

Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

lipiec 2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Cytowanie:

[REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, lipiec 2014.

Spis treści

Spis treści	5
1 Skróty i akronimy	7
2 Cel analizy	11
3 Populacja (P)	12
3.1 Definicja jednostki chorobowej.....	12
3.2 Patogeneza i czynniki ryzyka	12
3.3 Historia naturalna i rokowanie	13
3.4 Epidemiologia.....	14
3.5 Rozpoznanie i diagnostyka.....	18
3.6 Klasyfikacje MDS	20
3.6.1 Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB).....	20
3.6.2 Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)	21
3.6.3 <i>International Prognostic Scoring System</i> (IPSS).....	23
3.6.4 WHO Prognostic Scoring System (WPSS).....	24
3.7 Obciążenie chorobą - MDS z delecją 5q	24
3.8 Leczenie	26
3.9 Rekomendacje kliniczne.....	26
3.9.1 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (2013 r.).....	26
3.9.2 Wytyczne <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (2014 r.)	30
3.9.3 Wytyczne <i>European Society for Medical Oncology</i> (2010 r.).....	33
3.9.4 Wytyczne <i>Nordic MDS Group</i> (2014 r.).....	34
3.9.5 Wytyczne włoskie (2010 r.).....	34
3.9.6 Podsumowanie.....	35
3.10 Zagraniczne rekomendacje refundacyjne - lenalidomid	36
4 Oceniana interwencja (I) – lenalidomid	39
4.1 Dane produktu	39
4.2 Mechanizm działania	39
4.3 Zarejestrowane wskazania.....	40
4.4 Dawkowanie i sposób podania	40

4.5	Przedawkowanie.....	42
4.6	Przeciwwskazania	42
4.7	Działania niepożądane.....	42
5	Interwencje alternatywne – komparatory (C)	51
5.1	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC).....	52
6	Efekty zdrowotne (O).....	59
7	Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTM.....	61
8	Dotychczasowe finansowanie	69
8.1	Uzasadnienie grupy limitowej	69
9	Problem decyzyjny wg PICO	71
10	Spis tabel.....	73
11	Spis rycin	74
12	Piśmiennictwo	75

1 Skróty i akronimy

allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
ANC	bezwzględna liczbę neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
Aza-C	5-azacytydyna
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMML	przewlekła białaczka mielomonocytowa (ang. <i>chronic myelomonocytic leukemia</i>)
del(5q)	zespół mielodysplastyczny związany z izolowaną delecją chromosomu 5q (ang. <i>myelodysplastic syndrome associated with isolated del[5q]</i>)
DMTI	inhibitory metylotransferazy DNA (ang. <i>DNA methyl transferase inhibitor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESA	środki stymulujące erytropoezę (ang. <i>Erythropoiesis Stimulating Agents</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FAB	francusko-amerykańsko-brytyjska
G-CSF	rekombinowany czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i>)
GITMO	<i>Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo</i>
HLA	ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>human leukocyte antigens</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IPSS	Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>)
IST	leczenie immunosupresyjne (ang. <i>immunosuppressive therapy</i>)
kkcz	koncentrat krwinek czerwonych

MDS	zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>)
MDS-U	nieklasyfikowalny zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndrome, unclassifiable</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
RA	niedokrwistość oporna na leczenie (ang. <i>refractory anemia</i>)
RAEB	niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (ang. <i>refractory anemia with excess blasts</i>)
RARS	niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>refractory anemia with ring sideroblasts</i>)
RCMD	cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (ang. <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RCUD	cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją (ang. <i>refractory cytopenia with unilineage dysplasia</i>)
RK	Rada Konsultacyjna
RN	neutropenia oporna na leczenie (ang. <i>refractory neutropenia</i>)
RP	Rada Przejrzystości
■	■
RT	małopłytkowość oporna na leczenie (ang. <i>refractory thrombocytopenia</i>)
SEER CSR	<i>Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Statistics Review</i>
sEpo	stężenie endogennej erytropoetyny (ang. <i>serum erythropoietin</i>)
SIE	<i>Italian Society of Haematology</i>
SIES	<i>Società Italiana di Ematologia Sperimentale</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

WHO Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Słowa kluczowe

lenalidomid, zespoły mielodysplastyczne, analiza problemu decyzyjnego

2 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych lenalidomidu (Revlimid®, ████████) 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.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania lenalidomidu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego na świecie i w Polsce (zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 r., wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2014 r., wytyczne *European Society for Medical Oncology* z 2010 r., wytyczne *Italian Society of Haematology, Società Italiana di Ematologia Sperimentale* i *Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo* z 2010 roku) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji światowych i europejskich agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanej substancji leczniczej i wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego.

3 Populacja (P)

3.1 Definicja jednostki chorobowej

Zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS), klasyfikowane wg ICD-10 jako D46, stanowią zróżnicowaną grupę zaburzeń hematologicznych, w których szpik kostny funkcjonuje w sposób nieprawidłowy i produkowana jest niewystarczająca liczba dojrzałych komórek krwi. Zarówno czerwone krwinki, białe krwinki, jak i płytki krwi mogą być objęte MDS, co może skutkować zagrażającą życiu chorobą, niedokrwistością i zwiększonym ryzykiem krwawienia oraz infekcji. MDS ma wpływ na jakość życia pacjentów ze względu na wyniszczające objawy, takie jak zmęczenie i duszność, schematy leczenia obejmujące hospitalizacje związane z wlewami dożylnymi leków i transfuzjami krwi, oraz powikłania, takie jak ciężkie infekcje.¹

MDS są związane ze zwiększonym ryzykiem transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukemia*, AML). AML jest postępującą formą MDS, charakteryzującą się szybko rosnącym rakiem krwi i szpiku kostnego. U około 30% pacjentów z MDS rozwinię się AML.¹

Zespół del(5q) (zespół mielodysplastyczny związany z izolowaną delecją chromosomu 5q, ang. *myelodysplastic syndrome associated with isolated del[5q]*) stanowi szczególną postać MDS. Chorzy z izolowaną delecją 5q to najczęściej kobiety z niedokrwistością makrocytarną krwi obwodowej i towarzyszącą jej prawidłową wartością płytek lub też nadpłytkowością. Choroba charakteryzuje się stosunkowo niskim odsetkiem (10%) transformacji w AML.²

3.2 Patogeneza i czynniki ryzyka

Przyczyny powstawania zespołu mielodysplastycznego nie są do końca poznane. Postuluje się udział szeregu czynników ryzyka, które mogą zwiększać prawdopodobieństwo zachorowania na MDS. Zalicza się do nich narażenie na:

- związki chemiczne, takie jak benzen, toluen, ksylen, chloramfenikol, herbicydy, pestycydy, nawozy sztuczne, farby do włosów;
- metale ciężkie;
- dym tytoniowy;
- promieniowanie jonizujące;
- cytostatyki.³

MDS może się również rozwinąć w przebiegu niedokrwistości aplastycznej.³

Istotą zespołów mielodysplastycznych jest dysproporcja pomiędzy normo- lub nawet bogatokomórkowym szpikiem a występującą we krwi obwodowej cytopenią

(zmniejszeniem ilości składników morfotycznych krwi). Jest to związane z zaburzeniem proliferacji, dojrzewania i czasu przeżycia powstających komórek. W zależności od rodzaju zespołu, dominują różne zaburzenia hemopoety. We wczesnych postaciach (RA, *refractory anemia*; RARS, *refractory anemia with ring sideroblasts*; RCMD, *refractory cytopenia with multilineage dysplasia*: patrz klasyfikacja, rozdz. 3.6) apoptoza jest zwykle bardziej nasiloną. W późnych stadiach (niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów, RAEB, *refractory anemia with excess blasts*; RAEB-1, RAEB-2) dominuje zwiększona proliferacja z wydłużonym czasem przeżycia. W tych postaciach częściej dochodzi do transformacji w ostre białaczki.³

Wśród mechanizmów patogenetycznych prowadzących do rozwoju nieefektywnej hematopoety postuluje się udział limfocytów T oraz wpływ nasilonej angiogenezy. Za przejście wczesnych form MDS w formy bardziej zaawansowane odpowiada skrócenie telomerów, nasilona metylacja oraz inaktywacja genu p15^{INK4b}, który odgrywa zasadniczą rolę w regulacji cyklu komórkowego.³

3.3 Historia naturalna i rokowanie

Przebieg MDS jest zależny od typu choroby. Wczesne postaci, tj. RA, RARS, RCMD mogą na początku przebiegać bezobjawowo. U większości chorych pojawiają się objawy niedokrwistości. Nasilona niedokrwistość prowadzi do niewydolności serca oraz niedotlenienia ogólnego układu nerwowego i innych narządów. Niezbędne częste przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych prowadzą do odkładania się nadmiernej ilości żelaza w organizmie. U niektórych chorych pojawia się skaza krwotoczna małopłytkowa i zakażenia wskutek neutropenii. Chorzy na wczesne postaci MDS często umierają z powodu ciężkich zakażeń lub krwawień.³

W przypadku zaawansowanych postaci MDS niedokrwistość występuje bardzo często, zazwyczaj jest bardziej nasiloną, częściej pojawia się współistniejąca małopłytkowość z objawami skazy krwotocznej oraz neutropenia. Częściej i w krótszym czasie, wynoszącym około kilku miesięcy, dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę. Ostra białaczka rozwijająca się wtórnie do MDS jest trudniejsza do wyleczenia niż AML powstała *de novo*.³

Szczególnością postaci MDS stanowi zespół del(5q) (zespół mielodysplastyczny związany z izolowaną delecją chromosomu 5q, ang. *myelodysplastic syndrome associated with isolated del[5q]*). Około siedmiokrotnie częściej zapadają na niego kobiety w młodszym wieku. Choroba ma łagodny, powolny przebieg i rzadko przeistacza się w ostrą białaczkę. Rzadko pojawia się neutropenia i zakażenia oraz małopłytkowość i krwawienia.³

Rokowanie w MDS zależy od czynników rokowniczych i zastosowanego leczenia.⁶ Perspektywy nie są dobre, a większość pacjentów doświadczy progresji choroby w ciągu kilku miesięcy do odpornej ostrej białaczki szpikowej. Mediana przeżycia wynosi od kilku lat do kilku miesięcy, w zależności od typu. Przeszczep komórek macierzystych może

być skuteczny – przeżycie wynosi 50% na 3 lata, chociaż starsi pacjenci mają gorsze rokowanie.⁴ Uzyskanie remisji jest możliwe tylko w przypadku zastosowania inhibitorów metylotransferazy DNA (DMTI, *DNA methyl transferase inhibitor*), lenalidomidu lub chemioterapii. Do całkowitej remisji po chemioterapii dochodzi rzadko, a czas jej trwania jest stosunkowo krótki (mediana 10-12 mies.). Wyleczenie jest możliwe jedynie po przeprowadzeniu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Wyjątkiem jest zespół del(5q), w którym zastosowanie lenalidomidu u większości chorych prowadzi do uniezależnienia się od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (kkcz), u około połowy pozwala na uzyskanie remisji cytogenetycznej, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi około 2 lat.⁶

Wskaźniki dobrego rokowania w MDS to: młodszy wiek, normalna lub umiarkowanie obniżona liczba neutrofilii i płytek krwi, niskie wartości blastów w szpiku kostnym (< 20%) i brak blastów we krwi, brak pałeczek Auera, syderoblasty pierścieniowate, normalne kariotypy mieszanych kariotypów bez złożonych nieprawidłowości chromosomowych oraz kultury szpiku niebiałaczkowego wzoru wzrostu *in vitro*.

Wskaźniki złego rokowania to: zaawansowany wiek, ciężka neutropenia lub małopłytkowość, wysoka liczba blastów w szpiku kostnym (20-29%) lub blasty we krwi, pałeczki Auera, brak syderoblastów pierścieniowatych; nieprawidłowe umiejscowienie prekursorów granulocytów lub niedojrzałe prekursorzy granulocytów w sekcji szpiku, wszystkie lub większość kariotypów nieprawidłowa, złożone zaburzenia chromosomowe w szpiku kostnym oraz białaczkowy wzór wzrostu kultury szpiku w warunkach *in vitro*.

3.4 Epidemiologia

Roczna zapadalność na zespoły mielodysplastyczne w Europie wynosi 2,1-12,6/100 000 osób, natomiast wśród osób powyżej 70. roku życia – 15-50/100 000 osób. Mediana wieku w momencie zachorowania wynosi 60-75 lat.³ Występowanie MDS w krajach Europy waha się w zakresie 13,0-20,9/100 000 mieszkańców, przy czym MDS o pośrednim-2 lub wysokim ryzyku wg IPSS mieści się między 2,7-8,3/100 000. Osoby z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem wg IPSS stanowią 20-40% wszystkich pacjentów z MDS.⁵ Według danych z publikacji Edlin 2009, szacuje się, że wyższe podgrupy ryzyka MDS (średniego-2 i wysokiego ryzyka) stanowią odpowiednio około 22% i 7% w populacji MDS.¹ Częstość występowania MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku wg IPSS można zatem ocenić na 60-80% wszystkich chorych z MDS.

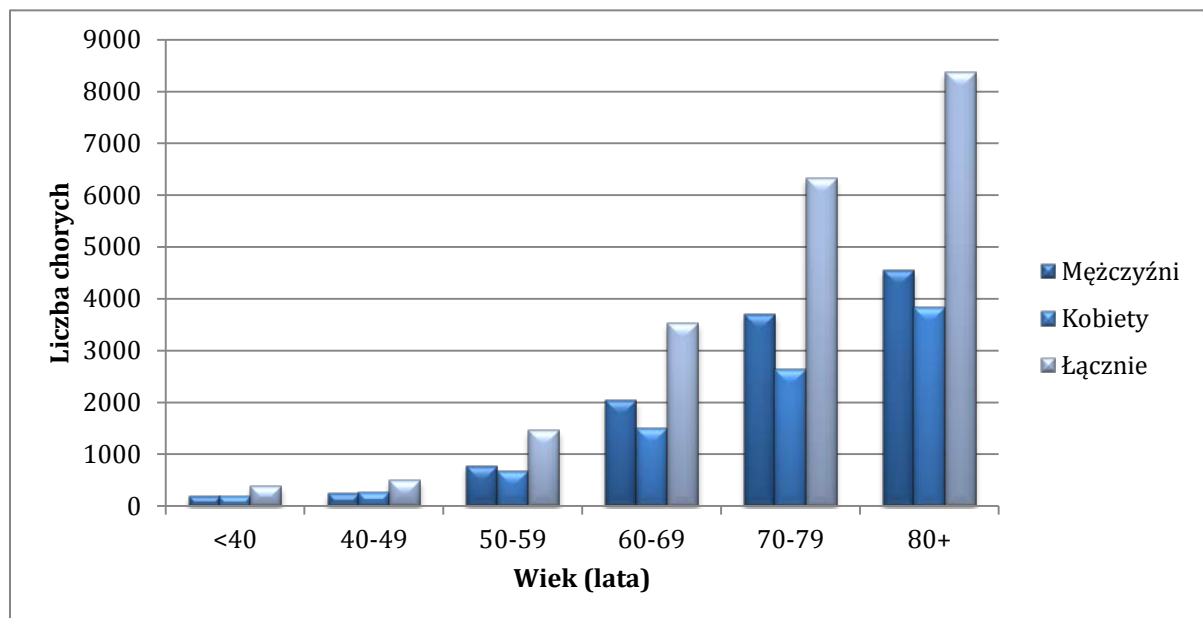
Według Zaleceń Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych z 2013 roku częstość zachorowań szacuje się na 4 przypadki/100 000 ludności/rok. U osób powyżej 60. roku życia częstość zachorowań wzrasta do 7-35/100 000/rok i dalej zwiększa się wraz z wiekiem. Mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat

według rejestru polskiego i 74 lata według rejestru europejskiego. Częściej chorują mężczyźni niż kobiety.⁶

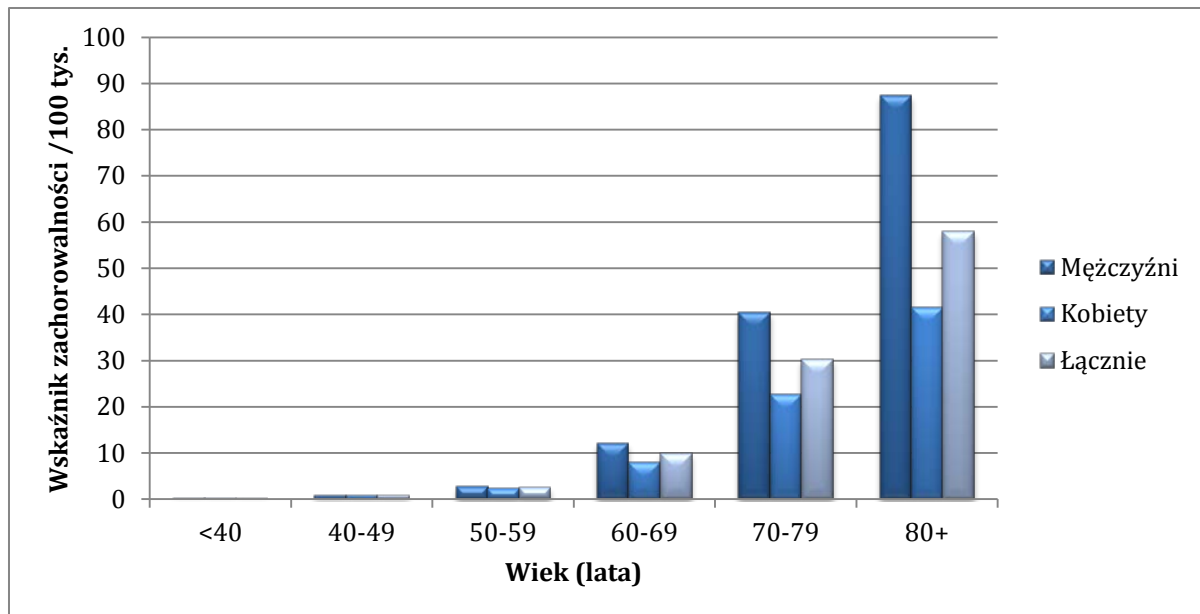
Według danych statystycznych *National Cancer Institute* (SEER CSR, *Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Statistics Review*) dostosowany do wieku współczynnik zachorowalności na zespoły mielodysplastyczne w populacji USA wynosił 4,9/100 000 osób wśród mężczyzn i kobiet (6,7/100 000 u mężczyzn i 3,8/100 000 u kobiet; na podstawie danych z 18 obszarów w Stanach Zjednoczonych w latach 2007-2011).⁷

Na poniższych wykresach przedstawiono liczby chorych z zespołami mielodysplastycznymi oraz dostosowane do wieku współczynniki zachorowalności w poszczególnych grupach wiekowych według danych SEER CSR.

Ryc. 1. Liczby chorych z MDS w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie danych SEER CSR (lata 2007-2011).⁷



Ryc. 2. Dostosowane do wieku współczynniki zachorowalności na MDS w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie danych SEER CSR (lata 2007-2011).⁷



U około 50-80% chorych z MDS występują zaburzenia cytogenetyczne w szpiku kostnym. Najczęściej występującym zaburzeniem w MDS (16-28% zaburzeń cytogenetycznych) jest delecja ramienia długiego chromosomu 5 (delecja 5q).^{8,9}

Spośród 20 541 chorych z zespołami mielodysplastycznymi (dane SEER CSR, lata 2007-2011), 565 stanowili chorzy z del(5q) (2,8%; 228 mężczyzn i 337 kobiet). Dostosowany do wieku współczynnik zachorowalności na zespoły mielodysplastyczne z del(5q) oszacowano na 0,1/100 000.⁷

Według Stanowiska 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” chorobowość MDS szacowana jest na około 22,8/100 tys. osób (w Polsce ok. 2000 osób rocznie). Jedną z determinant pomyślnego przebiegu choroby jest obecność klonów komórek z aberracją chromosomalną del(5q). Liczebność populacji z del(5q) szacuje się na kilkadziesiąt osób (wg opinii ekspertów klinicznych), przy czym część przypadków pozostaje niezdiagnozowana.¹⁰

Według danych uzyskanych z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) liczba pacjentów leczona lenalidomidem, we wskazaniu „zespoły mielodysplastyczne”, w ramach chemioterapii niestandardowej wynosiła w 2009, 2010 i 2011 roku odpowiednio 15, 30 i 14 osób.^{11,12}

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zespół mielodysplastyczny z izolowaną delecją 5q ma cechy choroby ultra rzadkiej, zgodnie z definicją wskazywaną przez Narodowy Fundusz Zdrowia¹⁵ oraz wykorzystywaną przez *National Institute for Health and Care Excellence*¹⁶ (występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 000).

17

3.5 Rozpoznanie i diagnostyka

Wielu pacjentów we wczesnych stadiach MDS nie ma żadnych objawów. Okresowe badanie krwi może wykazać obniżenie liczby czerwonych krwinek albo niski hematokryt, czasem wraz z obniżoną liczbą krwinek białych lub płytek krwi. Czasem liczba krwinek białych i płytek jest niska, podczas gdy hematokryt pozostaje w normie. Jednak u niektórych pacjentów, szczególnie z liczbą krwinek znacznie poniżej normy, można zaobserwować pewne wyraźne objawy. Objawy te zależne są od rodzaju krwinek dotkniętych chorobą, jak również od stopnia spadku liczby tych krwinek.¹⁸

Niska liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)

Większość osób, u których zdiagnozowano po raz pierwszy MDS cierpi na niedokrwistość. Niedokrwistość charakteryzuje się uporczywie niskimi wartościami hematokrytu (miary czerwonych krwinek w organizmie) lub uporczywie niskimi poziomami hemoglobiny (białka krwi przenoszącego tlen do komórek organizmu). Pacjenci cierpiący na niedokrwistość skarżą się zwykle na zmęczenie i twierdzą, iż przez większość czasu czują się wyczerpani i pozbawieni energii. Niedokrwistość różni się stopniem zaawansowania. W przypadku łagodnej niedokrwistości pacjenci mogą czuć się dobrze i odczuwać tylko lekkie zmęczenie. Przy umiarkowanej niedokrwistości niemal wszyscy pacjenci odczuwają pewne zmęczenie, któremu może towarzyszyć palpacja serca, zadyszka i bladość skóry. W ciężkich przypadkach niedokrwistości prawie wszyscy pacjenci są bladzi i skarżą się na przewlekłe, obezwładniające zmęczenie i zadyszkę. Ponieważ ciężki przebieg niedokrwistości zmniejsza dopływ krwi do serca, pacjenci w podeszłym wieku mogą częściej doświadczać objawów wieńcowych, w tym bólu w klatce piersiowej. Choć przewlekła niedokrwistość jest rzadko schorzeniem zagrażającym życiu, może ona znacznie obniżyć jakość życia chorego.¹⁸

Niska liczba białych krwinek (neutropenia)

Spadek liczby białych krwinek obniża odporność organizmu na infekcje bakteryjne. Chorzy cierpiący na neutropenię mogą mieć skłonność do infekcji skórnych, infekcji zatok, infekcji płucnych lub infekcji dróg moczowych. Infekcjom tym mogą towarzyszyć napady gorączki.¹⁸

Niska liczba płytek krwi (małopłytkowość)

Chorzy cierpiący na małopłytkowość mają większą skłonność do siniaków i krwawienia, nawet po drobnych uderzeniach czy zadrapaniach. Często jest krwawienie z nosa, ponadto chorzy tacy często cierpią na krwawienie dziąseł, szczególnie po wizycie u stomatologa.¹⁸

Rozpoznanie MDS służą następujące badania:

Morfologia krwi obwodowej

Próbka krwi jest oceniana pod kątem liczby krwinek (czerwonych, białych i ich podtypów oraz płytek krwi), kształtów i rozmiarów krwinek białych i czerwonych, poziomu żelaza we krwi (poziomu żelaza w surowicy) i poziomów erytropoetyny (EPO) w surowicy. Aby wykluczyć niedobór witaminy B12 i kwasu foliowego jako przyczynę dysplazji krwinek czerwonych, mierzone są również poziomy tych witamin we krwi.¹⁸

Morfologia szpiku kostnego

Jeżeli badanie krwi wskazuje na niedokrwistość z towarzyszącą jej niską liczbą białych ciałek i/lub płytek krwi lub bez niej, lekarz może zalecić wykonanie badania szpiku kostnego. Badanie szpiku kostnego może doprowadzić do wykrycia anomalii w komórkach szpiku (na przykład komórek dysplastycznych), jak również anomalii chromosomowych, takich jak brakujące lub dodatkowe chromosomy. Istnieją dwa rodzaje badań szpiku kostnego: aspiracja szpiku kostnego, gdzie od chorego pobiera się próbkę miazgi krwiotwórczej, oraz biopsja szpiku kostnego, polegająca na pobraniu próbki kości wraz ze szpikiem.¹⁸

Badania cytogenetyczne

Klonalne nieprawidłowości cytogenetyczne występują u 40-70% chorych.³

W opublikowanym raporcie z konferencji roboczej poświęconej opracowaniu standardów diagnostyki i leczenia MDS, która odbyła się w 2006 roku w Wiedniu z udziałem przedstawicieli ważnych onkologicznych i hematologicznych grup eksperckich, takich jak *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *International Working Group (IWG)* czy *European LeukemiaNet (ELN)*, określono minimalne kryteria rozpoznania MDS. Wyróżniono kryteria konieczne, rozstrzygające oraz uzupełniające. Minimalne kryteria rozpoznania MDS wymagają stwierdzenia obydwu kryteriów koniecznych i co najmniej jednego z kryteriów rozstrzygających (patrz poniższa tabela).⁶

Tab. 1. Minimalne kryteria rozpoznania zespołów mielodysplastycznych.⁶

A. Kryteria konieczne
1. Utrzymująca się cytopenia 1, 2 lub 3 linii komórkowych: — erytroidalna (hemoglobina < 11 g/dl)

— granulocytowa (liczba granulocytów $< 1,5 \times 10^9/l$)

— megakariocytowa (liczba płytek $< 100 \times 10^9/l$)

2. Wykluczenie innych przyczyn, które mogą być powodem cytopenii lub dysplazji

B. Kryteria rozstrzygające

1. Dysplazja $\geq 10\%$ komórek w jednej z następujących linii komórkowych: erytroidalnej, granulocytowej lub megakariocytowej, lub obecność $> 15\%$ pierścieniowatych syderoblastów

2. Obecność 5-19% blastów w rozmazie szpiku

3. Typowe zmiany cytogenetyczne stwierdzone w klasycznym kariotypie lub w badaniu FISH

[del(5q), del(20q), +8 lub -7/del(7q), inne]

C. Kryteria uzupełniające

1. Nieprawidłowy immunofenotyp komórek szpiku potwierdzający monoklonalny charakter komórek linii erytroidalnej i/lub mieloidalnej

2. Znacznie i trwale zmniejszona zdolność tworzenia kolonii komórkowych szpiku i/lub stwierdzenie krążących komórek progenitorowych

3. Molekularnie wykazana monoklonalna populacja komórek

FISH – badanie fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ.

3.6 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).³

3.6.1 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:¹⁹

- 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*).

3.6.2 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, stanowiąc algorytm dla lekarza klinicysty i patologa/diagnosty pracujących wspólnie w celu ustalenia rozpoznania u chorych z podejrzeniem nowotworów układu krwiotwórczego.²⁰

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację zespołów mielodysplastycznych wg. WHO z 2008 roku.

Tab. 2. Klasyfikacja zespołów mielodysplastycznych wg WHO z 2008 r.²⁰

Zespoły mielodysplastyczne
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>)
Niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS, <i>refractory anemia with ring sideroblasts</i>)
Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (RCMD, <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i>)
Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB, <i>refractory anemia with excess blasts</i>)
Zespół mielodysplastyczny związany z izolowaną delecją chromosomu 5q (<i>myelodysplastic syndrome associated with isolated del[5q]</i>)
Nieklasyfikowalny zespół mielodysplastyczny (MDS-U, <i>myelodysplastic syndrome, unclassifiable</i>)

Kryteria diagnostyczne w MDS przedstawiono poniżej.

Tab. 3. Kryteria diagnostyczne zespołów mielodysplastycznych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 r.²⁰

Podtyp MDS	Krew obwodowa	Szpik
RCUD: RA, RN, RT	Monocytopenia lub duocytopenia* Blasty < 1%	Jednoliniowa dysplazja (≥10% komórek danej linii) < 5% blastów < 15% pierścieniowatych syderoblastów
RARS	Niedokrwistość Brak blastów	Dysplazja tylko linii czerwono krwinkowej < 5% blastów > 15% pierścieniowatych syderoblastów
RCMD	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
RAEB-1	Cytopenia (e) Blasty < 5%** Brak pałeczek Auera < 1 g/l monocytów	Jedno- lub wieloliniowa dysplazja 5-9% blastów Brak pałeczek Auera
RAEB-2	Cytopenia (e) 5-19% blastów Pałeczki Auera (±) < 1 g/l monocytów	Jedno- lub wieloliniowa dysplazja 10-19% blastów Pałeczki Auera (±)
MDS-U	Cytopenia (e) ≤1% blastów***	Dysplazja < 10% komórek jednej lub więcej linii krwiotworzenia Obecność zmian cytogenetycznych potwierdzających rozpoznanie MDS < 5% blastów
MDS del(5q)	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.

3.6.3 *International Prognostic Scoring System (IPSS)*

System oceny zaawansowania MDS znany jest jako Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (*International Prognostic Scoring System, IPSS*).²¹ Na podstawie oceny stanu pacjenta (proporcji komórek białaczkowych lub blastów, obecności nieprawidłowości chromosomu 7 oraz obecności cytopenii krwi) choroba jest punktowana pod kątem ryzyka dla chorego, tj. przewidywanej długości życia i prawdopodobieństwa postępów choroby lub przekształcenia się jej 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, badania cytogeniczne oraz wyniki badań krwi i służy do oceny rokowań chorego na MDS. Indeks IPSS decyduje o przydziale pacjenta do grupy ryzyka:

- grupa niskiego ryzyka: 0 indeks IPSS 0;
- grupa średniego ryzyka 1: indeks IPSS 0,5-1,0;
- grupa średniego ryzyka 2: indeks IPSS 1,5-2,0;
- grupa wysokiego ryzyka: indeks IPSS ponad 2,0.¹

W klasyfikacji IPSS cytopenię zdefiniowano jako stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl, bezwzględną liczbę neutrofilów (ANC, *absolute neutrophil count*) poniżej $1800 \times 10^6/l$ oraz liczbę płytek krwi poniżej $100\ 000 \times 10^6/l$. U pacjentów z prawidłowym kariotypem szpiku kostnego, obecnością tylko del(5q), tylko del(20q) oraz tylko -Y (70%) rokowanie było względnie dobre, podczas gdy rokowanie pacjentów ze złożonymi nieprawidłowościami (≥ 3 anomalii chromosomowych) lub anomalią chromosomu 7. (16%) było względnie złe. Rokowanie u pozostałych (14%) pacjentów było pośrednie.⁶

Tab. 4. Międzynarodowy system prognostyczny IPSS dla zespołów mielodysplastycznych a czas przeżycia chorych i ryzyko transformacji w AML.⁶

Punktacja					
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)	$\geq 2,5$	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 < $1,8 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi < $100 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny < 10 g/dl.

3.6.4 WHO Prognostic Scoring System (WPSS)

Dodatkowe zmienne kliniczne stanowią cenne uzupełnienie klasyfikacji IPSS (patrz rozdz. 3.6.3) w zakresie rokowania u chorych na MDS. 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 kkcż.⁶

Tab. 5. Indeks prognostyczny zespołów mielodysplastycznych oparty na klasyfikacji WHO (WPSS).⁶

Punktacja	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*.

3.7 Obciążenie chorobą - MDS z delecją 5q

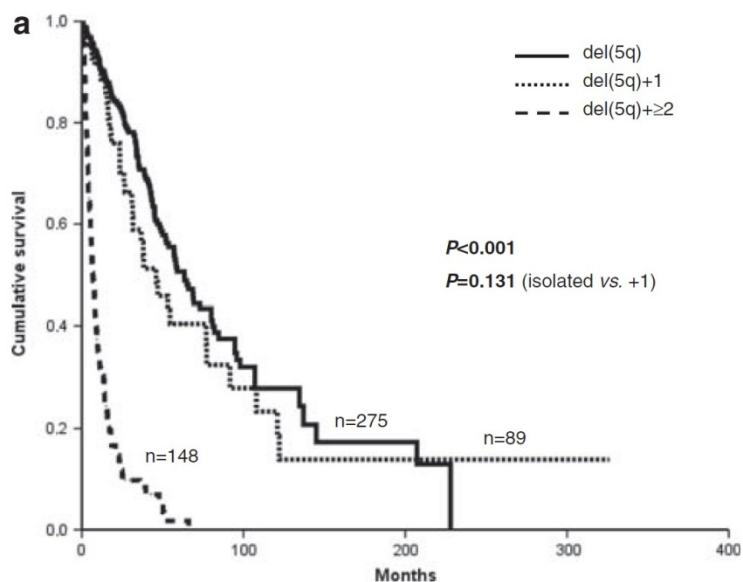
Obciążenia związane z MDS del(5q) są spowodowane przez kilka podstawowych czynników patogenetycznych: zaburzenia czynności szpiku kostnego, cytopenie krwi obwodowej, nieskuteczną hemopoezę.²² Głównymi objawami klinicznymi tych zaburzeń są:

- Niedokrwistość oporna na leczenie wynikająca z nieefektywnej hemopoezy (prowadzi do zwiększonej zachorowalności na choroby układu krążenia, cukrzycę i choroby nerek, oraz zwiększonej śmiertelności i częstości hospitalizacji).²³
- Zwiększone ryzyko infekcji i krwawień, jako konsekwencja cytopenii. Zakażenia mogą oznaczać zwiększoną zachorowalność i śmiertelność (pacjenci mogą być bardziej podatni na infekcje bakteryjne zagrażające życiu).²⁴
- Progresa choroby do ostrej białaczki szpikowej, która związana jest z bardzo złym rokowaniem. Progresa do AML występuje u 8-12% chorych z MDS del(5q).²⁵

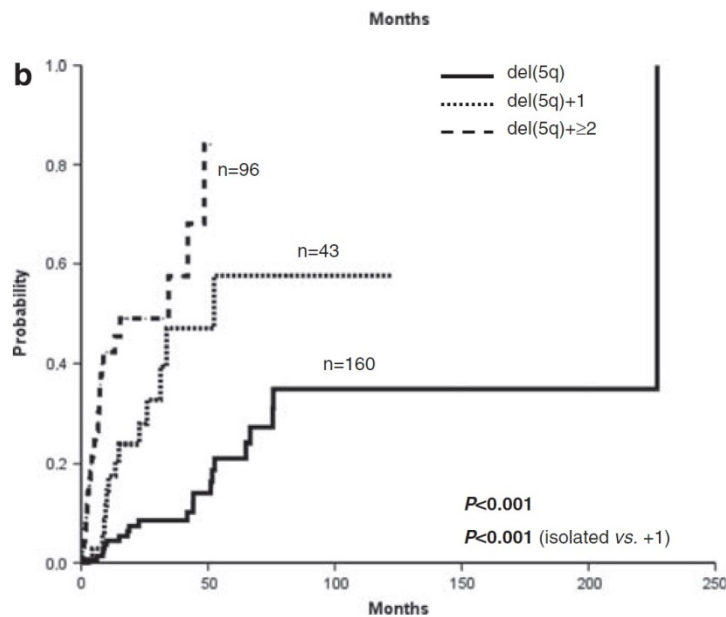
Ryzyko progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej jest zróżnicowane i zależy m.in. od grupy ryzyka. Szacuje się, że progresa do AML występuje u 8-12% chorych z grupy niższego ryzyka i u 41,1-75% chorych z grupy ryzyka wyższego.²⁶ U chorych z delecją 5q progresa do AML obserwuje się u 5,7-26%.^{21,25}

W badaniu Mallo 2010 przeprowadzonym w populacji chorych z MDS i delecją 5q (N=541) badano czynniki prognostyczne przeżycia całkowitego i ryzyka progresji do ostrej białaczki szpikowej. Wykazano, że jeden z najważniejszych czynników predykcyjnych stanowi liczba nieprawidłowości chromosomowych. Na poniższych rysunkach przedstawiono przeżycie całkowite oraz ryzyko progresji do AML w zależności od liczby nieprawidłowości chromosomowych (izolowana delecja 5q, delecja 5q + 1 inna nieprawidłowość, delecja 5q + 2 lub więcej nieprawidłowości).²⁵

Ryc. 3. Ryzyko zgonu w zależności od liczby nieprawidłowości chromosomowych.²⁵



Ryc. 4. Ryzyko progresji do AML w zależności od liczby nieprawidłowości chromosomowych.²⁵



W badaniu Patnaik 2010 przeprowadzonym w populacji chorych z MDS i izolowaną delecją 5q (N=88, mediana wieku: 74 lat) nie raportowano zgonów z powodu progresji do AML, jednak zaznaczono, że progresję do AML raportowano jedynie u 6% chorych. W badaniu wykazano, że infekcje były przyczyną 38% obserwowanych zgonów, natomiast choroby sercowo-naczyniowe – przyczyną 41% zgonów. Zgon raportowano u 68% chorych w ciągu 33 miesięcy obserwacji.²⁷

3.8 Leczenie

Celem leczenia zespołów mielodysplastycznych jest: wyleczenie lub poprawa jakości życia, kontrola objawów związanych z cytopenią krwi obwodowej i zmniejszenie odsetka chorych z progresją do ostrej białaczki. Chorzy z MDS są najczęściej w starszym wieku z towarzyszącymi chorobami innych narządów, co utrudnia intensywną chemioterapię. Osoby z cytopenią niewielkiego stopnia zaliczeni do grupy ryzyka niskiego lub pośredniego-1 bez niekorzystnych zmian cytogenetycznych mogą pozostawać bez leczenia.³

3.9 Rekomendacje kliniczne

3.9.1 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (2013 r.)

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:

- 1) niskiego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS niskiego i pośrednio niskiego ryzyka (pośredniego-1);
- 2) wysokiego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS pośrednio wysokiego (pośredniego-2) i wysokiego ryzyka.

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*).

Leczenie objawowe

Leczenie objawowe MDS obejmuje przetaczanie ubogoleukocytarnych kkcż w przypadku objawowej niedokrwistości lub koncentratu krwinek płytkowych w przypadku ciężkiej trombocytopenii albo 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 kwasu aminokapronowego lub innych leków o działaniu antyfibrynolitycznym.

W przypadku nadmiernej akumulacji żelaza należy prowadzić jego stałą chelatację. Deferoksamina podaje się chorym, którzy otrzymali powyżej 20 j. kkcż, u których należy się spodziewać dalszych przetoczeń oraz u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi powyżej 1000 ng/ml. Zalecana jest deferoksamina w dawce 30-40 mg/kg/dobę w 12-godzinym wlewie podskórnym (pompa) przez co najmniej 5 dni w tygodniu lub deferasiroks w dawce jednorazowej 20-30 mg/kg/dobę doustnie.

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.

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. Zalecane dawki: rekombinowana ludzka erytropoetyna

(Epo) – 40-60 000 j.m./tydzień przez 8 tygodni, przy braku odpowiedzi zwiększenie dawki do 60-80 000 j.m./tydzień przez kolejne 4 tygodnie; darbepoetyna alfa – 500 µg s.c. co 3 tygodnie, przy braku odpowiedzi po 2 miesiącach zalecana dawka to 500 µg s.c. co 2 tygodnie. Brak odpowiedzi na leczenie ESA może być wskazaniem do łącznego zastosowania G-CSF (30 mln j. podskórnie 3 razy w tygodniu). 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.

Leczenie chorych na MDS z grupy niskiego ryzyka

Chorzy z cytopeniami niewielkiego 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** (10 mg/d. doustnie przez 21 dni w cyklach co 28 dni) 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 odpornej na leczenie – allo-HSCT.

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*) 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.

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.

Leczenie chorych na MDS z grupy wysokiego ryzyka

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 kilku lat, do czasu progresji choroby.

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 45-60 mg/m² i.v. przez 2 lub 3 dni) w połączeniu z arabinozydem cytozyny w dawce 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie dożylnym przez 5-7 dni. 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 ($\leq 10\%$ blastów w szpiku) może być wystarczające do przeprowadzenia allo-HSCT.

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 (75 mg/m²/d. podskórnie przez 7 kolejnych dni co 21 dni) 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.

Kryteria odpowiedzi na leczenie

Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na MDS według *International Working Group* z 2006 roku przedstawiono w poniższej tabeli.⁶

Tab. 6. Kryteria odpowiedzi na leczenie zespołów mielodysplastycznych według *International Working Group* z 2006 roku.⁶

Kategoria	Kryteria odpowiedzi (czas trwania odpowiedzi ≥ 4 tyg.)
Całkowita remisja (CR)	$\leq 5\%$ mieloblastów w szpiku; prawidłowe dojrzewanie komórek; dopuszczalna przetrwała dysplazja; krew obwodowa: hemoglobina ≥ 11 g/dl, płytki $\geq 100 \times 10^9/l$, granulocyty $\geq 1,0 \times 10^9/l$, blasty 0%
Częściowa remisja (PR)	Wszystkie kryteria CR, z wyjątkiem redukcji odsetka mieloblastów w szpiku $\geq 5\%$, ale $\leq 50\%$
Stabilizacja	Brak CR i PR, ale też bez progresji przez co najmniej 8 tyg.
Progresja	
– gdy przed leczeniem $< 5\%$ blastów	Wzrost liczby blastów o $\geq 50\%$ do $> 5\%$
– gdy przed leczeniem 5-10% blastów	Wzrost liczby blastów o $\geq 50\%$ do $> 10\%$
– gdy przed leczeniem 10-20% blastów	Wzrost liczby blastów o $\geq 50\%$ do $> 20\%$
– gdy przed leczeniem 20-30% blastów	Wzrost liczby blastów o $\geq 50\%$ do $> 30\%$ lub jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> – redukcja stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl – zależność od przetoczeń – ≥ 50-procentowe obniżenie liczby płytek krwi lub neutrofilii w porównaniu z PR lub CR
Poprawa hematologiczna	Kryteria odpowiedzi (czas trwania odpowiedzi ≥ 8 tyg.)
Odpowiedź czerwono krwinkowa (hemoglobina przed leczeniem < 11 g/dl)	Wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl Redukcja liczby przetoczeń kkcż o ≥ 4 j./8 tyg.
Odpowiedź płytkowa (płytki krwi przed leczeniem $< 20 \times 10^9/l$)	Wzrost liczby płytek krwi o 100% ($\geq 30 \times 10^9/l$)
Odpowiedź granulocytowa (granulocyty przed leczeniem $< 1,0 \times 10^9/l$)	Wzrost liczby granulocytów o $\geq 100\%$ Bezwzględna liczba neutrofilów $> 0,5 \times 10^9/l$

kkcż – koncentrat krwinek czerwonych.

3.9.2 Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (2014 r.)

Według wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2014 roku[†] chorzy z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1 oraz z objawową anemią i delecją części chromosomu 5q (del(5q)) powinni otrzymać **lenalidomid**. Rekomendowaną dawką lenalidomidu jest 10 mg/d przez 21 dni co 28 dni. Odpowiedź na leczenie powinna być oceniona po 2-4 miesiącach po rozpoczęciu leczenia. W przypadku odpowiedzi na

[†] Kategoria rekomendacji: 2A, chyba, że zaznaczono inaczej (kategoria 1 – oparta na dowodach naukowych wysokiej jakości, jednolita opinia NCCN sugerująca, że stosowanie interwencji jest właściwe; kategoria 2A – oparta na dowodach naukowych niższej jakości, jednolita opinia NCCN sugerująca, że stosowanie interwencji jest właściwe; kategoria 2B – oparta na dowodach naukowych niższej jakości, opinia NCCN sugerująca, że stosowanie interwencji jest właściwe; kategoria 3 – oparta na dowodach jakiegokolwiek jakości, opinia NCCN sugerująca, że stosowanie interwencji jest niewłaściwe).

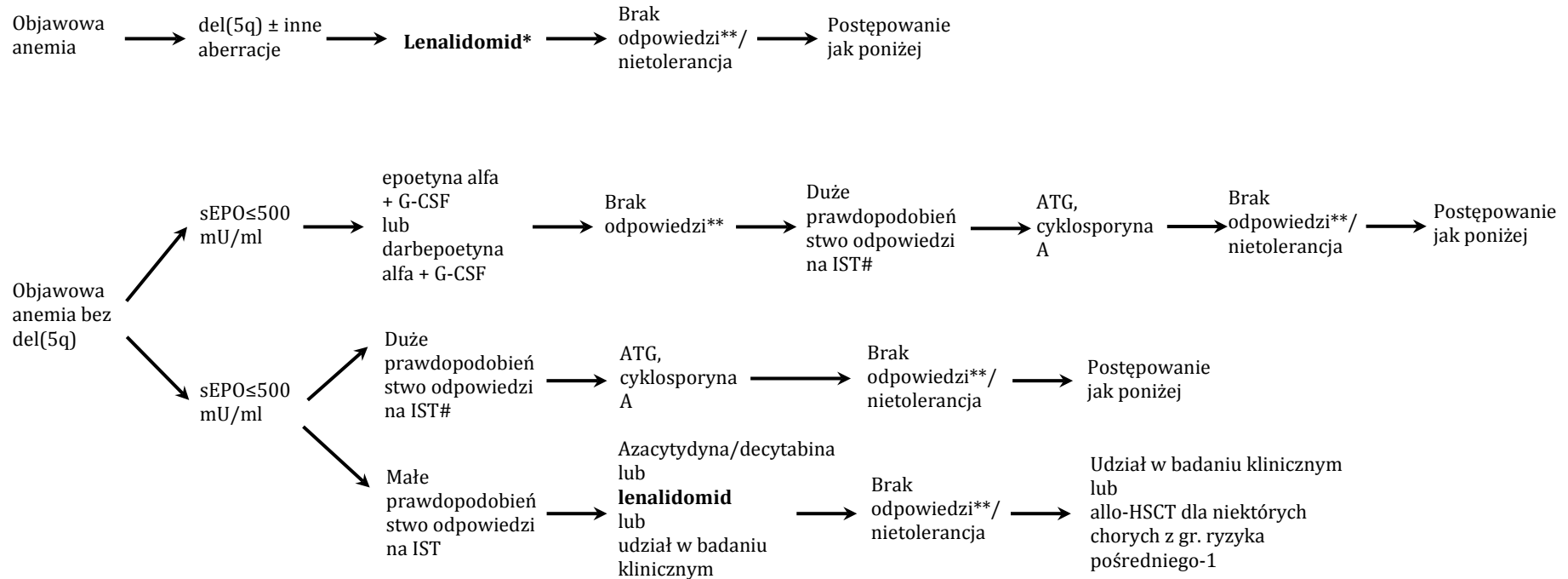
leczenie lenalidomidem zalecana jest kontynuacja terapii. Chorzy z istotnym klinicznie obniżeniem liczby neutrofilii ($<500/\mu\text{l}$) lub płytek krwi ($<25\ 000/\mu\text{l}$) powinni unikać leczenia lenalidomidem. Alternatywną opcję terapeutyczną dla lenalidomidu u chorych z del(5q) i objawową anemią może stanowić udział w badaniu klinicznym środków stymulujących erytropoezę ESA, (ang. *Erythropoiesis Stimulating Agents*), kiedy poziom sEPO wynosi ≤ 500 mU/ml.

Leczenie chorych z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1, z objawową anemią bez del(5q) zależy od poziomu sEPO. Chorzy z sEPO ≤ 500 mU/ml powinni być leczeni ESA (epoetyną alfa lub darbepoetyną alfa) z lub bez czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF; ang. *granulocyte colony-stimulating factor*). 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 ≤ 60 lat z obecnością antygenu HLA-DR15, z obecnością klonu PNH lub z $\leq 5\%$ 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 allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (allo-HSCT; ang. *hematopoietic stem cell transplant*).

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.²⁸

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat postępowania terapeutycznego u chorych z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1 oraz z objawową anemią według wytycznych NCCN.

Ryc. 5. Leczenie chorych z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1, z objawową anemią według wytycznych NCCN z 2014 r.²⁸



* Z wyjątkiem chorych z niskim poziomem neutrofilii lub niskim poziomem płytek krwi. Rekomendowana dawka początkowa: 10 mg/d przez 21 dni co 28 dni przez 2-4 miesiące, do osiągnięcia odpowiedzi na leczenie. Alternatywną opcję terapeutyczną dla lenalidomidu może stanowić udział w badaniu klinicznym środków stymulujących erytropoezę, kiedy poziom sEPO wynosi ≤ 500 mU/ml.

** Na podstawie kryteriów International Working Group (Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood 2006;108:419-425).

chorzy ≤ 60 lat lub ze szpikiem ubogokomórkowym, z obecnością antygenu HLA-DR15, lub z obecnością klonu PNH.

chorzy z grupy ryzyka pośredniego-1, z ciężkimi cytopeniami mogą być także kandydatami do allo-HSCT.

sEPO - stężenie erytropoetyny w surowicy (ang. *serum erythropoietin*); G-CSF - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*); IST - leczenie immunosupresyjne (ang. *immunosuppressive therapy*); ATG - globulina antytymocytna (ang. *antithymocyte globulin*); allo-HSCT - allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplant*).

3.9.3 Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (2010 r.)

W wytycznych *European Society for Medical Oncology* (ESMO) z 2010 roku opisano intensywne i łagodne leczenie MDS oraz leczenie chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

Intensywne leczenie MDS i AML

Chorzy z leukocytozą mogą wymagać leukaferozy przed rozpoczęciem chemioterapii. Chemioterapia indukująca powinna zawierać antracykliny oraz arabinozyd cytozyny, podawane w ramach schematu 3+7 (7 dni podawania arabinozydu cytozyny i 3 dni podawania antracykliny).

Leczenie konsolidujące w AML i MDS jest uzasadnione w przypadku, kiedy chorzy osiągną remisję kliniczną lub hematologiczną. Nie ma jednoznacznej opinii na temat najlepszego schematu leczenia chorych po remisji. Chorzy niekwalifikujący się do allo-HSCT powinni otrzymywać intensywne leczenie konsolidujące, najlepiej zawierające cytarabinę w wysokiej dawce. U chorych z grupy niskiego ryzyka, z ryzykiem nawrotu $\leq 35\%$, allo-HSCT nie jest uzasadnione w przypadku pierwszej remisji, ponieważ ryzyko toksyczności i/lub śmiertelności związanej z transplantacją przewyższa korzyści kliniczne. Chorzy z AML z grupy ryzyka średniego lub wysokiego oraz chorzy z MDS z grupy wysokiego ryzyka, z rodzeństwem zgodnym pod względem antygenów HLA, są kandydatami do allo-HSCT, pod warunkiem, że ich wiek i stan sprawności pozwala na taką terapię. Chorzy z tych grup ryzyka, bez dawcy w rodzinie mogą być zakwalifikowani do allo-HSCT po znalezieniu dawcy niespokrewnionego, zidentyfikowanego przez międzynarodowy rejestr dawców.

Łagodne leczenie MDS i AML

Chorzy starsi często nie kwalifikują się do leczenia intensywnego i powinni otrzymywać najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*) lub leczenie paliatywne. Zwiększona liczba krwinek białych we krwi obwodowej (leukocytoza) może zostać zmniejszona przy pomocy leków cytoredukcyjnych, takich jak hydroksymocznik lub niskie dawki cytarabiny. Leki te zmniejszają także liczby krwinek czerwonych, neutrofilii i płytek krwi. Podczas terapii BSC, leczenie zakażeń spowodowanych neutropenią i transfuzją w leczeniu anemii i trombocytopenii stanowi istotne działanie terapeutyczne w przebiegu MDS i AML. Czynniki wzrostu i cząsteczki pobudzające erytropoezę są powszechnie stosowane jako leczenie wspomagające w MDS.

U chorych z MDS ze szpikiem ubogokomórkowym może być stosowane leczenie immunomodulujące (podobnie jak w przypadku anemii aplastycznej), np. globulina antymonocytowa. Chorzy z MDS i del(5q) mogą być leczeni **lenalidomidem**, który powoduje odpowiedź cytogenetyczną oraz znacząco zmniejsza potrzebę przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. Chorzy z MDS mogą być także kandydatami do leczenia inhibitorami metylotransferazy DNA (5-azacytydyna, 5-aza-2'-deoksytydyna/decytabina).

Leczenie chorych opornych na leczenie lub z nawrotem AML lub MDS

Chory, u którego nie wystąpi odpowiedź na leczenie po 1 lub 2 cyklach leczenia indukującego zostaje uznany jako oporny na leczenie i jest obarczony wysokim ryzykiem niepowodzenia leczenia końcowego. U niektórych chorych, ze zgodnością antygenów HLA dawcy, możliwe jest przeprowadzenie allo-HSCT. Uzasadioną opcję terapeutyczną dla chorych niekwalifikujących się do allo-HSCT stanowi najlepsze leczenie wspomagające lub leczenie paliatywne. Rokowanie w tej grupie chorych jest często złe, niezależnie od zastosowanego leczenia.

U chorych z nawrotem choroby po pierwszej remisji można zastosować ponownie intensywne leczenie indukujące, przy czym prawdopodobieństwo sukcesu jest większe po dłuższym czasie trwania pierwszej remisji. Chorzy z drugą lub następną remisją mogą nadal kwalifikować się do allo-HSCT.²⁹

3.9.4 Wytyczne *Nordic MDS Group* (2014 r.)

Według wytycznych *Nordic MDS Group* z 2014 roku rekomendacje dotyczące terapii **lenalidomidem** w populacji chorych z zespołami mielodysplastycznymi obejmują:

- 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. Lenalidomid należy podawać cyklicznie w dawce 10 mg przez 21 dni co 28 dni.
- U potencjalnych kandydatów do transplantacji terapia lenalidomidem jest rekomendowana jedynie w przypadku braku ekspresji białka p53. Należy regularnie oceniać progresję choroby.
- W przypadku chorych starszych lub z niewydolnością nerek należy rozważyć dawkę lenalidomidu 5 mg przez 21 dni co 28 dni.
- Przed terapią lenalidomidem chorzy powinni być dokładnie poinformowani o zwiększonym ryzyku wystąpienia innych nowotworów, które obserwowano u chorych ze szpiczakiem mnogim.
- Leczenie lenalidomidem w populacji chorych bez del(5q) lub w populacji chorych z zaawansowanym MDS jest zalecane jedynie w ramach badania klinicznego.

Stopień zaleceń: A (wymagane co najmniej jedno randomizowane badanie kliniczne dobrej jakości i spójne ze specyficzną rekomendacją).

Poziom dowodów: 1b (dowody naukowe pochodzące z co najmniej jednego randomizowanego badania klinicznego).³⁰

3.9.5 Wytyczne włoskie (2010 r.)

Według wytycznych *Italian Society of Haematology (SIE)*, *Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES)* i *Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)* z 2010 roku

chorzy z ryzykiem niskim i pośrednim-1 wg IPSS, zależni od przetoczeń, z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (\pm inne nieprawidłowości cytogenetyczne) są kandydatami do kontrolowanej terapii **lenalidomidem** w pierwszej linii leczenia w ramach rejestru lub badania klinicznego (stopień zaleceń: B).[‡]

U chorych z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim, z zespołem del(5q) (\pm inne nieprawidłowości cytogenetyczne), w przypadku nieznaalezienia odpowiedniego dawcy do allo-HSCT można rozważyć terapię **lenalidomidem** jedynie w ramach zatwierdzonego badania klinicznego (stopień zaleceń: C).

U chorych z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1, z anemią zależną od przetoczeń, bez zespołu del(5q), którzy nie kwalifikują się do leczenia ESA (np. sEPO >500 mU/ml) lub po niepowodzeniu terapii ESA, można rozważyć leczenie **lenalidomidem** jedynie w ramach zatwierdzonego badania klinicznego (stopień zaleceń: D).

Obecnie zaleca się leczenie lenalidomidem chorych z MDS i del(5q) w początkowej dawce 5-10 mg/d doustnie przez 21 dni co miesiąc, przez co najmniej 4 cykle (stopień zaleceń: B).

Wymagane jest regularne (raz w tygodniu) monitorowanie morfologii krwi, szczególnie podczas pierwszych dwóch miesięcy leczenia. U chorych, u których wystąpiła ciężka neutropenia lub ciężka trombocytopenia zaleca się przejściowe odstawienie leku, a następnie redukcję dawki (stopień zaleceń: D).³¹

3.9.6 Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z MDS z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1, z delecją 5q.

[‡] Stopień zaleceń na podstawie Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001 Aug 11;323(7308):334-6.

Tab. 7. Podsumowanie wytycznych dotyczących leczenia chorych z MDS z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1, z delecją 5q.

Wytyczne	Kraj/region	Zalecenia leczenia
PTOK 2013 r.	Polska	Lenalidomid (10 mg/d. doustnie przez 21 dni w cyklach co 28 dni) jest lekiem z wyboru w zespole del(5q) u chorych na MDS z grupy niskiego ryzyka. W przypadku chorych, u których nie uzyska się odpowiedzi na to leczenie, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, a w przypadku głębokiej cytopenii odpornej na leczenie – allo-HSCT.
NCCN 2014 r.	Stany Zjednoczone	Chorzy z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1 oraz z objawową anemią i delecją części chromosomu 5q (del(5q)) powinni otrzymać lenalidomid . Rekomendowaną dawką lenalidomidu jest 10 mg/d przez 21 dni co 28 dni. Chorzy z istotnym klinicznie obniżeniem liczby neutrofilii (<500/ μ l) lub płytek krwi (<25 000/ μ l) 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, (ang. <i>Erythropoiesis Stimulating Agents</i>), kiedy poziom sEPO wynosi \leq 500 mU/ml.
ESMO 2010 r.	Europa	Chorzy z MDS i del(5q) mogą być leczeni lenalidomidem , który powoduje odpowiedź cytogenetyczną oraz znacząco zmniejsza potrzebę przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych.
Nordic MDS Group 2014 r.	kraje nordyckie	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.
SIE, SIES, GITMO 2010 r.	Włochy	Chorzy z ryzykiem niskim i pośrednim-1 wg IPSS, zależni od przetoczeń, z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (\pm inne nieprawidłowości cytogenetyczne) są kandydatami do kontrolowanej terapii lenalidomidem w pierwszej linii leczenia w ramach rejestru lub badania klinicznego.

3.10 Zagraniczne rekomendacje refundacyjne - lenalidomid

Poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje wybranych zagranicznych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania lenalidomidu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q (rekomendacje wydane przez AOTM patrz rozdz. 7).

- Rekomendacja NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)

Rekomendacja w przygotowaniu.³²

Dnia 19.05.2014 r. został opublikowany dokument do konsultacji dotyczący stosowania lenalidomidu w populacji chorych z zespołami mielodysplastycznymi i delecją 5q. Zgodnie z dokumentem lenalidomid nie jest rekomendowany przez NICE 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.

Terapia została uznana przez NICE za skuteczną również w kontekście wpływu na wydłużanie życia, natomiast decyzja została podyktowana niespełnieniem warunku kosztowej efektywności oraz ograniczonymi możliwościami implementacyjnymi zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i niepewnością otrzymanych wyników.

Należy jednak zaznaczyć, że opublikowany dokument nie jest ostateczną wersją wytycznych NICE, a rekomendacja może ulec zmianie po konsultacjach.³³

- Rekomendacja HAS (*Haute Autorité de Santé, Francja*)

Nie odnaleziono rekomendacji.³⁴

- Rekomendacja PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia*)

Na podstawie opinii z marca 2013 roku PBAC **rekomenduje refundację lenalidomidu** ze środków publicznych w ramach sekcji 100 (wysoce wyspecjalizowany program lekowy; *Highly Specialised Drugs Program*), 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 (*best supportive care*) przy zwiększonej toksyczności leczenia i akceptowalnej efektywności kosztowej.³⁵

- Rekomendacja AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group, Walia*)

W dniu 26.07.2013 r. AWMSG lenalidomid został wykluczony z oceny przez AWMSG we wskazaniu leczenie 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. Powodem wykluczenia była planowana publikacja rekomendacji NICE w powyższym wskazaniu w ciągu 12 miesięcy od daty dopuszczenia leku do obrotu.³⁶

- Rekomendacja SMC (*Scottish Medicines Consortium, Szkocja*)

Na podstawie opinii z dnia 07.02.2014 r. SMC **zaakceptował lenalidomid** w ramach *NHS Scotland* 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 (*best supportive care*) obserwowano trwałą niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. Nie stwierdzono jednak znaczącej poprawy przeżycia całkowitego.³⁷

- Rekomendacja CADTH (*Canadian Expert Drug Advisory Committee, Kanada*)

Nie odnaleziono rekomendacji.³⁸

- Rekomendacja IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy*)

Nie odnaleziono rekomendacji.³⁹

4 Oceniana interwencja (I) – lenalidomid

4.1 Dane produktu

Analizowaną interwencją jest lenalidomid (Revlimid®, ██████████) stosowany w leczeniu chorych z zespołami mielodysplastycznymi.

Dane dotyczące lenalidomidu opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).⁴⁰

Tab. 8. Zestawienie danych dotyczących lenalidomidu.

Nazwa międzynarodowa	lenalidomide
Nazwa handlowa	Revlimid®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	lek immunomodulujący (L04AX04)
Postać	kapsułka twarda: 2,5; 5; 7,5; 10; 15; 25 mg
Opakowanie handlowe	21 kapsułek po 2,5; 5; 7,5; 10; 15; 25 mg 7 kapsułek po 2,5; 5 mg
Data dopuszczenia do obrotu	14 czerwca 2007
Data przedłużenia pozwolenia	14 czerwca 2012
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/07/391/001-8 ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████
Podmiot odpowiedzialny	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████

4.2 Mechanizm działania

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu

Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek 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 zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, wykazano selektywną zdolność lenalidomidu do hamowania wzrostu nieprawidłowych klonów komórkowych przez wywołanie apoptozy w komórkach z delecją 5q.

4.3 Zarejestrowane wskazania

Zespoły mielodysplastyczne

Lenalidomid jest wskazany 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.

Szpiczak mnogi

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

4.4 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie lenalidomidem powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zespoły mielodysplastyczne

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofilii (ANC) wynosi $< 0,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 25 \times 10^9/l$.

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych.

Zalecane dostosowanie dawki w trakcie leczenia i przy wznowianiu leczenia

Dostosowania dawki, podsumowane poniżej, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii 3. lub 4. stopnia lub innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia, których wystąpienie uznane zostało za związane z leczeniem lenalidomidem.

Tab. 9. Etapy zmniejszania dawki.

Etapy zmniejszania dawki	
Dawka początkowa	10 mg raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach
Poziom dawki – 1	5,0 mg raz na dobę w dniach 1-28 w powtarzanych 28-dniowych cyklach
Poziom dawki – 2	2,5 mg raz na dobę w dniach 1-28 w powtarzanych 28-dniowych cyklach
Poziom dawki – 3	2,5 mg co drugi dzień w dniach 1-28 co 28 dni

Tab. 10. Stosowanie lenalidomidu u pacjentów przyjmujących dawkę początkową 10 mg, u których występuje trombocytopenia lub neutropenia.

Trombocytopenia	
Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
spadnie do $< 25 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem
powróci do $\geq 25 \times 10^9/l - < 50 \times 10^9/l$ przynajmniej dwa razy w ciągu ≥ 7 dni, lub jeżeli liczba płytek w którymkolwiek momencie ponownie wzrośnie do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1, -2 lub -3).
Neutropenia	
Jeśli liczba neutrofilii	Zalecane postępowanie
spadnie do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem
powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1, -2 lub -3)

Pacjenci, u których występują inne działania toksyczne

Przy wystąpieniu działań toksycznych 3. lub 4. stopnia, które zostały powiązane ze stosowaniem lenalidomidu, należy przerwać leczenie i ponownie je rozpocząć po ustąpieniu objawów toksyczności do poziomu ≤ 2 , zgodnie z oceną lekarza.

Przy wystąpieniu wysypki skórnej 2. lub 3. stopnia należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie stosowania lenalidomidu. Stosowanie lenalidomidu należy przerwać w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, wysypki 4. stopnia, wysypki związanej ze złuszczeniem się skóry, wysypki związanej z powstawaniem pęcherzy, lub w przypadku podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej rozplywanej martwicy naskórka. Jeżeli leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia tych objawów, nie należy go wznawiać po ich ustąpieniu.

Przerwanie stosowania lenalidomidu

Należy przerwać stosowanie lenalidomidu u pacjentów, u których nie wystąpiła przynajmniej minimalna odpowiedź ze strony komórek erytroidalnych w ciągu 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, objawiająca się przez przynajmniej 50% spadkiem konieczności przeprowadzania przetoczeń lub, przy braku przetoczeń, zwiększonym o 1g/dl stężeniu hemoglobiny.

Opis dawkowania lenalidomidu w szczególnych grupach pacjentów (dzieci i młodzież, pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby) przedstawiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Sposób podawania

Lenalidomid w kapsułkach należy zażywać mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia.

4.5 Przedawkowanie

Brak jest specyficznych doświadczeń w leczeniu przedawkowania lenalidomidu u pacjentów, chociaż w badaniach z różnymi dawkami niektórzy pacjenci otrzymywali dawkę do 150 mg, natomiast w badaniach z pojedynczą dawką niektórzy pacjenci otrzymali dawkę do 400 mg. Działania toksyczne ograniczające dawkę w tych badaniach miały głównie charakter hematologiczny. W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie wspomagające.

4.6 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania obejmują:

- kobiety ciężarne;
- kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży;
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.7 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi opiera się na danych pochodzących od 286 pacjentów

uczestniczących w jednym badaniu fazy II oraz jednym badaniu fazy III. W badaniu fazy II wszyscy spośród 148 pacjentów otrzymywali lenalidomid. W podwójnie zaślepionej części badania fazy III, 69 pacjentów przyjmowało lenalidomid w dawce 5 mg, 69 pacjentów przyjmowało lenalidomid w dawce 10 mg, a 67 pacjentów przyjmowało placebo.

Większość zdarzeń niepożądanych występowała podczas pierwszych 16 tygodni leczenia lenalidomidem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały:

- 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, które występowały częściej w grupach przyjmujących lenalidomid w porównaniu do grupy kontrolnej w badaniu fazy III 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%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych z powodu szpiczaka mnogiego lub zespołów mielodysplastycznych zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Informacje zamieszczone w poniższej tabeli opierają się o dane uzyskane podczas głównych badań klinicznych z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim oraz zespołami mielodysplastycznymi, oraz o dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu wyłącznie dla pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Dane nie zostały skorygowane zgodnie z dłuższym czasem podawania leku w głównych badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego dla grup leczonych lenalidomidem z deksametazonem vs. placebo z deksametazonem.

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały włączone do odpowiednich kategorii zgodnie z największą częstością występowania w którymkolwiek z głównych badań klinicznych.

Tab. 11. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi leczonych lenalidomidem#.

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia/ Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) <u>Często</u> posocznica, zapalenie zatok	<u>Często</u> zapalenie płuc ^{*,**} , zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy)	<u>Niezbyt często</u> rak podstawnomórkowy, rak płaskonabłonkowy [^]	<u>Rzadko</u> zespół rozpadu guza†
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne [^] , leukopenie <u>Często</u> pancytopenia <u>Niezbyt często</u> hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna	<u>Bardzo często</u> trombocytopenia ^{^,*} , neutropenie ^{^,*} , leukopenie <u>Często</u> gorączka neutropeniczna ^{^,*} , niedokrwistość* <u>Niezbyt często</u> nadkrzepliwość, koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Niezbyt często</u> reakcja nadwrażliwości [^]	-
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Często</u> niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> hipokaliemia, obniżony apetyt <u>Często</u> hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie, przeciążenie żelazem, zmniejszenie masy ciała	<u>Często</u> hipokaliemia, hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperglikemia*, zmniejszone łąknienie
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> utrata popędu płciowego	<u>Często</u> depresja, zmiany nastroju*~
Zaburzenia układu	<u>Bardzo często</u>	<u>Często</u>

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia/ Częstość występowania
nerwowego	neuropatie obwodowe (z wyłączeniem neuropatii ruchowej), zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy <u>Często</u> ataksja, zaburzenia równowagi	epizody mózgowo – naczyniowe, zawroty głowy, omdlenia <u>Niezbyt często</u> krwotok wewnątrzczaszkowy [^] , przemijający napad niedokrwienno, udar niedokrwienno
Zaburzenia oka	<u>Bardzo często</u> niewyraźne widzenie <u>Często</u> zmniejszona ostrość widzenia, zaćma	<u>Często</u> zaćma <u>Niezbyt często</u> ślepotą
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne	-
Zaburzenia serca	<u>Często</u> migotanie przedsionków, bradykardia <u>Niezbyt często</u> zaburzenia rytmu, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe	<u>Często</u> zawał mięśnia sercowego ^{^,*} , migotanie przedsionków*, zastoinowa niewydolność serca*, tachykardia, niewydolność serca*
Zaburzenia naczyniowe	<u>Bardzo często</u> epizody żyłnej choroby zakrzepowozatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [^] <u>Często</u> niedociśnienie, nadciśnienie, wybroczyny [^] , krwiaki	<u>Bardzo często</u> epizody żyłnej choroby zakrzepowozatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich* i zatorowości płucnej ^{^,*} <u>Niezbyt często</u> niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> duszność, zapalenie jamy nosowogardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa [^]	<u>Często</u> ostre wyczerpanie oddechowe, zapalenie oskrzeli <u>Nieznana</u> śródmiażdżowe zapalenie pęcherzyków płucnych†
Zaburzenie żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> zaparcia, biegunka, nudności, wymioty <u>Często</u>	<u>Często</u> biegunka*, zaparcia, nudności, ból zęba <u>Nieznana</u>

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia/ Częstość występowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<p>krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)^, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, utrudnione połykanie, niestrawność</p> <p><u>Niezbyt często</u></p> <p>zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy</p> <p><u>Często</u></p> <p>nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby</p> <p><u>Niezbyt często</u></p> <p>niewydolność wątroby^</p> <p><u>Nieznana</u></p> <p>ostra niewydolność wątroby^†, toksyczne zapalenie wątroby^, cytolityczne zapalenie wątroby^†, cholestatyczne zapalenie wątroby^†, mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby^†</p>	<p>zapalenie trzustki†</p> <p><u>Często</u></p> <p>nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby</p> <p><u>Niezbyt często</u></p> <p>niewydolność wątroby^</p> <p><u>Nieznana</u></p> <p>ostra niewydolność wątroby^†, toksyczne zapalenie wątroby^†</p>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p><u>Bardzo często</u></p> <p>wysypki, sucha skóra, świąd</p> <p><u>Często</u></p> <p>pokrzywka, nadmierna potliwość, nadmierna pigmentacja skóry, egzema</p> <p><u>Niezbyt często</u></p> <p>odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło</p>	<p><u>Często</u></p> <p>wysypki, świąd</p> <p><u>Niezbyt często</u></p> <p>obrzęk naczynioruchowy†</p> <p><u>Rzadko</u></p> <p>zespół Stevensa-Johnsona^†, toksyczna rozplywna martwica naskórka^†</p>
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej	<p><u>Bardzo często</u></p> <p>kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną, ból stawów, ból mięśni</p> <p><u>Często</u></p> <p>obrzęki stawów</p>	<p><u>Często</u></p> <p>osłabienie mięśniowe, ból kości, ból pleców*</p> <p><u>Niezbyt często</u></p> <p>obrzęk stawów</p>

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia/ Częstość występowania
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u> krwiomocz [^] , zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu <u>Niezbyt często</u> nabyty zespół Fanconiego	<u>Często</u> niewydolność nerek* <u>Niezbyt często</u> martwica kanalików nerkowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Często</u> zaburzenia wzrodu	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, mięśnioból, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, drżenia) <u>Często</u> ból w klatce piersiowej, letarg	<u>Często</u> zmęczenie, gorączka, upadki
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Często</u> stłuczenie [^]	-

* zdarzenia niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych dotyczących zespołów mielodysplastycznych;

** w badaniu klinicznym fazy II dotyczącym zespołów mielodysplastycznych zgłaszano zapalenie płuc jako bardzo częste, ciężkie zdarzenie niepożądane;

[^]patrz poniżej: opis wybranych działań niepożądanych;

†zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu;

~ w badaniu klinicznym fazy III dotyczącym zespołów mielodysplastycznych zgłaszano zmiany nastroju jako częste zdarzenie niepożądane; nie było zgłaszane jako zdarzenie 3. lub 4. stopnia;

algorytm stosowany w przypadku zespołów mielodysplastycznych:

- Badanie fazy III dotyczące zespołów mielodysplastycznych (w podwójnie zaślepionej populacji ocenianej pod kątem bezpieczeństwa, różnica pomiędzy lenalidomidem 5/10mg i placebo, i przy początkowym schemacie stosowania, występowała u przynajmniej 2 pacjentów)
 - Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, z częstością występowania $\geq 5\%$ wśród pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz nie mniejsza niż 2% różnica w częstości występowania pomiędzy grupami przyjmującymi lenalidomid i placebo
 - Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz nie mniejsza niż 1% różnica w częstości występowania pomiędzy grupami przyjmującymi lenalidomid i placebo
 - Wszystkie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz nie mniejsza niż 1% różnica w częstości występowania pomiędzy grupami przyjmującymi lenalidomid i placebo
- Badanie fazy II dotyczące zespołów mielodysplastycznych
 - Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, z częstością występowania $\geq 5\%$ wśród pacjentów przyjmujących lenalidomid
 - Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid
 - Wszystkie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid

- Zastosowany algorytm włączenia do ChPL: wszystkie działania niepożądane wychwycone przez algorytm dla badania fazy III zostały włączone do Charakterystyki Produktu Leczniczego dla Unii Europejskiej. Dla tych działań niepożądanych przeprowadzono dodatkowe sprawdzenie częstości występowania z wykorzystaniem algorytmu dla badania fazy II. Jeżeli częstość występowania działań niepożądanych w badaniu fazy II była wyższa niż w badaniu fazy III, zdarzenie włączano do ChPL z częstością zarejestrowaną w badaniu fazy II.

Opis wybranych działań niepożądanych

Teratogenność

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Lenalidomid wywoływał u małą wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie. W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi.

Neutropenia i trombocytopenia

U pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi leczenie lenalidomidem jest związane z wyższą częstością występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia (74,6% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 14,9% w grupie pacjentów przyjmujących placebo w badaniu fazy III). Epizody gorączki neutropenicznej 3. lub 4. stopnia obserwowano u 2,2% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 0,0% w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Podawanie lenalidomidu jest związane z częstszym występowaniem trombocytopenii 3. lub 4. stopnia (37% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 1,5% w grupie pacjentów przyjmujących placebo w badaniu fazy III).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i w mniejszym stopniu leczenie lenalidomidem w monoterapii u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody zakrzepicy żył głębokich mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów.

Zawał mięśnia sercowego

U pacjentów przyjmujących lenalidomid odnotowano zawał mięśnia sercowego, w szczególności u tych ze znanymi czynnikami ryzyka.

Zaburzenia krwotoczne

Zaburzenia krwotoczne wymienione są w kilku jednostkach klasyfikacji układów i narządów: Zaburzenia krwi i układu chłonnego; zaburzenia układu nerwowego (krwotok wewnątrzczaszkowy); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i

śródpiersia (krwawienie z nosa); zaburzenia żołądka i jelit (krwawienie z dziąsła, krwotok z guzków krwawniczych, krwotok z odbytu); zaburzenia nerek i dróg moczowych (krwimocz); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (stłuczenie); oraz zaburzenia naczyniowe (wybroczyny).

Reakcje alergiczne

Odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznej/nadwrażliwości. W literaturze odnotowano przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem.

Ciężkie reakcje skórne

Odnotowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson Syndrome*) oraz toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*). Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem, nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

Drugie pierwotne nowotwory

W badaniach klinicznych pacjentów ze szpiczakiem, leczonych uprzednio lenalidomidem i deksametazonem, w porównaniu do grup kontrolnych, obejmujące głównie podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry.

Ostra białaczka szpikowa

Zmienne ze stanu początkowego, włączając w to złożone zmiany cytogenetyczne oraz mutacje w obrębie genu TP53 są związane z progresją do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów zależnych od przetoczeń, u których występuje delecja 5q. Szacowane skumulowane ryzyko progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z izolowaną delecją 5q wynosiło 13,8%, w porównaniu do 17,3% u pacjentów z delecją 5q i dodatkowo jedną nieprawidłowością cytogenetyczną.

W analizie post-hoc badania klinicznego dotyczącego stosowania lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, uzyskano wartość wskaźnika progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej (AML) równą 27,5% u pacjentów, którzy uzyskali pozytywny wynik w teście IHC- p53 i 3,6% u pacjentów, którzy uzyskali negatywny wynik w teście IHC-p53 ($p=0,0038$). W grupie pacjentów pozytywnych w teście IHC-p53, u pacjentów którzy uzyskali niezależność od przetoczeń rzadziej obserwowano progresję do ostrej białaczki szpikowej (11,1%), niż u pacjentów nieodpowiadających na leczenie (34,8%).

Zaburzenia wątroby

Zgłaszano następujące zaburzenia wątroby (częstość nieznana): ostra niewydolność wątroby i cholestaza (oba zaburzenia potencjalnie śmiertelne), toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby oraz mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby.

Rabdomioliza

Obserwowano rzadkie przypadki rabdomiolizy, niektóre z nich wówczas, gdy lenalidomid podawano jednocześnie ze statyną.

Zaburzenia czynności tarczycy

Opisano przypadki niedoczynności i nadczynności tarczycy.

5 Interwencje alternatywne – komparatory (C)

Zgodnie rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: analiza powinna zawierać opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania. Technologią opcjonalną stanowi procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Refundowaną technologią opcjonalną stanowi technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.⁴¹

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”⁴²

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego lenalidomid wskazany jest 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**. W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, wykazano selektywną zdolność lenalidomidu do hamowania wzrostu nieprawidłowych klonów komórkowych przez wywołanie apoptozy w komórkach z delecją 5q.⁴⁰

Odnalezione wytyczne kliniczne, w tym wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii z 2013 roku, nie definiują alternatywnej dla lenalidomidu dedykowanej opcji terapeutycznej w leczeniu chorych z zespołem del(5q).

Zgodnie ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 18/2012 z dnia 16 marca 2012 r. stosowanie lenalidomidu ogranicza się do pacjentów z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1 wg IPSS. Chorzy w tych grupach ryzyka charakteryzują się relatywnie

długim przeżyciem i w niewielkim odsetku przypadków dochodzi do progresji do ostrej białaczki szpikowej. U części pacjentów z cytopenią (cytopeniami) niewielkiego stopnia można nie stosować żadnego leczenia, w przypadku znacznego obniżenia parametrów hematologicznych rekomenduje się stosowanie leczenia wspomagającego. Leczenie objawowe MDS obejmuje przetaczanie ubogoleukocytarnych koncentratów krwinek czerwonych w przypadku objawowej niedokrwistości lub przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w przypadku ciężkiej trombocytopenii lub krwawień spowodowanych małopłytkowością.⁵⁶

U osób z niskim wskaźnikiem rokowniczym (w tym z zespołem del(5q)) celowe jest opóźnienie decyzji o rozpoczęciu leczenia agresywnego i obserwacja oraz leczenie zachowawcze (objawowe). Postępowanie zachowawcze składa się z leczenia wspomagającego oraz leczenia usiłującego znormalizować klon nowotworowy i tą drogą wydłużyć przeżycie i poprawić jakość życia. Terapia wspomagająca obejmuje przede wszystkim profilaktykę i leczenie zakażeń, w tym zastosowanie G-CSF, a także podawanie ze wskazań: koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych czy erytropoetyny.¹²

Według opinii PBAC odpowiednim komparatorem dla lenalidomidu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC).^{35,43}

Zgodnie z wytycznymi *European Medicines Agency* (EMA) dotyczącymi oceny terapii przeciwnowotworowych (załącznik dotyczący specyficznie oceny terapii w zespołach mielodysplastycznych) z 2013 roku, placebo dodawane „*on top*” do najlepszego leczenia wspomagającego (zgodnie z aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi) stanowi akceptowalny komparator w przypadku, kiedy nie jest dostępny żaden inny specyficzny aktywny lek w leczeniu danych objawów.⁴⁴

Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje, jako komparator dla lenalidomidu w leczeniu chorych z MDS i zespołem del(5q) przyjęto placebo dodawane „*on top*” do najlepszego leczenia wspomagającego.

5.1 Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

Leczenie wspomagające obejmuje:

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 Table Content]

[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]	[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]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted Header]						
[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]	[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]	[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]	[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]	[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]						
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						

6 Efekty zdrowotne (O)

Według wytycznych *European Medicines Agency* (EMA) dotyczących oceny terapii przeciwnowotworowych (załącznik dotyczący specyficznie oceny terapii w zespołach mielodysplastycznych) z 2013 roku, odpowiednimi punktami końcowymi w ocenie terapii stosowanych w MDS są:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*).

Progresja MDS do bardziej zaawansowanych stadiów lub do przewlekłej białaczki szpikowej powoduje pogorszenie rokowania. W związku z tym każde leczenie, które może opóźnić lub zapobiec progresji choroby ma pozytywny wpływ na wyniki kliniczne. Niezależność od przetoczeń także stanowi akceptowalny punkt końcowy w badaniach klinicznych dotyczących zespołów mielodysplastycznych.⁴⁴

Wykazano, że zależność od przetoczeń jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych z MDS^{47,48,49} i może zostać uznana za wiarygodny wskaźnik nasilenia choroby, częściowo odzwierciedlający obecność chorób współistniejących. Im większa zależność od przetoczeń, tym gorsze rokowanie.⁵⁰

W badaniu przeprowadzonym w populacji chorych z MDS i izolowaną delecją 5q (na podstawie kryteriów WHO; N=88) wykazano, że zależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, wiek ≥ 70 r.ż. oraz dysgranulopoeza stanowią główne czynniki ryzyka krótszego przeżycia całkowitego. Na podstawie tych trzech czynników chorych przydzielono do grup niskiego (brak czynników ryzyka), pośredniego (1 czynnik ryzyka) i wysokiego ryzyka (2-3 czynniki ryzyka), w których mediana przeżycia całkowitego wynosiła odpowiednio 102, 52 i 27 miesięcy.²⁷

W kolejnym wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym w grupie 381 chorych nieleczonych z MDS z delecją 5q o niskim lub pośrednim ryzyku, wykazano negatywny wpływ zależności od przetoczeń na wyniki końcowe. Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 49,8 miesiąca, a średni wiek chorych – 67 lat (zakres: 28-95). 70% stanowiły kobiety. Zgon wystąpił u 38% chorych. W chwili rozpoznania 41,6% chorych było zależnych od przetoczeń. Mediana przeżycia całkowitego w badaniu wynosiła 74 miesiące w populacji całkowitej chorych z MDS del(5q). U chorych zależnych od przetoczeń mediana przeżycia całkowitego wynosiła 44 miesiące, natomiast u chorych niezależnych od przetoczeń – 97 miesięcy ($p < 0,0001$).⁵¹

Objawy choroby w MDS i konieczność transfuzji koncentratu czerwonych krwinek mają negatywny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem, która może zostać pogorszona w wyniku komplikacji związanych z przetoczeniami, w tym nadmiernej akumulacji żelaza.^{52,53,54}

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) oraz zgodnie z wytycznymi EMA i AOTM wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- niezależność od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek (RBC-TI, ang. *red blood cell – transfusion independence*);
- progresja do ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. *acute myeloid leukemia*);
- zmiana stężenia hemoglobiny;
- odpowiedź cytogenetyczna;
- jakość życia.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- poszczególne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie;
- poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zdarzenia niepożądane powodujące zmniejszenie lub pominięcie dawki..

7 Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTM

W poniższej tabeli zebrano stanowiska wydane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w odniesieniu do leków stosowanych w leczeniu zespołów mielodysplastycznych.⁵⁵

Na podstawie Stanowiska nr 99/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. **Rada Konsultacyjna 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%.**¹⁰

W opinii Rady Konsultacyjnej z obecnego stanu wiedzy wynika, że w ściśle wyselekcjonowanej populacji pacjentów z rozpoznaniem zespołu mielodysplastycznego/mieloproliferacyjnego (MDS/MPD – ang. *myelodysplastic syndromes/myeloproliferative diseases*) 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.¹⁰ Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej.¹¹

Na podstawie Stanowiska nr 18/2012 z dnia 16 marca 2012 r. **Rada Przejrzystości po ponownym przeanalizowaniu świadczenia „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” uważa za niezasadne jego usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. U chorych z zespołem mielodysplastycznym Rada proponuje ograniczenie finansowania ocenianego świadczenia do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi. Rada uważa za zasadne podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku.**⁵⁶

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 opublikowano badanie obserwacyjne Ades 2012,⁵⁷ 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.⁵⁶ Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej.¹²

Tab. 16. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu zespołów mielodysplastycznych.

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystości (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTM
Opinia RP nr 121/2014 z dnia 5 maja 2014 r.	Leki zawierające substancje czynne danazolom w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne danazolom w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny.	-
Opinia RP nr 119/2014 z dnia 5 maja 2014 r.	Leki zawierające substancje czynne ciclosporinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w tym zespół mielodysplastyczny	Rada Przejrzystości uznaje 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 Charakterystyce Produktu Leczniczego – aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.	-

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystości (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko RP nr 166/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 103/2013 Prezesa AOTM z dnia 12 sierpnia 2013 r.</p>	<p>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>Lek powinien być dostępny dla chorych za odpłatnością ryczałtową, w ramach istniejących grup limitowych: 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne oraz 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – płynne postacie farmaceutyczne.</p> <p>Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>, MSD) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>, IPSS), przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia</i>, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO),</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>, IPSS), przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia</i>, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystości (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko RP nr 46/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 30/2013 Prezesa AOTM z dnia 25 lutego 2013 r.</p>	<p>Podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową</p>	<p>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>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z:</p> <p>a) zespołami mielodysplastycznymi (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>, IPSS),</p> <p>b) przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia</i>, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,</p> <p>c) ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej</p>	<p>klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, przewlekłą białaczką mielomonocytową z 10-29% blastów w szpiku bez choroby mieloproliferacyjnej, a także ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją.</p> <p>W opinii Prezesa Agencji wskazane jest pozostawienie azacytydyny w programie chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej progu efektywności kosztowej.</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystości (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko RP nr 18/2012 z dnia 16 marca 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 11/2012 Prezesa AOTM z dnia 16 kwietnia 2012 r.</p>	<p>Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne</p>	<p>Organizacji Zdrowia (WHO).</p> <p>Azacytydyna powinna być umieszczona w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i wydawana bezpłatnie dla pacjenta, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poniżej progu efektywności kosztowej.</p> <p>Rada Przejrzystości po ponownym przeanalizowaniu świadczenia „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” uważa za niezasadne jego usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>U chorych z zespołem mielodysplastycznym Rada proponuje ograniczenie finansowania ocenianego świadczenia do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi. Rada uważa za zasadne podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku.</p>	<p>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>Stanowisko RK nr 99/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 83/2011 Prezesa</p>	<p>Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania i zmianę poziomu finansowania „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” poprzez</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystości (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTM
AOTM z dnia 21 listopada 2011 r.		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%.	mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”. 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 mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych.
Stanowisko RK nr 23/2011 z dnia 28 marca 2011r. Rekomendacja nr 17/2011 Prezesa AOTM z dnia 28 marca 2011 r.	Leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)	Rada Konsultacyjna 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.	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.
Stanowisko RK nr 11/2011 z dnia 28	Leczenie zespołów mielodysplastycznych/mielopro	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK)/Rady Przejrzystości (RP)	Rekomendacja Prezesa AOTM
lutego 2011 r. Rekomendacja nr 7/2011 Prezesa AOTM z dnia 28 lutego 2011 r.	liferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)	finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”.	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.

8 Dotychczasowe finansowanie

Lenalidomid jest aktualnie dostępny w Polsce w ramach programu lekowego B.54 Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0).

Nie istnieje program lekowy dotyczący leczenia lenalidomidem chorych z zespołami mielodysplastycznymi.⁴⁶

Leczenie lenalidomidem w populacji chorych z MDS jest finansowane w ramach chemioterapii niestandardowej.

8.1 Uzasadnienie grupy limitowej

Lenalidomid jest dostępny w Polsce od 2008 roku. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

9 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analiz, którym jest ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i konsekwencji ekonomicznych stosowania lenalidomidu (Revlimid®, ████████) w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, u których inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje, jako komparator dla lenalidomidu w leczeniu chorych z MDS i zespołem del(5q) przyjęto placebo dodawane „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego.


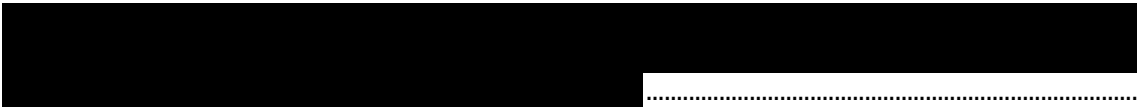



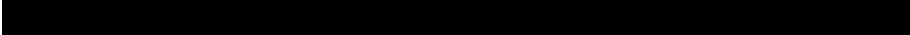
Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 19. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	chorzy z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, u których inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe
interwencja (I)	lenalidomid (Revlimid®, ████████)
komparator (C)	placebo dodawane „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. <i>best supportive care</i>)
efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>);• niezależność od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek (RBC-TI, ang. <i>red blood cell – transfusion independence</i>);• progresja do ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. <i>acute myeloid leukemia</i>);• zmiana stężenia hemoglobiny;• odpowiedź cytogenetyczna;• jakość życia. ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• poszczególne zdarzenia niepożądane;• zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie;• poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="555 295 1257 324">• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;<li data-bbox="555 344 1342 412">• zdarzenia niepożądane powodujące zmniejszenie lub pominięcie dawki..

10 Spis tabel

Tab. 1. Minimalne kryteria rozpoznania zespołów mielodysplastycznych. ⁶	19
Tab. 2. Klasyfikacja zespołów mielodysplastycznych wg WHO z 2008 r. ²⁰	21
Tab. 3. Kryteria diagnostyczne zespołów mielodysplastycznych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 r. ²⁰	22
Tab. 4. Międzynarodowy system prognostyczny IPSS dla zespołów mielodysplastycznych a czas przeżycia chorych i ryzyko transformacji w AML. ⁶	23
Tab. 5. Indeks prognostyczny zespołów mielodysplastycznych oparty na klasyfikacji WHO (WPSS). ⁶	24
Tab. 6. Kryteria odpowiedzi na leczenie zespołów mielodysplastycznych według <i>International Working Group</i> z 2006 roku. ⁶	30
Tab. 7. Podsumowanie wytycznych dotyczących leczenia chorych z MDS z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1, z delecją 5q.	36
Tab. 8. Zestawienie danych dotyczących lenalidomidu.	39
Tab. 9. Etapy zmniejszania dawki.	41
Tab. 10. Stosowanie lenalidomidu u pacjentów przyjmujących dawkę początkową 10 mg, u których występuje trombocytopenia lub neutropenia.	41
Tab. 11. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi leczonych lenalidomidem#.	44
	53
	55
	56
	58
Tab. 16. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu zespołów mielodysplastycznych.	63
	69
	70
Tab. 19. Kontekst analizy wg schematu PICO.	71

11 Spis rycin

Ryc. 1. Liczby chorych z MDS w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie danych SEER CSR (lata 2007-2011). ⁷	15
Ryc. 2. Dostosowane do wieku współczynniki zachorowalności na MDS w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie danych SEER CSR (lata 2007-2011). ⁷	16
Ryc. 3. Ryzyko zgonu w zależności od liczby nieprawidłowości chromosomowych. ²⁵	25
Ryc. 4. Ryzyko progresji do AML w zależności od liczby nieprawidłowości chromosomowych. ²⁵	26
Ryc. 5. Leczenie chorych z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1, z objawową anemią według wytycznych NCCN z 2014 r. ²⁸	32

12 Piśmiennictwo

- ¹ Edlin R, Connock M, Round J, Tubeuf S, Fry-Smith A, Greenheld W, Hyde C. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. A Single Technology Appraisal. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration.2009.
- ² Butrym A, Dziętczenia J, Mazur G. Zespoły mielodysplastyczne niskiego ryzyka z delecją 5q. *Acta Haematologica Polonica*; 43 (4): 331–335.
- ³ Dwilewicz-Rrojczek J. Zespoły mielodysplastyczne [w:] Szczeklik A (red). *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. 2013.
- ⁴ Kasper, Dennis L; Braunwald, Eugene; Fauci, Anthony; et al. (2005). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed.. New York: McGraw-Hill. pp. 625.
- ⁵ Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, Raport Nr: AOTM-OT-0390, marzec 2011; http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-23-2011-azacytydyna/OT_0390_Vidaza_MDS.pdf
- ⁶ Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych 2013 rok. Tom II. Krzakowski M, Warzocha K (red). Gdańsk 2013. Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne.
- ⁷ National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Statistics Review, 1975-2011. http://seer.cancer.gov/cgi-bin/csr/1975_2011/search.pl [dostęp 14.07.2014 r.]
- ⁸ Solé F, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, Calasanz MJ, Luño E, Prieto F, Granada I, Hernández JM, Cigudosa JC, Diez JL, Bureo E, Marqués ML, Arranz E, Ríos R, Martínez Climent JA, Vallespí T, Florensa L, Woessner S. Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica. Br J Haematol*. 2000 Feb;108(2):346-56.
- ⁹ List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, Powell B, Greenberg P, Thomas D, Stone R, Reeder C, Wride K, Patin J, Schmidt M, Zeldis J, Knight R; Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1456-65.
- ¹⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych. 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” http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-99-2011-zespoły_mielodysplastyczne/Stanowisko_RK_AOTM_99_2011_Revlimid_MDS-MPD.pdf [dostęp 14.07.2014 r.]

¹¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 83/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych 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”

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-99-2011-zespoły_mielodysplastyczne/RP_83_2011_Revlimid_lenalidomid.pdf [dostęp 14.07.2014 r.]

¹² Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 11/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 kwietnia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-18-2012-Revlimid/RP_11_2012_Revlimid.pdf [dostęp 14.07.2014 r.]

¹³ Dwilewicz-Trojaczek J, Madry K, Wiater E, Mital A, Sikorska A, Obara A, Nita E, Szmigielska A, Biedron M, Mendrek W, Kolkowska A, Zalewska M. P002 Epidemiological characteristics of MDS in Poland in 2008. *Leukemia Research* 33:S59 (2009).

¹⁴ Raport z projektu badawczego przeprowadzonego dla stowarzyszenia polska grupa d/s leczenia białaczki u dorosłych, przygotowany przez biuro badań społecznych i doradztwa „OPINIA”. Dane dostarczone przez Wnioskodawcę.

¹⁵ Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku. <http://nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4911>

¹⁶ Social Value Judgements: principles for the development of NICE guidance.2008 <http://www.nice.org.uk/proxy/?sourceUrl=http%3A%2F%2Fwww.nice.org.uk%2Faboutnice%2Fhowwework%2Fsocialvaluejudgements%2Fsocialvaluejudgements.jsp>

¹⁷ Opinia Rady Przejrzystości nr 19/2013 z dnia 04 lutego 2013 r. w sprawie zakresu programu lekowego „Leczenie choroby Gaucher’a (ICD-10 E 75)”

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/132/ORP/U_4_57_130204_opnia_19_prog_zdrowotny_ch_Gauche.pdf

¹⁸ Bennett JM. Zespół mieloplastyczny. Podręcznik dla pacjenta. MDS foundation 2009.

¹⁹ Benett J. M, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Brit J Haematol* 1982; 51: 189-99.

²⁰ Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych 2013 rok. Tom II. Krzakowski M, Warzocha K (red). Gdańsk 2013. Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego.

²¹ Greenberg P, Cox C, Le Beau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-88.

²² Giagounidis AA, Germing U, Aul C. Biological and prognostic significance of chromosome 5q deletions in myeloid malignancies. *Clin Cancer Res*. 2006 Jan 1;12(1):5-10.

- ²³ Oliva EN, Schey C, Hutchings AS. A review of anemia as a cardiovascular risk factor in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res.* 2011;1(2):160-6.
- ²⁴ List AF, Vardiman J, Issa JP, DeWitte TM. Myelodysplastic syndromes. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program* 2004;297-317.
- ²⁵ Mallo M, Cervera J, Schanz J, Such E, García-Manero G, Luño E, Steidl C, Espinet B, Vallespí T, Germing U, Blum S, Ohyashiki K, Grau J, Pfeilstöcker M, Hernández JM, Noesslinger T, Giagounidis A, Aul C, Calasanz MJ, Martín ML, Valent P, Collado R, Haferlach C, Fonatsch C, Lübbert M, Stauder R, Hildebrandt B, Krieger O, Pedro C, Arenillas L, Sanz MÁ, Valencia A, Florensa L, Sanz GF, Haase D, Solé F. Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q. *Leukemia.* 2011 Jan;25(1):110-20.
- ²⁶ Shimazaki K, Ohshima K, Suzumiya J, Kawasaki C, Kikuchi M. Apoptosis and prognostic factors in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.* 2002 Feb;43(2):257-60.
- ²⁷ Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, Caramazza D, Holtan SG, Pardanani A, Knudson RA, Ketterling RP, Chen D, Hoyer JD, Hanson CA, Tefferi A. WHO-defined 'myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)' in 88 consecutive patients: survival data, leukemic transformation rates and prevalence of JAK2, MPL and IDH mutations. *Leukemia.* 2010 Jul;24(7):1283-9.
- ²⁸ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myelodysplastic syndromes. Version 2.2014.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf [dostęp 14.07.2014 r.]
- ²⁹ Fey MF, Dreyling M. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v158-v161, 2010.
- ³⁰ Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic. Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. Nordic MDS Group. Issue 7. 6th update, 1st of February 2014.
<http://www.nmds.org/content/download/803/3452/file/20140201%20NCP%207th%20issue%206th%20update%20Final%20version.pdf> [dostęp 14.07.2014 r.]
- ³¹ 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. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. *Leukemia Research* 34 (2010) 1576-1588.
- ³² NICE. <http://guidance.nice.org.uk/TAG/291> [dostęp 14.07.2014 r.]
- ³³ NICE. Myelodysplastic syndrome (deletion 5q) - lenalidomide: appraisal consultation document 2. <http://guidance.nice.org.uk/TAG/291/Consultation/DraftGuidance> [dostęp 14.07.2014 r.]
- ³⁴ HAS. <http://www.has-sante.fr/> [dostęp 14.07.2014 r.]

- ³⁵ PBAC. Lenalidomide, capsules, 5 mg and 10 mg, Revlimid® - March 2013. Public Summary Document. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/lenalidomide-psd-03-2013.pdf> [dostęp 14.07.2014 r.]
- ³⁶ AWMSG. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/183> [dostęp 14.07.2014 r.]
- ³⁷ SMC. SMC Advice No. (942/14) lenalidomide 2.5mg, 5mg, and , 10mg, hard capsules (Revlimid®).
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lenalidomide_Revlimid_FINAL_February_2014_amended_06.03.14_for_website.pdf [dostęp 14.07.2014 r.]
- ³⁸ CADTH. <http://www.cadth.ca/> [dostęp 14.07.2014 r.]
- ³⁹ IQWiG. <https://www.iqwig.de/> [dostęp 14.07.2014 r.].
- ⁴⁰ EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid®.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf [stan na 14.07.2014 r.].
- ⁴¹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> [dostęp 14.07.2014 r.]
- ⁴² Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf [dostęp 14.07.2014 r.].
- ⁴³ PBAC Outcomes and Public Summary Documents. Lenalidomide, capsules, 5 mg and 10 mg, Revlimid® - March 2011.
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/465C19AD62D2B881CA257BF0001C96B9/\\$File/lenalidomide%20REVLIMID%20Celgene%206-4%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/465C19AD62D2B881CA257BF0001C96B9/$File/lenalidomide%20REVLIMID%20Celgene%206-4%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf) [dostęp 14.07.2014 r.]
- ⁴⁴ European Medicines Agency updates guideline on evaluation of anticancer medicines. Appendix 4. Condition-specific guidance.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf [dostęp 14.07.2014 r.]
- ⁴⁵ Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6102> [dostęp 14.07.2014 r.]

⁴⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-czerwca-2014-r2>. [dostęp 14.07.2014 r.]

⁴⁷ Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, Passamonti F, Arcaini L, Maffioli M, Bernasconi P, Lazzarino M, Cazzola M. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7594-603.

⁴⁸ Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C, Cazzola M. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 10;25(23):3503-10.

⁴⁹ Cazzola M. Practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes: a word of caution about their translation into clinical practice. *Haematologica.* 2002 Dec;87(12):1240-1.

⁵⁰ Deschler B, de Witte T, Mertelsmann R, Lübbert M. Treatment decision-making for older patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: problems and approaches. *Haematologica.* 2006 Nov;91(11):1513-22.

⁵¹ Germing U1, Lauseker M, Hildebrandt B, Symeonidis A, Cermak J, Fenaux P, Kelaidi C, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Sekeres M, Maciejewski J, Haase D, Schanz J, Seymour J, Kenealy M, Weide R, Lübbert M, Platzbecker U, Valent P, Götze K, Stauder R, Blum S, Kreuzer KA, Schlenk R, Ganser A, Hofmann WK, Aul C, Krieger O, Kündgen A, Haas R, Hasford J, Giagounidis A. Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. *Leukemia.* 2012 Jun;26(6):1286-92.

⁵² Oliva EN, Dimitrov BD, Benedetto F, D'Angelo A, Nobile F. Hemoglobin level threshold for cardiac remodeling and quality of life in myelodysplastic syndrome. *Leuk Res.* 2005 Oct;29(10):1217-9.

⁵³ Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lübbert M, Deschler B, Fenaux P, Mufti GJ, Killick S, List AF. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2009 Sep 8;7:81.

⁵⁴ Payne KA, Rofail D, Baladi JF, Viala M, Abetz L, Desrosiers MP, Lordan N, Ishak K, Proskorovsky I. Iron chelation therapy: clinical effectiveness, economic burden and quality of life in patients with iron overload. *Adv Ther.* 2008 Aug;25(8):725-42.

⁵⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych. <http://www.aotm.gov.pl> [dostęp 14.07.2014 r.].

⁵⁶ 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”.

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-18-2012-

Revlimid/Stanowisko_RP_AOTM_18_2012_Revlimid_zesp_mielodysplastyczne.pdf [dostęp 14.07.2014 r.]

⁵⁷ Adès L, Le Bras F, Sebert M, Kelaidi C, Lamy T, Dreyfus F, Eclache V, Delaunay J, Bouscary D, Visanica S, Turlure P, Bresler AG, Cabrol MP, Banos A, Blanc M, Vey N, Delmer A, Wattel E, Chevret S, Fenaux P. Treatment with lenalidomide does not appear to increase the risk of progression in lower risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion. A comparative analysis by the Groupe Francophone des Myelodysplasies. *Haematologica*. 2012 Feb;97(2):213-8.