6)	74,3 (12,3)	1,9	0,273
	LEN 5 mg	45	73,9 (14,3)	75,8 (14,4)	1,9	0,193
	PLC	50	74,5 (15,3)	72,8 (15,9)	-1,7	-
FWB	LEN 10 mg	52	16,1 (5,5)	16,0 (4,5)	-0,1	0,396
	LEN 5 mg	47	16,1 (5,8)	16,4 (5,8)	0,3	0,190
	PLC	54	16,6 (5,9)	15,4 (5,6)	-1,2	-
PWB	LEN 10 mg	54	21,4 (4,5)	22,2 (4,5)	0,8	0,768
	LEN 5 mg	47	21,6 (4,4)	22,4 (4,4)	0,9	0,628
	PLC	54	21,4 (4,9)	21,7 (5,8)	0,3	-
EWB	LEN 10 mg	52	17,0 (4,1)	18,0 (4,5)	1,0	0,163
	LEN 5 mg	47	17,4 (4,4)	18,5 (4,3)	1,1	0,075
	PLC	54	17,9 (4,1)	17,6 (4,5)	-0,3	-
SWB	LEN 10 mg	53	20,7 (5,4)	20,7 (4,4)	0,0	0,844
	LEN 5 mg	47	22,1 (5,1)	21,4 (4,8)	-0,7	0,718
	PLC	53	20,7 (5,8)	20,3 (5,6)	-0,4	-

TOI – Trial Outcome Index; FWB – ocena funkcjonowania chorego (Functional Well-Being); PWB – stan fizyczny w ocenie chorego (Physical Well-Being); EWB – ocena funkcji emocjonalnych (Emotion Well-Being); SWB – funkcje społeczne/rodzinne w ocenie chorego (Social/Family Well-Being).

W publikacji Revicki 2013 wykazano iż zastosowanie LEN 10 mg prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyników jakości życia: FACT-An łącznie, FACT- An podskala oraz FACT-F podskala. Natomiast zastosowanie LEN 5 mg prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyników jakości życia: FACT-An łącznie, FACT-An TOI, FACT-F TOI, FACT- An podskala oraz FACT-F podskala.

W publikacji Giagounidis 2014 przedstawiono wyniki dla 135 pacjentów z MDS z izolowaną del(5q) z niskim/pośrednim-1 ryzykiem wg IPSS (65,9% populacji ITT MDS-004). Pacjenci otrzymywali LEN 10 mg/dzień (n=47) lub 5 mg/dzień (n=43) lub PLC (n=45). Z grupy PLC i LEN 5 mg, odpowiednio 84% i 58% chorych przeszło na LEN 5 mg lub 10 mg w 16 tygodniu badania. Wyniki dla podgrupy pacjentów przedstawiają się następująco:

- niezależnienie się od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek (RBC-TI) ≥ 182 dni wyniosło: 57,4% dla LEN 10 mg ($p < 0,0001$) i 37,2% dla LEN 5 mg ($p = 0,0001$) w porównaniu z PLC, wśród tych pacjentów:
 - mediana rozpoczęcia odpowiedzi wystąpiła w 4,3 tygodniu (zakres: 0,3-14,7) dla LEN 10 mg i 4,2 tygodniu (zakres: 0,3-12,3) dla LEN 5 mg,
 - mediana trwania odpowiedzi RBC-TI ≥ 182 dni nie została osiągnięta dla żadnej z grup LEN (niższa granica 95% CI wyniosła 1,6 roku dla LEN 10 mg i 0,8 roku dla LEN 5 mg),
 - odpowiedź cytogenetyczna wystąpiła u 61,5% (16/26) chorych w grupie LEN 10 mg i 23,1% (3/13) w LEN 5 mg;
- odpowiedź cytogenetyczna (duża + mniejsza) miała miejsce u 56,8% w grupie LEN 10 mg ($p < 0,0001$), 23,1% w LEN 5 mg ($p = 0,0299$) i 0% w grupie PLC.
- 2-letnie skumulowane ryzyko progresji do AML wyniosło: 12,6% (95% CI: 5,4-27,7) dla LEN 10 mg, 17,4% (95% CI: 8,7-33,3) dla LEN 5 mg i 16,7% (95% CI: 8,3-32,0) dla PLC. Natomiast 4-letnie skumulowane ryzyko progresji do AML wyniosło: 30,6% (95% CI: 18,1-48,8) dla LEN 10 mg, 35,4% (95% CI: 21,4-54,6) dla LEN 5 mg i 43,3% (95% CI: 27,6-63,1) dla PLC. Z 7 pacjentów przydzielonych do grupy PLC, którzy nie przeszli do LEN 5 mg w przedłużonym badaniu w fazie otwartej, 3 z nich (42,9%) doświadczyło progresji do AML.
- mediana przeżycia całkowitego wyniosła 4 lata (95% CI: 2,5-nie osiągnięto) dla LEN 10 mg, 3,5 roku (95% CI: 1,7-4,8) dla LEN 5 mg i 2,9 roku (95% CI: 2,2-4,2) dla PLC. Z 7 pacjentów przydzielonych do

grupy PLC, którzy nie przeszli do LEN 5 mg w fazie otwartej przedłużonego badania, 6 z nich (85,7%) zmarło.

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa w badaniu MDS-004 przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa [publikacja Fenaux 2011, AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	LEN n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 - LEN 10 mg vs PLC							
ZN stopnia 3/4 łącznie	65/69 (94,2)	29/67 (43,3)	2,18 [1,64; 2,88]	<0,00001	0,51 [0,38; 0,64]	<0,00001	1 [1; 2]
Neutropenia	52/69 (75,4)	10/67 (14,9)	5,05 [2,81; 9,08]	<0,00001	0,60 [0,47; 0,74]	<0,00001	1 [1; 2]
Trombocytopenia	28/69 (40,6)	1/67 (1,5)	27,19 [3,81; 194,21]	0,001	0,39 [0,27; 0,51]	<0,00001	2 [1; 3]
Leukopenia	6/69 (8,7)	0	12,63 [0,73; 219,86]	0,08	0,09 [0,02; 0,16]	0,02	11 [6; 62]
Anemia	2/69 (2,9)	6/67(9,0)	0,32 [0,07; 1,55]	ns	-0,06 [-0,14; 0,02]	ns	na
Zakrzepica żył głębokich	4/69 (5,8)	1/67(1,5)	3,88 [0,45; 33,86]	ns	0,04 [-0,02; 0,11]	ns	na
Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 - LEN 5 mg vs PLC							
ZN stopnia 3/4 łącznie	62/69 (89,9)	29/67 (43,3)	2,08 [1,56; 2,76]	<0,00001	0,47 [0,33; 0,60]	<0,00001	2 [1; 3]
Neutropenia	51/69 (73,9)	10/67 (14,9)	4,95 [2,75; 8,92]	<0,00001	0,59 [0,46; 0,72]	<0,00001	1 [1; 2]
Trombocytopenia	23/67 (33,3)	1/67 (1,5)	22,33 [3,10; 160,74]	0,002	0,32 [0,20; 0,43]	<0,00001	3 [2; 4]
Leukopenia	9/69 (13,0)	0	18,46 [1,10; 310,95]	0,04	0,13 [0,05; 0,21]	0,002	7 [4; 20]
Anemia	4/69 (5,8)	6/67(9,0)	0,65 [0,19; 2,19]	ns	-0,03 [-0,12; 0,06]	ns	na
Zakrzepica żył głębokich	1/69 (1,4)	1/67(1,5)	0,97 [0,06; 15,21]	ns	-0,0004 [-0,04; 0,04]	ns	na
Zdarzenia niepożądane - LEN 10 mg vs PLC							
ZN powodujące przerwanie leczenia (zaślepią faza badania)	6/69 (8,7)	3/67 (4,5)	1,94 [0,51; 7,45]	ns	0,04 [-0,04; 0,13]	ns	na
Zdarzenia niepożądane - LEN 5 mg vs PLC							
ZN powodujące przerwanie leczenia (zaślepią faza badania)	12/69 (17,4)	3/67 (4,5)	3,88 [1,15; 13,15]	0,03	0,13 [0,03; 0,23]	0,01	7 [4; 37]

W publikacji Fenaux 2011 wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść lenalidomidu zarówno w dawce 10 mg, jak i 5 mg w porównaniu do placebo odnośnie: **zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia łącznie, neutropenii 3 lub 4 stopnia, trombocytopenii 3 lub 4 stopnia, leukopenii 3 lub 4 stopnia ciężkości**. Pomędzy grupami nie raportowano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: anemii 3 lub 4 stopnia oraz zakrzepicy żył głębokich 3 lub 4 stopnia ciężkości. Dla zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia wykazano różnicę istotną statystycznie w porównaniu LEN 5 mg do PLC, natomiast nie wykazano takich różnic dla LEN 10 mg do PLC.

Dodatkowo w publikacji Fenaux 2011 podano, że generalnie przypadki neutropenii i trombocytopenii występowały w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia, a następnie ich ciężkość zmniejszała się. Inne zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia, w tym infekcje, dotknęły: 16% pacjentów z grupy LEN 10 mg i 9% chorych z LEN 5 mg. Gorączka neutropeniczna miała miejsce u 1% chorych przyjmujących LEN 10 mg oraz 3% osób – LEN 5 mg. Nie zanotowano wystąpienia krwawień w 3 lub 4 stopniu ciężkości.

Dawka LEN musiała być zredukowana z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych u 55,1% (38/69) pacjentów z grupy LEN 10 mg oraz 52,2% (36/69) chorych z grupy LEN 5 mg. Przerwanie leczenia miało miejsce u 46,4% (32/69) pacjentów otrzymujących LEN 10 mg i 29% (20/69) - LEN 5 mg. Najczęstszym powodem przerwania bądź redukcji dawki LEN były: neutropenia i trombocytopenia.

W publikacji Giagounidis 2014 (subpopulacja badania MDS-004) wśród pacjentów z MDS z izolowaną del(5q) najczęściej występowała mielosupresja 3-4 stopnia, w tym:

- neutropenia: u 74,5% (35/47) osób w grupie z LEN 10 mg, 76,7% (33/43) w LEN 5 mg i 15,6% (7/45) w PLC,
- trombocytopenia: u 38,3% (18/47) chorych z LEN 10 mg, 37,2% (16/43) z LEN 5 mg i 2,2% (1/45) z PLC,
- zakrzepica żył głębokich: u 6,4% (3/47) pacjentów w grupie LEN 10 mg, 0% w LEN 5 mg i 2,2% (1/45) w PLC.

Ponadto obserwowano zdarzenia niepożądane w jakimkolwiek stopniu ciężkości, tj.: krwawienia u 25,5% (12/47) pacjentów z grupy LEN 10 mg, 20,9% (9/43) z LEN 5 mg i 15,6% (7/45) z PLC oraz infekcje u 63,8% (30/47) chorych z grupy LEN 10 mg, 58,1% (25/43) z LEN 5 mg i 28,9% (13/45) z PLC.

6.1.2.4. *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid):

Szpiczak mnogi

Do najcięższych działań niepożądanych występujących po leczeniu lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem należą: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) oraz neutropenia 4. stopnia. Natomiast najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, były: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcia (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%).

Zespoły mielodysplastyczne

Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące po terapii lenalidomidem obejmują: żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna), neutropenię 3. lub 4. stopnia, gorączkę neutropeniczną oraz trombocytopenię 3. lub 4. stopnia. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: neutropenia (76,8%), trombocytopenia (46,4%), biegunka (34,8%), zaparcia (19,6%), nudności (19,6%), świąd (25,4%), wysypka (18,1%), zmęczenie (18,1%) oraz skurcze mięśni (16,7%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zostały opracowane na podstawie komunikatów odnalezionych na stronach URPL, EMA, FDA.

W 2013 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CMPHU) na podstawie oceny PSUR wydał opinię o aktualizacji ChPL Revlimid poprzez dodanie do działań niepożądanych: rabdomiolizy, która może wystąpić szczególnie, gdy lenalidomid stosowany jest w skojarzeniu ze statynami.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150639.pdf, data dostępu: 21.08.2014 r.

Dodatkowo w 2013 r. z powodu ryzyka działań teratogennych związanych ze stosowaniem produktu Revlimid oraz jego profilu bezpieczeństwa (tzn. mielosupresja, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, ryzyko progresji do AML u pacjentów z MDS), EMA zażądała podjęcia działań mających na celu minimalizację zagrożeń. Niniejsze działania obejmują w szczególności program zapobiegania ciąży, działania związane z monitorowaniem ryzyka związanego z przedmiotowym produktem oraz rozpowszechnianie informacji i materiałów edukacyjnych wśród fachowego personelu ochrony zdrowia oraz pacjentów. Poinformowano także, że po stosowaniu lenalidomidu mogą wystąpić: ciężka neuropatia obwodowa, zespół litego guza, reakcje alergiczne/nadwrażliwość, zespół Stevens-Johnsona, toksyczna rozplywowa martwica naskórka, niewydolność wątroby czy drugi pierwotny nowotwór.

Źródło: http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4503/original/DDL_2013_02_MDS_PL_Final_Ref.pdf?1372251575, data dostępu: 21.08.2014 r.

W 2012 r. firma Celgene w porozumieniu z EMA i URPL wydała następujące komunikaty:

- U pacjentów leczonych jednocześnie lenalidomidem i deksametazonem odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostrej niewydolności wątroby, toksycznego zapalenia wątroby, cytolitycznego zapalenia wątroby, cholestatycznego zapalenia wątroby i mieszanego cytolityczno/cholestatycznego zapalenia wątroby. Lenalidomid jest wydalany przez nerki, w związku z czym u pacjentów z niewydolnością nerek należy szczególnie starannie dobrać dawkę, aby uniknąć

nadmiernego wzrostu stężenia leku w osoczu, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia ciężkich niepożądanych objawów hematologicznych lub ciężkiego uszkodzenia wątroby. Mechanizm ciężkiego uszkodzenia wątroby wywoływanego lekami jest nieznan, jednak w niektórych przypadkach przebyte wirusowe zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych oraz leczenie antybiotykami mogą stanowić czynniki ryzyka. Należy monitorować czynność wątroby szczególnie u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zaburzają czynność wątroby, takimi jak paracetamol.

- 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. W badaniach klinicznych dotyczących nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego (wskazanie nieuwzględnione w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu i w ChPL Revlimid) u pacjentów otrzymujących Revlimid obserwowano 4-krotny wzrost częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów (7,0%) w porównaniu do kontroli (1,8%). W zatwierdzonym wskazaniu, które jest zawarte w ChPL Revlimid, dla uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów (3,98 na 100 pacjentolat) w porównaniu do grupy kontrolnej (1,38 na 100 pacjentolat). Nieinwazyjne drugie pierwotne nowotwory obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów złośliwych była guzami litymi. **Nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych.**

Źródło: http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3805/original/DDL_2012_02_Final.pdf?1354002358, http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2990/original/DDL_2011_03_Final.pdf?1329407668, data dostępu: 21.08.2014 r.

W 2011 r. firma Celgene w porozumieniu z EMA i URPL wydała następujący komunikat: zaobserwowano większą częstość występowania, w porównaniu do grupy kontrolnej, drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów, którym podawano lenalidomid w badaniach klinicznych prowadzonych w innym, niż zatwierdzonym wskazaniu. Na podstawie tej obserwacji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przeprowadza ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania lenalidomidu w zatwierdzonym wskazaniu. Produkt Revlimid dopuszczony jest do obrotu w Unii Europejskiej (UE) do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem do leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. Obecnie nie zaleca się opóźniania, zmiany lub ograniczania stosowania lenalidomidu u pacjentów leczonych zgodnie ze wskazaniem zatwierdzonym przez Komisję Wspólnot Europejskich. Stosowanie lenalidomidu we wskazaniach innych niż zatwierdzone wykracza poza zakres obecnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. **Nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach**; fachowi pracownicy służby zdrowia powinni dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dla jakiegokolwiek zastosowania poza zatwierdzonym (*off-label use*). Trwające obecnie badania z zastosowaniem lenalidomidu, jako badanego produktu leczniczego, poddane są okresowej ocenie bezpieczeństwa. Obecny przegląd nie ma wpływu na włączanie/udział uczestników w tych badaniach. Zaleca się, aby fachowi pracownicy ochrony zdrowia zwrócili szczególną uwagę na możliwość wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego, szczególnie gdy lenalidomid jest stosowany w niezatwierdzonych wskazaniach, oraz o bezzwłoczne zgłaszanie takich zdarzeń zgodnie z wymogami UE i krajowymi.

Źródło: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1692/original/Revlimid_-_DHPC_PL_FINAL.pdf?1303204753 data dostępu: 10.06.2014 r.

O wzroście ryzyka powyższego działania niepożądanego podczas terapii lenalidomidem poinformowano również w 2012 r. na stronach FDA oraz Prescrire. Dodatkowo **Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.**

Źródło: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm302939.htm>, data dostępu 21.08.2014 r., Prescrire 2012

6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Metodyka

Do przygotowania niniejszej analizy ekonomicznej (AE) wykorzystano analizę przekazaną przez podmiot odpowiedzialny. AE firmy oparto na wynikach z zagranicznego modelu ekonomicznego [redacted] który zaadaptowano do warunków polskich.

Celem AE było ekonomiczne uzasadnienie stosowania preparatu lenalidomidu (Revlimid) w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, u których inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe, w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).

Wykonano analizę kosztów użyteczności, którą przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ+pacjent). W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki tylko z perspektywy NFZ, ponieważ lek jest dostępny bezpłatnie (brak współpłacenia), w związku z czym wyniki obu perspektyw będą bardzo podobne ([redacted]). Analizę wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym [redacted].

Populacja docelowa

Populacja docelowa analizy to chorzy z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, u których inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Porównywane interwencje

Lenalidomid porównano z BSC, które składa się [redacted]

Źródła danych o efektach zdrowotnych

[redacted]

Uwzględnione kategorie kosztów

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Użyteczność

[Redacted text block]

Założenia

W analizie przyjęto następujące założenia:

[Redacted text block]

- zgodnie z polskimi wytycznymi HTA dla analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych.

Wyniki analizy

Tabela 24. Zestawienie wyników zdrowotnych [wg tab. 48 AE podmiotu odpowiedzialnego].

Stan zdrowotny w modelu	Lenalidomid	BSC
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 25. Zestawienie kosztów [wg tab. 50 AE podmiotu odpowiedzialnego].

Koszty [zł]	lenalidomid	BSC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 26. Analiza kosztów-użyteczności [wg tab. 51 AE podmiotu odpowiedzialnego].

	Lenalidomid	BSC	Lenalidomid vs BSC
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]	[REDACTED]		

Analiza progowa

Do oszacowania analizy progowej wykorzystano model ekonomiczny podmiotu odpowiedzialnego.

Tabela 27. Oszacowania progowej ceny zbytu [oszacowania własne].

Cena netto za opakowanie [zł]	[REDACTED]	Zmiana ceny w stosunku do ceny uwzględnionej w obliczeniach (obwieszczenie MZ z dnia 24.06.2014 r.)
Revlimid 5 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Revlimid 10 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

Ograniczenia analizy wg podmiotu odpowiedzialnego

- „Rozbieżności w wielkości parametrów między dokumentem, a modelem w arkuszu kalkulacyjnym Excel mogą wynikać z zaokrągleń przyjętych w AE podmiotu odpowiedzialnego.”

Ograniczenia analizy wg analityka AOTM

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

W związku z brakiem danych, np. dotyczących podziału rynku leków stosowanych w MDS oraz przejmowania rynku przez leki (i ich wielkości) w przypadku usunięcia lenalidomidu, na podstawie dostępnych danych wykonano prognozowanie na 2014 r. wydatków ponoszonych przez NFZ na leczenie lenalidomidem w ocenianych rozpoznaniach oraz liczby pacjentów leczonych tą technologią lekową. W obliczeniach wykorzystano dane NFZ z lat 2011-2013 oraz z 2014 r. z okresu od stycznia do maja. Oszacowania na podstawie danych za lata 2011-2013 zostało przeprowadzone na podstawie trendu liniowego ze względu na jego zadowalające dopasowanie do posiadanych danych, a na podstawie danych z I-V 2014 r. na podstawie pomnożenia przez 12/5. Oszacowane wartości przedstawiają tabele poniżej:

Tabela 28. Prognoza liczby pacjentów leczonych lenalidomidem w zespołach mielodysplastycznych w 2014 roku na podstawie trendu liniowego [oszacowania własne].

Rok	Liczba pacjentów	Wartość świadczeń
2011	123	8 982 483,50 zł
2012	189	10 348 219,59 zł
2013	281	14 448 086,67 zł
2014 (prognoza na podstawie trendu liniowego)	356	16 725 199,76 zł

Tabela 29. Prognoza liczby pacjentów leczonych lenalidomidem w zespołach mielodysplastycznych w 2014 roku na podstawie danych za I-V 2014 [oszacowania własne].

Okres	Liczba pacjentów	Wartość świadczeń
I-V 2014	75	5 102 063,89 zł
2014 (prognoza na podstawie danych za I-V 2014)	180	12 244 953,34 zł

Przyjmując powyżej opisany sposób szacowania danych oraz stosując podejście konserwatywne, prognoza wydatków na lenalidomid w ocenianych wskazaniach ICD-10 w 2014 roku powinna wynieść 16 725 199,76 zł. Natomiast w przypadku usunięcia przedmiotowego świadczenia NFZ nie ponosiłby tych wydatków.

Według analizy wpływu na budżet przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny populacja docelowa (chorzy z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q) została oszacowana na [REDAKTOWANE]. Natomiast wydatki ponoszone przez NFZ na leczenie tych pacjentów lenalidomidem w ramach [REDAKTOWANE]

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano żadnej opinii.

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Problem decyzyjny dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: lenalidomid 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).

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.

Alternatywne technologie medyczne

Polskie wytyczne kliniczne w MDS zalecają, oprócz lenalidomidu: 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.

Analiza skuteczności klinicznej

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**. Pomiedzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do wystąpienia: zgonu, progresji do AML oraz progresji cytogenetycznej.

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). Średnie zmiany w ocenie jakości życia (12 tygodni 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.

W badaniu wykazano również **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 znamiennych 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.

Wg ChPL 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 neutropeniiczna, trombocytopenia).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami po stosowaniu lenalidomidu może wystąpić rhabdomyoliza, ciężka neuropatia obwodowa, zespół łitego guza, reakcje alergiczne/nadwrażliwość, zespół Stevens-Johnsona, toksyczna rozplýwowa martwica naskórka, niewydolność wątroby czy drugi pierwotny nowotwór.

Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

Wyniki AE podmiotu odpowiedzialnego wskazują, że zastąpienie najlepszego leczenia wspomagającego przez lenalidomid w populacji chorzy 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,

Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

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

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W 8 odnalezionych wytycznych klinicznych (polskie, europejskie, skandynawska, brytyjska, włoska, amerykańska) 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 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).

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

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).

8. Piśmiennictwo

AOTM	Strona internetowa Agencji Oceny Technologii Medycznych http://www.aotm.gov.pl/www/
BJH 2014	Sally B. Killick, Chris Carter, Dominic Culligan, Christopher Dalley, Emma Das-Gupta, Mark Drummond, Helen Enright, Gail L. Jones, Jonathan Kell, Juliet Mills, Ghulam Mufti, Jane Parker, Kavita Raj, Alexander Sternberg, Pares Vyas, David Bowen and British Committee for Standards in Haematology Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes
CED 2009	Committee to Evaluate Drugs (CED), Lenalidomide (for myelodysplastic syndrome)
ChPL Revlimid EMA	Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid Strona internetowa Europejskiej Agencji ds Leków http://www.ema.europa.eu/ema/
ESMO 2010	M. F. Fey, M. Dreyling On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
FDA	Strona internetowa Food and Drug Administration http://www.fda.gov/
Fenaux 2011	Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, Muus P, Te Boekhorst P, Sanz G, Del Cañizo C, Guerci-Bresler A, Nilsson L, Platzbecker U, Lübbert M, Quesnel B, Cazzola M, Ganser A, Bowen D, Schlegelberger B, Aul C, Knight R, Francis J, Fu T, Hellström-Lindberg E; MDS-004 Lenalidomide del5q Study Group, A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q.
Giagounidis 2014	Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, Sanz G, Platzbecker U, Muus P, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Te Boekhorst P, Del Cañizo C, Guerci-Bresler A, Nilsson L, Lübbert M, Quesnel B, Ganser A, Bowen D, Schlegelberger B, Göhring G, Fu T, Benettaib B, Hellström-Lindberg E, Fenaux P. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study
Interna Szczeklika 2014	Andrzej Szczeklika, Piotr Gajewski, Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2014 - Choroby wewnętrzne s.1653-1659
Leitch 2013	Leitch HA, Buckstein R, Shamy A, Storrington JM. The immunomodulatory agents lenalidomide and thalidomide for treatment of the myelodysplastic syndromes: a clinical practice guideline. Crit Rev Oncol Hematol. 2013 Feb;85(2):162-92.
LeukemiaNet 2013	Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, Della Porta MG, Fenaux P, Gattermann N, Germing U, Jansen JH, Mittelman M, Mufti G, Platzbecker U, Sanz GF, Selleslag D, Skov-Holm M, Stauder R, Symeonidis A, van de Loosdrecht AA, de Witte T, Cazzola M; European Leukemia Net, Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet.
NCCN 2014	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Myelodysplastic syndromes Version 2.2014
NICE 2014	http://www.nice.org.uk/news/press-and/media/NICE-proposes-to-recommend-lenalidomide-for-myelodysplastic-syndromes
NMDS Group 2014	Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia Nordic MDS Group Issue 7 6th update, 1st of February 2014
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)
PBAC 2013	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: Lenalidomide, capsules, 5 mg and 10 mg, Revlimid® Sponsor: Celgene Pty Ltd Date of PBAC Consideration: March 2013
PBS 2014	SCHEDULE OF PHARMACEUTICAL BENEFITS - 08.2014 r. http://www.pbs.gov.au/publication/schedule/2014/08/2014-08-01-general-schedule.pdf
PTOK 2013	Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek, Zespoły mielodysplastyczne
Revicki 2013	Dennis A. Revicki, Nancy A. Brandenburg, Petra Muus, Ren Yu, Robert Knight, Pierre Fenaux Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: Results from a randomized clinical trial
SIE, SIES, GITMO 2010	Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, Barosi G, Billio A, Di Maio M, Finelli C, Locatelli F, Marchetti M, Morra E, Musto P, Visani G, Tura S; Italian Society of Hematology, Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines.
SMC 2014	lenalidomide 2.5mg, 5mg, and , 10mg, hard capsules (Revlimid®) SMC No. (942/14)
URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://www.urpl.gov.pl/

9. Załączniki

Tabela 30. Starategia wyszukiwania w bazie MEDLINE via PubMed

ID	Zapytanie	Wynik
#1	Search "lenalidomide" [Supplementary Concept]	1299
#2	Search lenalidomide or revlimid	2239
#3	Search #1 OR #2	2239
#4	Search "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]	16008
#5	Search "Myelodysplastic Syndrome" OR "Dysmyelopoietic Syndrome" OR "Myelodysplasia"	9972
#6	Search #4 OR #5	19843
#7	Search #3 AND #6	369
#8	Search #3 AND #6 Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Guideline; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews	45

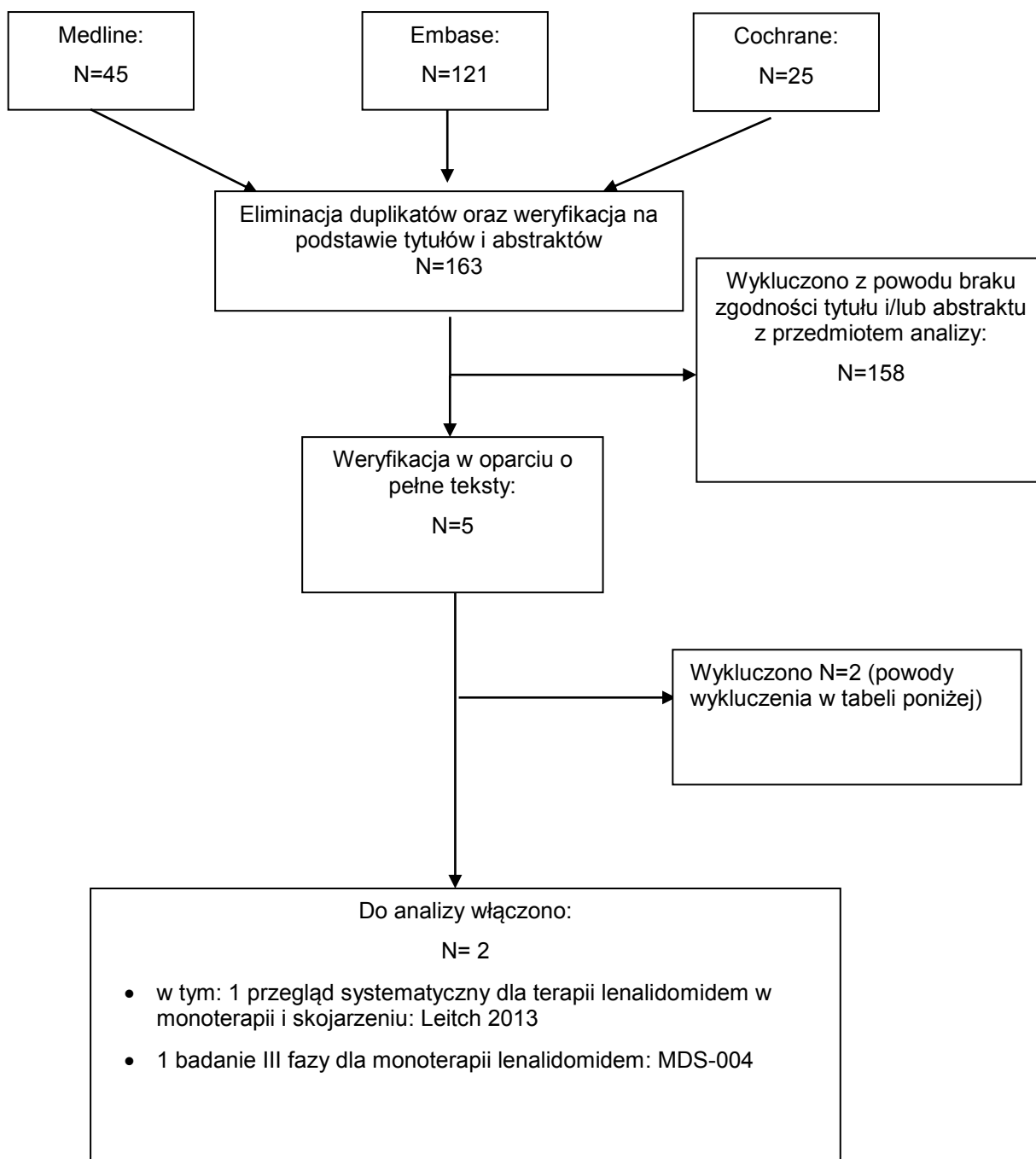
Tabela 31. Starategia wyszukiwania w bazie Cochrane Collaboration

ID	Zapytanie	Wynik
#1	lenalidomide or revlimid	184
#2	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	275
#3	"Myelodysplastic Syndrome" or "Dysmyelopoietic Syndrome" or "Myelodysplasia"	691
#4	#2 or #3	719
#5	#1 and #4	25

Tabela 32. Starategia wyszukiwania w bazie EMBASE via Ovid

ID	Zapytanie	Wynik
#1	lenalidomide/	8569
#2	(lenalidomide or revlimid).af.	8829
#3	#1 or #2	8829
#4	"Dysmyelopoietic Syndrome".af.	14
#5	Myelodysplasia.af.	4931
#6	"Myelodysplastic Syndrome".af.	23957
#7	myelodysplastic syndrome/	22423
#8	#4 or #5 or #6 or #7	26839
#9	#3 and #8	1557
#10	limit #9 to (human and embase)	1343
#11	limit #10 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	94
#12	limit 10 to (evidence based medicine or meta analysis or "systematic review")	27
#13	#11 or #12	121

Schemat PRISMA – etapy selekcji badań



Badania wykluczone

Tabela 33. Lista badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z powodem ich wykluczenia

Lp	Referencja	Powód wykluczenia
1	Nachtnebel A, Maran PR, Alberti Ch, Garbaty T, Czeczot J. Lenalidomide (Revlimid®) for the treatment of low/intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. Ludwig Boltzmann Institute of Health Technology Assessment. Horizon Scanning in On-cology Nr. 28. Vienna, May 2012.	Nie spełnia warunków przeglądu systematycznego
2	Riemsma R, Al M, Blommestein H, Deshpande S, Ryder S, Worthy G, Noake C, Armstrong N, Severens JL, Kleijnen J. Lenalidomide for the treatment of myelodysplastic syndromes associated with deletion 5q cytogenetic abnormality: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2013.	Nie spełnia warunków przeglądu systematycznego