



# **Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

## **Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Revlimid (lenalidomid)  
w ramach programu lekowego: „Lenalidomid 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 (D46)”**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTMiT-OT-4351-3/2015

Data ukończenia: 20 marca 2015 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Celgene Europe Limited

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Celgene Europe Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Celgene Europe Limited

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz skrótów

<p><b>AE</b> - (ang. – <i>adverse event</i>) - zdarzenia niepożądane <b>Agencja</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych <b>AHRQ</b> – Agency For Healthcare Research And Quality <b>allo-HSCT</b> - ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych <b>AML</b> – ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i> – ostra białaczka szpikowa <b>ANC</b> - bezwzględną liczbę neutrofilii (ang. – <i>absolute neutrophil count</i>) <b>AOTM</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych <b>ATC</b> - (ang. – <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>) – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej <b>AUD</b> – dolar australijski <b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji <b>AZA-C</b> - azacytydyna <b>bd</b> – brak danych <b>BSC</b> - (ang. – <i>best supportive care</i>) najlepsze leczenie wspomagające <b>CADTH</b> – ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> <b>CED</b> – Committee to Evaluate Drugs <b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego <b>CI</b> - (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności <b>CMML</b> - (ang. – <i>chronic myelomonocytic leukemia</i>) przewlekła białaczka mielomonocytowa <b>CR</b> - (ang. – <i>complete response</i>) całkowita odpowiedź <b>CsA</b> - cyklosporyna <b>CUA</b> – ang. <i>Cost Utility Analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności <b>DDD</b> - (ang. – <i>defined daily dose</i>) dobowy dawka leku <b>DFO</b> – deferoksamina <b>DGL</b> – Departament Gospodarki Lekami <b>DN</b> – działania niepożądane <b>EMA</b> - (ang. – <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja ds. Leków <b>EOD</b> – Executive Officer Decision <b>EPO</b> – erytropoetyna <b>ESA</b> - (ang. – <i>erythroid stimulating agents</i>) czynniki stymulujące erytropoezę <b>ESMO</b> – European Society For Medical Oncology <b>EWB</b> - (ang. – <i>Emotion Well-being</i>) ocena funkcji emocjonalnych <b>FAB</b> – klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska <b>FACT-An</b> - (ang. – <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia</i>) kwestionariusz jakości życia <b>FACT-An TOI</b> - (ang. – <i>Trial Outcome Index</i>) suma wyników podskal PWB, FWB i An <b>FACT-F TOI</b> - (ang. – <i>Trial Outcome Index</i>) suma wyników podskal PWB, FWB i F <b>FDA</b> - ang. <i>Food and Drug Administration</i> - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków <b>FWB</b> - (ang. – <i>Functional Well-Being</i>) ocena funkcjonowania chorego <b>G-CSF</b> - (ang. – <i>granulocyte-colony stimulating factor</i>) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów <b>GITMO</b> – <i>Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo</i> <b>GM-CSF</b> - (ang. – <i>granulocyte-monocyte-colony stimulating factor</i>) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów <b>HAS</b> – fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> <b>Hb</b> – hemoglobin <b>HLA</b> – ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>human leukocyte antigens</i>) <b>HSCT</b> - (ang. – <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>) przeszczepienie szpiku kostnego <b>HTA</b> - (ang. – <i>Health Technology Assesment</i>) Ocena Technologii Medycznych <b>i.v.</b> - (ang. – <i>intravenous</i>) dożylnie <b>ICSI</b> – Institute for Clinical Systems Improvement <b>ICUR</b> – ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności <b>IHIT</b> – Instytut Hematologii i Transfuzjologii <b>IPSS</b> - (ang. – <i>International Prognostic Scoring System</i>) Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy <b>IST</b> – (ang. – <i>immunosuppressive therapy</i>) leczenie immunosupresyjne <b>IWG</b> – <i>International Working Group</i> <b>KCE</b> – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre <b>kkcz</b> – koncentrat krwinek czerwonych <b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej <b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z</p>
---

2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**LEN** – lenalidomid

**LY** – ang. *Life Years* – lata życia

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**MDS** – ang. *Myelodysplastic Syndrome* – zespoły mielodysplastyczne

**MDS-U** – nieklasyfikowany zespół mielodysplastyczny

**mITT** - (ang. – *modified intent-to-treat*) zmodyfikowana populacja ITT

**MPD** – ang. *myeloproliferative disorder* – zespół mieloproliferacyjny

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**n** – liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy

**NCCN** – ang. *The National Comprehensive Cancer Network*

**NCI** – ang. *National Cancer Institute*

**nd** - (ang. – *not applicable*) nie dotyczy

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**NHMRC** – ang. *National Health and Medical Research Council*

**NICE** – ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*

**NNH** - (ang. – *number needed-to-harm*) liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

**NNT** - (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**NS** – nie osiągnięto

**NZGG** – ang. *New Zealand Guidelines Group*

**Ontario** – ang. *Ministry of Health and Long-Term Care*

**ORR** - (ang. – *objective response rate*) wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie

**OS** - (ang. – *overall survival*) przeżycie całkowite

**PBAC** – ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

**PBS** – Pharmaceutical Benefits Scheme

**PFS** - (ang. – *progression-free survival*) przeżycie wolne od progresji choroby

**PKB** – produkt krajowy brutto

**PLC** – placebo

**PLN** – polski nowy

**PR** - (ang. – *partial response*) częściowa odpowiedź

**PTAC** – ang. *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*

**PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

**PUO** – Polska Unia Onkologii

**PWB** - (ang. – *Physical Well-Being*) stan fizyczny w ocenie chorego

**QALY** – ang. *Quality Adjusted Life Years* – lata życia skorygowane o jakość

**QALYG** – ang. *Quality Adjusted Life Years Gained* – zyskane lata życia skorygowane o jakość

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

**RA** - (ang. – *refractory anemia*) niedokrwistość oporna na leczenie

**RACGP** – Royal Australian College of General Practitioner

**RAEB** - (ang. – *refractory anemia with excess blasts*) niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów

**RAEB-t** - (ang. – *refractory anemia with excess blasts in transformation*) niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji blastycznej

**RARS** - (ang. – *refractory anemia with ring sideroblasts*) niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów

**RBC** – ang. *Red Blood Cells* – czerwone ciało krwi

**RBC-TI** – niezależność od przetoczeń krwinek czerwonych

**RCMD** - (ang. – *refractory cytopenia with multilineage dysplasia*) cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją

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

**RCT** - (ang. – *randomized controlled trial*) badanie randomizowane

**RCUD** - (ang. – *refractory cytopenia with unilineage dysplasia*) cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją

**RD** - (ang. – *risk difference*) różnica ryzyka

**rHuEPO** – rekombinowana ludzka EPO

**RK** – Rada Konsultacyjna

**RN** - (ang. – *refractory neutropenia*) neutropenia oporna na leczenie

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RP** – Rada Przejrzystości

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RSS** – ang. *Risk Sharing Scheme* – instrument dzielenia ryzyka

**RT** – małopłytkowość oporna na leczenie

**sEpo** - (ang. – *serum erythropoietin*) stężenie endogennej erytropoetyny

**SIE** – wł. *Società Italiana di Ematologia Sperimentale*

**SIES** – ang. *Italian Society of Haematology*

**SIGN** – Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**SMC** – ang. *Scottish Medical Consortium*

**SWB** - (ang. – *Social/Family Well-being*) funkcje społeczne/rodzinne w ocenie chorego

**TD** – ang. *transfusion dependence* – zależność od transfuzji

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TI** – ang. *transfusion independence* – niezależność od transfuzji

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

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

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

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

**WPSS** - ang. *WHO Prognostic Scoring System*

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**ZD** - zdarzenia niepożądane

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>8</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>10</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	14
2.4. Problem zdrowotny.....	14
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	15
2.5.2. Status rejestracyjny .....	16
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>17</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	24
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	31
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.4.1.1. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.4.1.2. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.4.2. Wyniki analizy skuteczności .....	38
3.4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	41
3.4.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	43
3.5. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	44
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>45</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	45
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	47
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	56
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	57
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	57
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	58
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	60
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	61
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>61</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	61

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	63
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet .....	65
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	65
5.3.2. Obliczenia własne Agencji .....	67
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	68
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>68</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>68</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>69</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii .....</b>	<b>69</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	69
9.2. Rekomendacje refundacyjne .....	70
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	72
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>73</b>
<b>11. Opinie ekspertów .....</b>	<b>78</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>78</b>
<b>13. Źródła .....</b>	<b>82</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>84</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

13.01.2015 r. MZ-PLR-4610-630/MG/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 2,5 mg, 7 kaps., EAN 5909991185633,
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 2,5 mg, 21 kaps., EAN 5909991185626,
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 kaps., EAN 5909990086696,
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 kaps., EAN 5909990086702

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.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Revlimid (lenalidomid), 2,5 mg x 7 kaps. – [REDACTED]
- Revlimid (lenalidomid), 2,5 mg x 21 kaps. – [REDACTED]
- Revlimid (lenalidomid), 5 mg x 21 kaps. – [REDACTED]
- Revlimid (lenalidomid), 10 mg x 21 kaps. – [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego



---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Celgene Europe Limited

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Celgene Europe Limited

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

Nie dotyczy

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

Na podstawie APD wnioskodawcy do leczenia farmakologicznego w ramach BSC zalicza się, m.in.: leki stymulujące erytropoezę (erytropoetyna, darbepoetyna) w leczeniu niedokrwistości, filgrastim w leczeniu neutropenii i zakażeń oraz leki chelatujące żelazo (deferoksaminę oraz deferasiroks). Poniżej zaprezentowano podmioty odpowiedzialne dla refundowanych w Polsce leków zawierających ww. substancje czynne:

1. Amgen Europe B.V. - Neupogen (filgrastim), Aranesp (darbepoetyna),
2. Hospira UK Limited - Nivestim (filgrastim),
3. Teva GMBH - Tevagrastim (filgrastim),
4. Sandoz GmbH - Zarzio (filgrastim), Binocrit (erytropoetyna),
5. Roche Registration Limited - NeoRecormon (erytropoetyna).

Źródło: MZ 03.2015

---

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde w opakowaniach: 2,5 mg, 7 kaps., EAN 5909991185633, 2,5 mg, 21 kaps., EAN 5909991185626, 5 mg, 21 kaps., EAN 5909990086696, 10 mg, 21 kaps., EAN 5909990086702 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, wpłynął do AOTM dnia 14 stycznia 2015 r. pismem znak: MZ-PLR-4610-630/MG/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

Do wniosku dołączono komplet analiz:

- [redacted] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, lipiec 2014.
- [redacted] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza kliniczna. Warszawa, lipiec 2014.
- [redacted] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza ekonomiczna. Warszawa, lipiec 2014.
- [redacted] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, lipiec 2014.
- [redacted] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, lipiec 2014.

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 16 lutego 2015 r., znak: AOTMiT-OT-4351-3/PEC\_JM/2014. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 17 lutego 2015 r., znak: MZ-PLR-4610-630/MG/14, poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełnianych przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych, wyznaczając jednocześnie termin ich uzupełnienia na 14 dni od otrzymania pisma. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg procesu oceny wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

Dnia 09 marca 2015 r., Agencja otrzymała od MZ, pismem z dnia 04 marca 2015 r. znak: MZ-PLR-4610-630/MG/14, uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych, przekazane przez wnioskodawcę:

- [redacted] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Uzupełnienie. Warszawa, luty 2015.

Po ponownej weryfikacji Agencji analizy przekazane przez wnioskodawcę w dalszym ciągu nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Niniejsze uwagi przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Niezgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi [wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych].**

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
	w ramach analizy klinicznej
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności pod względem kryteriów selekcji badań w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie klinicznej wnioskodawcy kryteria włączenia badań dotyczące populacji określono szerszej niż populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym.	Wnioskodawca argumentował to następująco: „nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji wnioskowanej, a więc w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów MDS o niskim/pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q. Z tego względu włączono randomizowane badania kliniczne dla szerszej populacji chorych – zależnych od przetoczeń, w przebiegu zespołów MDS o niskim/pośrednim-1 ryzyku, z delecją 5q (dodatkowo z innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi). Analiza subpopulacji chorych z izolowaną delecją została jednak przedstawiona jako analiza <i>post hoc</i> badania MDS-004. Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, do analizy włączono także dowody naukowe niższej wiarygodności oceniające stosowanie lenalidomidu w populacji chorych z delecją 5q (przedstawiające wyniki w populacji z izolowaną delecją 5q)”. W niniejszej AWA przedstawiono wyniki, jedynie dla populacji z izolowaną delecją 5q, tym samym pominięto wyniki dla populacji szerszej (z delecją 5q).

<p>Przeegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności pod względem kryteriów selekcji badań w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanych technologii (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie klinicznej wnioskodawcy w kryteriach włączenia badań dotyczących interwencji nie uwzględniono wnioskowanej dawki 2,5 mg.</p>	<p>Agencja uważa, że wnioskodawca w swoich analizach powinien uwzględnić wszystkie wnioskowane dawki leku. Tym samym w kryteriach selekcji powinien wziąć pod uwagę także dawkę 2,5 mg, tak aby móc przeszukać dostępne dowody naukowe i stwierdzić ich ew. brak.</p> <p>Agencja w wyniku swojego wyszukiwania (nie ograniczono interwencji do konkretnych dawek leku) nie odnalazła badań, które dotyczyłyby stosowania lenalidomidu w 2,5 mg we wnioskowanym wskazaniu.</p>
<p>w ramach analizy ekonomicznej</p>	
<p>Ekonomiczna analiza podstawowa nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w § 5. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy o refundacji (§ 5. ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia). Wnioskodawca nie przedstawił progowej ceny zbytu netto dla opakowania zawierającego 7 kaps. x 2,5 mg. Progowa cena zbytu netto powinna być podana dla każdego wnioskowanego opakowania produktu leczniczego.</p>	<p>Analityk Agencji przeprowadził oszacowanie progowej ceny zbytu netto dla opakowania zawierającego 7 kaps. x 2,5 mg zgodnie z metodyką zastosowaną przez wnioskodawcę dla pozostałych opakowań.</p>
<p>Analiza ekonomiczna w analizie wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, m.in.: wieku pacjentów oraz schematu dawkowania (brak możliwości przeprowadzenia oszacowań dla schematu dawkowania określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Revlimid) (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia, a tym samym § 5. ust. 9 pkt 2 i 3 Rozporządzenia).</p>	<p>Analityk Agencji przeprowadził oszacowania własne z uwzględnieniem dawkowania, które bliżej odpowiada schematowi dawkowania podanemu w ChPL leku Revlimid, a tym samym projektowi programu lekowego.</p>
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego, który umożliwi przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, gdyż nie zawiera możliwości zmiany ceny wnioskowanej technologii w przypadku opakowań 7 kaps. x 2,5 mg oraz 21 kaps. x 2,5 mg (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). Model powinien zawierać możliwość zmiany ceny dla każdego wnioskowanego opakowania produktu leczniczego.</p>	<p>Wnioskodawca pominięcie dawki 2,5 mg argumentował brakiem „specyficznych danych klinicznych oraz historycznych danych sprzedażowych dla dawki 2,5 mg w analizowanym wskazaniu i bardzo niskie zużycie tej dawki w praktyce klinicznej. W swoich analizach uwzględnił dwie dawki lenalidomidu – 10 mg i 5 mg.</p>

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTMiT]

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

W poniższej tabeli przedstawiono trzy wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości (RP) lub Rady Konsultacyjnej (RK) oraz trzy rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące refundacji lenalidomidu w zespołach mielodysplastycznych/mieloproliferacyjny.

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia.

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP/RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP nr 258/2014 z dnia 1 września 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 206/2014 z dnia 1 września 2014 r. Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46., D46.7, D46.9, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej</p>	<p><b>Zalecenia:</b> RP uważa za <b>zasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46 (zespoły mielodysplastyczne), D46.0 (oporna niedokrwistość bez syderoblastów), D46.1 (oporna niedokrwistość z syderoblastami), D46.2 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów), D46.3 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją), D46.4 (oporna niedokrwistość, nieokreślona), D46.7 (inne zespoły mielodysplastyczne), D46.9 (zespół mielodysplastyczny, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Dla leku powinien być stworzony program lekowy.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Lenalidomid (Revlimid) jest skutecznym w szpiczaku mnogim jak również duże znaczenie terapeutyczne w zespołach mielodysplastycznych (MDS) – rzadkiej chorobie krwi związanej z poważną niedokrwistością, m.in. leczonej częstymi transfuzjami krwi. Lenalidomid jest rekomendowany przez liczne towarzystwa naukowe szczególnie u pacjentów z delecją ramienia długiego chromosomu 5. (tzw. del 5q) z grupy niskiego ryzyka lub pośredniego-1 ryzyka z objawową anemią, po niepowodzeniu leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę. Na terapię lenalidomidem odpowiada ok 60-65% chorych, a mediana trwania niezależnienia się od transfuzji kcz wynosi 2-2,5 lat, odpowiedź cytogenetyczną osiąga 50-75% przypadków. Ten bardzo kosztowny lek nie przedłuża życia, ale podwyższa jego jakość w okresie co najmniej 6,5-12 miesięcznym, gdzie nie są konieczne comiesięczne transfuzje. Jego minusem są poważne zdarzenia niepożądane związane z końcową niewydolnością wątroby oraz możliwością wystąpienia choroby nowotworowej. Z tych powodów Rada uważa, że dla lenalidomidu powinien być stworzony program lekowy dedykowany pacjentom ze stwierdzoną del 5q, którzy pod specjalistyczną kontrolą będą się kwalifikowali do otrzymania tego leku. Przed opracowaniem programu cena leku musi znacznie zmaleć.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46 (zespoły mielodysplastyczne), D46.0 (oporna niedokrwistość bez syderoblastów), D46.1 (oporna niedokrwistość z syderoblastami), D46.2 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów), D46.3 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją), D46.4 (oporna niedokrwistość, nieokreślona), D46.7 (inne zespoły mielodysplastyczne), D46.9 (zespół mielodysplastyczny, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za zasadne usunięcie przedmiotowego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych. Dla leku powinien być stworzony program lekowy. Lenalidomid (Revlimid) jest produktem leczniczym, który jest skutecznie stosowany w szpiczaku mnogim. Produkt ten ma duże znaczenie terapeutyczne w MDS – rzadkich chorobach krwi związanych z poważną niedokrwistością, m.in. leczonej częstymi transfuzjami krwi. Lenalidomid jest rekomendowany przez liczne towarzystwa naukowe szczególnie u pacjentów z delecją ramienia długiego chromosomu 5 (tzw. del 5q) z grupy niskiego ryzyka lub pośredniego-1 ryzyka z objawową anemią. Na terapię lenalidomidem odpowiada ok 60-65% chorych (wynik w populacji pacjentów z del5q z grupy niskiego ryzyka po niepowodzeniu leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę), a mediana trwania niezależnienia się od transfuzji kcz wynosi 2-2,5 lat, odpowiedź cytogenetyczną osiąga 50-75% przypadków. Lenalidomid jest bardzo kosztownym lekiem nie przedłużającym życia, ale podwyższającym jego jakość w okresie co najmniej 6,5-12 miesięcznym, w czasie którego nie są konieczne comiesięczne transfuzje. Do negatywnych aspektów stosowania lenalidomidu zalicza się poważne zdarzenia niepożądane związane z końcową niewydolnością wątroby oraz możliwością wystąpienia choroby nowotworowej. W związku z powyższym zasadne jest utworzenie programu lekowego kierowanego do pacjentów ze stwierdzoną mutacją del 5q, leczonych w wyspecjalizowanych ośrodkach pod ścisłą kontrolą lekarzy specjalistów.</p>
<p>Stanowisko RP nr 18/2012 z dnia 16 marca 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”.</p> <p>Rekomendacja nr 11/2012 Prezesa AOTM z dnia 16 kwietnia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia</p>	<p><b>Zalecenia:</b> RP po ponownym przeanalizowaniu świadczenia „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” (MDS/MPD) uważa za <b>niezasadne jego usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. <u>U chorych z MDS Rada proponuje ograniczenie finansowania ocenianego świadczenia do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del (5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi.</u> Rada uważa za zasadne podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> 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 w którym</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> 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 <b>rekomenduje finansowanie ww. świadczenia w odniesieniu do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del (5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi.</b> Ponadto Prezes przychylił się do stanowiska RP, iż zasadne jest podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes przychylił się do stanowiska Rady, iż w po wykonaniu poszerzonej analizy bezpieczeństwa, nie odnaleziono informacji, które wpływałyby na zmianę ogólnych wniosków dotyczących bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w MDS, w porównaniu do wniosków z poprzedniego raportu.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP/RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>„podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>populację badaną stanowili pacjenci z MDS del5q. Czteroletnia skumulowana zapadalność na AML od momentu rozpoznania wynosiła 9.0% w grupie lenalidomidu i 15.7% w grupie kontrolnej, nie różniła się zatem istotnie. Pomimo ograniczeń metodologicznych (brak randomizacji) wyniki badania Ades 2012 potwierdzają, zdaniem Rady, istotne znaczenie lenalidomidu w leczeniu chorych z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q). Rada ponownie zwraca uwagę na bardzo wysokie koszty leczenia lenalidomidem w relacji do uzyskiwanego efektu leczniczego, zwłaszcza w świetle działań niepożądanych tego preparatu. Lenalidomid jest pochodną talidomidu, a więc prostą cząsteczką chemiczną o niskich kosztach syntezy, co powinno stanowić przesłankę dla obniżenia ceny leku.</p>	<p>Wyniki dostępnych badań klinicznych wskazują na potwierdzoną skuteczność lenalidomidu u pacjentów z MDS z delecją na chromosomie 5, u których lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5). Lenalidomid istotnie poprawia jakość życia pacjentów z MDS i pozwala uniezależnić się od przetoczeń krwi. Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów klinicznych wskazują na zasadność finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych u precyzyjnie określonej populacji pacjentów, u której terapia daje określone wymierne korzyści kliniczne.</p>
<p>Stanowisko RK nr 99/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”.</p> <p>Rekomendacja nr 83/2011 Prezesa AOTM z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”</p>	<p><b>Zalecenia:</b> RK uważa za <b>zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania i zmianę poziomu finansowania</b> „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/ mieloproliferacyjne” poprzez refundację leku u pacjentów z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi, w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> W opinii Rady z obecnego stanu wiedzy wynika, że w ściśle wyselekcjonowanej populacji pacjentów z rozpoznaniem zespołu MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q) stosowanie lenalidomidu daje istotne korzyści kliniczne, między innymi w postaci uniezależnienia pacjenta od przetoczeń. Wydatki ponoszone obecnie przez płatnika publicznego z tytułu finansowania lenalidomidu w terapii MDS/MPD są jednak bardzo wysokie. Zarówno dowody naukowe, wytyczne praktyki klinicznej i opinie ekspertów, jak również wysoki koszt terapii, wskazują na zasadność ograniczenia finansowania rozpatrywanego świadczenia do MDS/MPD z del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń. Dalsze finansowanie lenalidomidu w ramach chemioterapii niestandardowej może być opłacalne dla płatnika publicznego, pod warunkiem istotnego ograniczenia kosztów terapii (poprzez obniżenie ceny leku) i przyjęcia proponowanych kryteriów kwalifikacji pacjentów.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”.</p> <p>Jednocześnie warunkiem utrzymania dotychczasowego sposobu finansowania jest obniżenie kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%. Terapia powinna być skierowana do populacji pacjentów ze zidentyfikowaną i potwierdzoną aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń, w przebiegu zespołu MDS/MPD</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Wyniki dostępnych badań klinicznych wskazują na potwierdzoną skuteczność lenalidomidu u pacjentów z MDS z delecją na chromosomie 5., u których lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5). Lenalidomid istotnie zwiększa jakość życia pacjentów z MDS i pozwala uniezależnić się od przetoczeń. Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów klinicznych wskazują na zasadność finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych u precyzyjnie określonej populacji pacjentów, u której terapia daje określone wymierne korzyści kliniczne. Równocześnie, z uwagi na wysokie koszty wnioskowanej technologii, Prezes Agencji uważa za wskazane znaczące obniżenie kosztów terapii miesięcznej, o co najmniej 50%, sugerując możliwości zastosowania mechanizmów podziału ryzyka (RSS) oraz umieszczenie leku w programie lekowym.</p>

W dwóch stanowiskach RP/RK oraz rekomendacjach Prezesa Agencji uznano za niezasadne usunięcie świadczenia jakim jest podawanie lenalidomidu we wskazaniu m.in. zespoły mielodysplastyczne z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. W ww. dokumentach podkreślono, że cena leku powinna ulec obniżeniu. W kolejnym stanowisku RP oraz rekomendacji Prezesa Agencji uznano za zasadne usunięcie ww. świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych, jednocześnie wskazano, że dla lenalidomidu powinien powstać program lekowy dedykowany pacjentom z delecją 5q.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 24.02.2015 r.).

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Żaden, inny niż lenalidomid, lek we wnioskowanym wskazaniu nie był przedmiotem oceny Agencji.

### 2.4. Problem zdrowotny

#### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

Zgodnie z systemem prognostycznym IPSS MDS może być, m.in.: niskiego lub pośrednio niskiego ryzyka. Pacjenci przydzieleni do tej kategorii charakteryzują się dobrym rokowaniem, czyli mediana przeżycia przy braku leczenia wynosi od 3,5 do 5,7 lat, a 25% transformacja w AML wynosi od 3,3 do 9,4 lat. Zgodnie z klasyfikacją WPSS MDS może być, m.in.: z niską kategorią ryzyka, co oznacza medianę przeżycia chorych na poziomie powyżej 5 lat.

Według klasyfikacji WHO 2008 r. jednym z podtypów MDS jest MDS związany z izolowaną delecją chromosomu 5q (del 5q).

Źródło: Interna Szczeklika 2014

#### Epidemiologia

Zapadalność roczna na MDS w Europie wynosi 2,1-12,6/100 000, a w grupie wiekowej >70 lat – 15-50/100000. Mediana wieku zachorowań wynosi 60-75 lat. Mężczyźni chorują ~2 razy częściej niż kobiety. Delecja długiego ramienia chromosomu 5 (delecja 5q), częściowa lub całkowita, jest odnotowywana obecnie u 15-20 % pacjentów z MDS i jest najczęściej dokumentowaną nieprawidłowością cytogenetyczną w MDS. Mediana wieku zdiagnozowania delecji 5q wynosi między 65 a 70 lat, z przewagą kobiet nad mężczyznami w stosunku 1,5:1.

Wg polskiego rejestru MDS w 2008 r. (III-VII) nieprawidłowość w postaci del(5q) obserwowano u 19% pacjentów (na 541 uwzględnionych w rejestrze). Biorąc pod uwagę kryteria WHO zespół del(5q) występował u 5% chorych, a wg IPSS niskie ryzyko dotyczyło 32% pacjentów, a pośrednie-1 – 46%.

W USA spośród 20 541 chorych z MDS (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 MDS z del(5q) oszacowano na 0,1/100 000.

Źródło: Interna Szczeklika 2014, EMA 2013, Dwilewicz-Trojaczek 2009, SEER Cancer 1975-2011

#### Etiologia i patogeneza

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

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

MDS może się też rozwinąć w przebiegu niedokrwistości aplastycznej.

Źródło: Interna Szczeklika 2014

#### Obraz kliniczny

MDS związany z izolowaną del(5q) charakteryzuje się: anemią, zazwyczaj normalnym lub podwyższonym poziomem płytek krwi, brakiem lub małą ilością blastów (<1%) we krwi oraz normalnym lub podwyższoną liczbą megakariocytów z hipolobulacją jąder, zmianą cytogenetyczną w postaci izolowanej del(5q), obecnością mniej niż 5% blastów oraz brakiem pałeczek *Auer* w szpiku kostnym.

Źródło: MDS Group 2014

## Diagnostyka

W rozpoznaniu MDS przeprowadza się następujące badania pomocnicze:

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

Źródło: Interna Szczeklika 2014

## Leczenie i cele leczenia

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

Celami leczenia MDS o niskim ryzyku są: leczenie cytopenii, głównie niedokrwistości i poprawa jakości życia.

Leczenie postaci wczesnych: u chorych o pośrednim/małym ryzyku wg IPSS obejmuje podawanie czynników stymulujących erytropoezę (+/- G-CSF), leków immunosupresyjnych (ATG, cyklosporyna), talidomidu, lenalidomidu.

Źródło: Interna Szczeklika 2014, ESMO 2014

## Przebieg naturalny i rokowanie

Zespół del(5q) ma łagodny, powolny przebieg i rzadko przeistacza się w ostrą białaczkę. Rzadko pojawia się neutropenia i zakażenia oraz małopłytkowość i krwawienia. W przypadku zespołu del(5q) zastosowanie lenalidomidu u większości chorych prowadzi do uniezależnienia się od przetoczeń kkc (koncentrat krwinek czerwonych), u około połowy pozwala na uzyskanie remisji cytogenetycznej, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi około 2 lat.

Źródło: Interna Szczeklika 2014, PTOK 2013

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Revlimid].

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 2,5 mg, 7 kaps., EAN 5909991185633,</li><li>• Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 2,5 mg, 21 kaps., EAN 5909991185626,</li><li>• Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 kaps., EAN 5909990086696,</li><li>• Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 kaps., EAN 5909990086702</li></ul>
<b>Substancja czynna</b>	Lenalidomid
<b>Droga podania</b>	Doustne
<b>Mechanizm działania</b>	Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- $\alpha$ i IL-6) przez monocyty. W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, wykazano selektywną zdolność lenalidomidu do hamowania wzrostu nieprawidłowych klonów komórkowych przez wywołanie apoptozy w komórkach z delecją 5q.





## Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego.

<b>Nazwa programu</b>	Lenalidomid 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 (D46).
<b>Kryteria włączenia do programu</b>	Do programu kwalifikowani są pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z anemią zależną od przetoczeń (brak 8 kolejnych tygodni bez transfuzji w ciągu 16 tygodni przed kwalifikacją do programu) 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.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	1) bezwzględna liczba neutrofilii $<0,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<25 \times 10^9/l$ ; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	Zalecana dawka początkowa lenalidomidu: 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. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). Uwaga: Dawkowanie lenalidomidu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 210 mg.
<b>Monitorowanie leczenia</b>	Badania kontrolne, w szczególności morfologia krwi i test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zajść w ciążę, powinny być wykonywane przed każdym cyklem leczenia zgodnie z zaleceniami ChPL. Zaleca się wykonanie badania morfologii krwi dwa tygodnie po rozpoczęciu terapii. Co 6 miesięcy: badanie cytogenetyczne.
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	1) brak co najmniej minimalnej odpowiedzi ze strony komórek erytroidalnych po 4 cyklach leczenia, tj. zmniejszenia o co najmniej 50% zapotrzebowania na transfuzje w odniesieniu do ilości przetoczeń wykonanych w okresie 16 tygodni poprzedzających włączenie pacjenta do programu; 2) ponowne uzależnienie od przetoczeń kkc lub wzrost zapotrzebowania na przetoczenia kkc 3) wystąpienie toksyczności na nieakceptowalnym poziomie zgodnie z ChPL 4) progresja choroby podstawowej (MDS)

## 3. Ocena analizy klinicznej

### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

#### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 7. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia anemii w przebiegu zespołów mielodysplastycznych w grupie niskiego/pośredniego-1 ryzyka (wg IPSS) z wyszczególnieniem del(5q) [opracowanie własne].

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Polskie</b>		
Polska	PTOK, 2013	<p>W planowaniu leczenia chorych na MDS decydującą rolę odgrywa określona kategoria ryzyka. Opcje terapeutyczne obejmują leczenie objawowe oraz cytoredukcyjne o niskiej i wysokiej intensywności.</p> <p><u>Leczenie chorych na MDS z grupy niskiego ryzyka</u> - głównym celem terapeutycznym jest uzyskanie poprawy hematologicznej.</p> <p>Osoby z objawową niedokrwistością są klasyfikowane na podstawie stężenia erytropoetyny (sEpo):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sEpo w surowicy <math>\leq 500</math> jm./ml: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ leczenie ESA <math>\pm</math> G-CSF;</li> <li>✓ gdy brak odpowiedzi na leczenie, rozważyć zastosowanie 5-azacytydyny (Aza-C), decytabiny (5-aza-2'-deoksycytydyna);</li> <li>✓ lenalidomid jest lekiem z wyboru w zespole del(5q). W przypadku chorych, u których nie uzyska się odpowiedzi na leczenie lenalidomidem, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym;</li> <li>✓ allo-HSCT (allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych) – w</li> </ul> </li> </ul>

		<p>przypadku głębokiej cytopenii odpornej na leczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sEpo w surowicy &gt; 500 j.m./ml: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ leczenie immunosupresyjne, dotyczy zwłaszcza chorych w wieku poniżej 60 lat i nosicieli HLA-DR15+ (HLA – ludzkie antygeny leukocytarne, ang. <i>human leukocyte antigens</i>) 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;</li> <li>✓ jeśli brak odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć leczenie Aza-C, decytabiną lub udział w badaniu klinicznym.</li> </ul> </li> <li>• sEpo w surowicy &gt; 500 j.m./ml, a pacjenci mają niskie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, wtedy 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.</li> </ul> <p><u>Leczenie objawowe (BSC)</u> - wszyscy chorzy powinni otrzymywać odpowiednie leczenie objawowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Przetaczanie ubogoleukocytarnych kkcż - objawowa niedokrwistość;</li> <li>✓ Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych - ciężka trombocytopenia albo krwawienia spowodowane trombocytopenią;</li> <li>✓ Zastosowania preparatów napromienianych – potencjalna możliwość do zastosowania allo-HSCT;</li> <li>✓ Kwas aminokapronowy lub inne leki o działaniu antyfibrynolitycznym - krwawienia odporne na przetoczenia płytek krwi lub też ciężka trombocytopenia;</li> <li>✓ Deferoksamina – stała chelatacja nadmiernej akumulacji żelaza u chorych, którzy otrzymali powyżej 20 jednostek kkcż, u których należy się spodziewać dalszych przetoczeń lub u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi &gt; 1000 ng/ml;</li> <li>✓ Leczenie z użyciem czynników wzrostu - w przypadku opornych na leczenie objawowych cytopenii: leczenie rekombinowanym czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i>, G-CSF) lub czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. <i>granulocyte-monocyte-colony stimulating factor</i>, GM-CSF) - u chorych z neutropenią oraz nawracającymi lub opornymi na leczenie zakażeniami bakteryjnymi;</li> <li>✓ Zastosowanie czynników stymulujących erytropoezę (ang. <i>erythroid stimulating agents</i>, ESA) w leczeniu objawowej niedokrwistości zaleca się szczególnie u pacjentów z niskim stężeniem endogennej erytropoetyny (sEpo ≤500 j.m./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;</li> <li>✓ Brak odpowiedzi na leczenie ESA może być wskazaniem do łącznego zastosowania G-CSF;</li> <li>✓ 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 odpowiedzi - około 24 miesiące;</li> <li>✓ Brak odpowiedzi po kolejnych 2 miesiącach od zwiększenia dawki ESA ± G-CSF jest wskazaniem do zakończenia tego leczenia.</li> </ul>
Polska	IHiT, 2010	<p><u>Leczenie pacjentów z MDS z grupy niskiego ryzyka</u> (IPSS niskiego i pośredniego-1 ryzyka):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Osoby z anomalią cytogenetyczną del(5q) oraz objawową niedokrwistością powinny otrzymywać lenalidomid (jeśli brak odpowiedzi na leczenie to należy zastosować postępowanie przedstawione poniżej).</li> <li>✓ Pozostali pacjenci z objawową niedokrwistością są klasyfikowani na podstawie sEpo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• sEpo w surowicy ≤ 500 j.m./ml: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rekombinowana ludzka erytropoetyna lub darbepoetyną z lub bez G-CSF;</li> <li>2) u osób, które nie uzyskują odpowiedzi na powyższe leczenie, należy rozważyć terapię Aza-C lub decytabiną a bo <b>lenalidomidem</b>;</li> <li>3) u chorych, u których nie uzyska się odpowiedzi powyższe leczenie, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub allo-HSCT.</li> </ol> </li> <li>• sEpo w surowicy &gt; 500 mj./ml mogą być poddani: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) leczenie immunosupresyjne - dotyczy zwłaszcza chorych w wieku 60 lat lub młodszych i nosicieli HLA-DR15+, z hipoplastyczną postacią MDS i/lub przebiegającą z obecnością klonu PNH+. Leczenie immunosupresyjne obejmuje ATG (globulina antytymocytarna) z cyklosporyną lub podawanie samej cyklosporyny;</li> <li>2) u osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć leczenie Aza-C, decytabiną lub udział w badaniu klinicznym;</li> </ol> </li> <li>• sEpo w surowicy &gt; 500 oraz małe jest prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) należy rozważyć leczenie Aza-C, decytabiną lub lenalidomidem;</li> <li>2) u pozostałych pacjentów, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na to leczenie, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub allo-HSCT.</li> </ol> </li> </ul> <p>W wytycznych zakłada się, że wszyscy pacjenci powinni zostać poddani odpowiedniemu BSC (patrz PTOK 2013).</p> </li></ul>
<b>Zagraniczne</b>		

USA	NCCN, 2015	<p>1) Chorzy z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1 oraz z objawową anemią i z del(5q) z/lub bez innych nieprawidłowości cytogenetycznych powinni otrzymać lenalidomid (za wyjątkiem pacjentów z niską liczbą neutrofilii lub płytek krwi), po 2-4 miesiącach powinno się ocenić odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWG. W przypadku odpowiedzi na leczenie lenalidomidem zalecana jest kontynuacja terapii. Chorzy z istotnym klinicznie obniżeniem liczby neutrofilii (&lt;500/<math>\mu</math>l) lub płytek krwi (&lt;25 000/<math>\mu</math>l) powinni unikać leczenia lenalidomidem. Jeśli brak odpowiedzi na leczenie to należy zastosować leczenie opisane poniżej (2A<sup>+</sup>).</p> <p>Alternatywną opcję terapeutyczną dla lenalidomidu u chorych z del(5q) i objawową anemią może stanowić udział w badaniu klinicznym środków stymulujących erytropoezę ESA, kiedy poziom sEPO wynosi &lt;500 mU/ml (2A<sup>+</sup>).</p> <p>3) Chorzy z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1, z objawową anemią bez del(5q) z poziomem sEPO <math>\leq</math>500 mU/ml powinni być leczeni ESA (epoetyną alfa lub darbepoetyną alfa) <math>\pm</math> G-CSF, a następnie ATG oraz CsA. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie ww. związkami można rozważyć leczenie Aza-C, decytabiną lub lenalidomidem (2A<sup>+</sup>).</p> <p>4) Leczenie chorych z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1, z objawową anemią bez del(5q), z sEPO &gt;500 mU/ml zależy od prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne (IST). U chorych z małym prawdopodobieństwem odpowiedzi na IST zalecane jest rozważenie terapii Aza-C, decytabiną lub lenalidomidem. W przypadku braku odpowiedzi na zastosowane leczenie należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub allo-HSCT (2A<sup>+</sup>).</p> <p>5) Na BSC składa się (2A<sup>+</sup>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- monitorowanie kliniczne,</li> <li>- wsparcie psychologiczne,</li> <li>- transfuzje kkcZ (o zredukowanym poziomie leukocytów) - rekomendowane są dla anemii objawowej,</li> <li>- antybiotyki w przypadku infekcji bakteryjnej, nie są one rekomendowane do podawania profilaktycznego, za wyjątkiem powracających infekcji,</li> <li>- kwas aminokapronowy lub inne związki antyfibrynolityczne mogą być rozważane w przypadku krwawień opornych na transfuzje płytek lub głębokiej trombocytopenii</li> <li>- związki chelatujące żelazo - gdy ilość otrzymanych transfuzji krwinek czerwonych w ilości 20-30 podawana jest deferasamina s.c. lub deferasioks p.o. (nie jest zalecany u pacjentów z poziomem kreatyniny &lt; 40 ml/min) w celu spadku ilości zakumulowanego żelaza, szczególnie dla pacjentów z grupy niskiego i pośredniego-1 ryzyka oraz dla potencjalnych pacjentów do transplantacji (allo-HSCT). U pacjentów charakteryzujących się poziomem ferrytyny &gt; 2 500 ng/ml celem jest osiągnięcie jego poziomu poniżej 1000 ng/ml.</li> <li>- cytokiny: G-CSF, EPO.</li> </ul> <p>* kategoria: 2B – oparte na niskiej jakości dowodach naukowych, konsensus NCCN, że zalecana interwencja jest odpowiednia.</p>
Europa	ESMO, 2014	<p><u>Leczenie objawowej anemii (Hb &lt; 10 g/dl) u pacjentów z MDS z del(5q), niskiego bądź pośredniego-1 ryzyka</u></p> <p>1) I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ lenalidomid – w przypadku pacjentów, którzy przyjmują <math>\geq</math> 2 kkcZ/miesiąc, a sEpo w surowicy &gt; 500 u/l. Ponadto istnieje możliwość podania lenalidomidu (II linia leczenia) u pacjentów z sEpo w surowicy &lt; 500 u/l, którzy przyjmują &lt; 2 kkcZ/miesiąc, przy niepowodzeniu terapii preparatami EPO z/lub bez dodatku G-CSF.</li> </ul> <p>2) II linia leczenia – pacjenci oporni na leczenie lenalidomidem są związani z niską prognozą. Nie istnieją wyniki z prospektywnych danych dla tych pacjentów. Stąd prawdopodobnie odpowiednie dla nich mogą być metody wykazujące poprawę przeżycia w przebiegu MDS tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ środki hipometylujące (ang. hypomethylating agents, HMA) tj. Aza-C lub decytabina;</li> <li>✓ allogeniczna transplantacja komórek hematopoetycznych (ang. allogeneic stem cell transplantation, alloSCT) - gdy ty ko to możliwe.</li> </ul> <p>Do BSC, które powinno być podawane wszystkim pacjentom z MDS w odpowiednim momencie lub może być jedyną opcją dla niektórych pacjentów w okresie długofalowym, szczególnie dla tych z anemią zależną od przetoczeń nieodpowiadających na leczenie wyżej wymienionymi metodami. Powinno się podawać odpowiednią ilość kkcZ w ciągu 2-3 dni w celu podniesienia poziomu Hb &gt; 10 g/dl. Podawanie środków chelatujących (deferasioks p.o. lub deferoksamina s.c.) zalecane jest na podstawie opinii ekspertów, szczególnie dla pacjentów o niskim ryzyku, którzy otrzymali 20-60 kkcZ lub jeśli poziom ferrytyny wzrasta do 100 – 2500 U/l. Poza tym należy wymienić leki leki mielosupresyjne (np. hydroksymocznik) oraz przetoczenia płytek krwi, antybiotyki, G-CSF czy też pomoc psychospołeczną.</p>
Wielka Brytania	BCSH, 2014	<p>1) Pacjenci z niskim lub pośrednim-1 ryzykiem, z MDS z del(5q) oraz objawową anemią, którzy spełnili kryteria dotyczące przewidywanej, wysokiej odpowiedzi, powinni być wcześniej rozważeni do udziału w badaniach dot. terapii ESA (1B<sup>+</sup>).</p> <p>2) Pacjenci zależni od transfuzji krwi, z MDS z del(5q), o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, nieodpowiedni do badań z ESA lub nieodpowiadający na terapię lub którzy utracili odpowiedź w czasie trwania terapii ESA, w tym przypadku lenalidomid powinien być rozważany w dawce 10 mg przez 21 dni (1B<sup>+</sup>). Rozmowa z pacjentem na temat ryzyka oraz korzyści jest konieczna.</p> <p>3) Wybrani pacjenci z MDS z del(5q) oraz niskim / pośrednim-1 ryzyku mogą być kandydatami do allogenicznej transplantacji komórek, dotyczy to tych pacjentów, którzy nie osiągnęli niezależności od przetoczeń na leczenie lenalidomidem lub ją stracili (2B<sup>+</sup>).</p> <p>4) Lenalidomid nie jest obecnie zalecany u pacjentów:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ z del 5q oraz z blastami &gt;5% w szpiku kostnym,</li> <li>✓ z dodatkowymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi w przypadku delecji MDS z del(5q),</li> <li>✓ z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem,</li> <li>✓ z rozpoznaną mutacją genu TP53.</li> </ul> <p>5) Poziom Hb nie powinien wzrastać powyżej 120 g/l (2C). BSC – powinna stanowić podstawę dla wszystkich pacjentów z MDS oraz objawowymi cytopeniami (1A):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- transfuzje krwi powinny być podawane w przypadku objawowej anemii (1A);</li> <li>- jeden poziom progowy stężenia Hb nie może być zalecany dla wszystkich pacjentów, należy obrać podejście indywidualne dla każdego pacjenta (1A);</li> <li>- rozszerzone fenotypowanie krwinek czerwonych należy rozważyć u pacjentów otrzymujących regularne transfuzje krwinek czerwonych (2C);</li> <li>- rutynowe transfuzje płytek, jednak nie powinny być stosowane stale, pacjenci, którzy nie krwawią i nie otrzymują intensywnej chemioterapii (1A);</li> <li>- algorytmy leczenia sepsy pochodzenia neutropenicznego (1A);</li> <li>- pomoc psychospołeczna.</li> </ul> <p><i>* zalecenia wg skali GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), m.in.: 1A - metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT; 1B - systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy; 2B – poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją; 2C - poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.</i></p>
<p>Kraje skandynawskie</p>	<p>NMDSG 2014</p>	<p>Algorytm leczenia objawowego <u>MDS niskiego ryzyka</u>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wysokiej jakości transfuzja i chelatacja, jeśli jest wskazana.</li> <li>2. Ocena pacjentów z pośrednim-1 ryzykiem według skali IPSS do leczenia radykalnego (przeszczep allogenicznym komórek macierzystych), w szczególności w przypadku dodatkowych czynników ryzyka (zwiększenie szpiku kostnego, konieczność transfuzji, itp).</li> <li>3. Wskazanie pacjentów z RA i RCMD, z objawową anemią zależną od przetoczeń, do leczenia immunosupresyjnego (ATG, CsA).</li> <li>4. W przypadku pacjentów z niedokrwistością, zalecane jest rozważenie Epo/DA ± G-CSF u pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w modelu prognostycznym.</li> <li>5. Leczenie lenalidomidem u pacjentów z niskim lub pośrednim-1 ryzykiem według skali IPSS, w przypadku MDS z del(5q), u których nie powiodło się leczenie czynnikiem wzrostu lub nie kwalifikują się do tego leczenia według modelu predykcyjnego, a którzy nie są p53 pozytywni (+) według immunohistochemii. Należy stosować ekstremalną ostrożność w leczeniu lenalidomidem u młodszych pacjentów, którzy mogą być kwalifikowani do SCT.</li> <li>6. U pacjentów z ciężką cytopenią lub uzależnieniem od transfuzji, u których zawiodły inne terapie, należy rozważyć leczenie w ramach eksperymentalnego badania klinicznego.</li> </ol> <p>Lenalidomid powinien być stosowany w przypadku pacjentów z MDS z del(5q) o niskim / pośrednim-1 ryzyku (A, Ib):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie jest zalecany dla kandydatów do transplantacji;</li> <li>- pacjentom, którzy są potencjalnymi kandydatami do transplantacji, nie można podawać lenalidomidu w przypadku gdy test bioimmunohistologiczny w kierunku p53 (+) jest pozytywny;</li> <li>- nie jest zalecany w przebiegu MDS bez del(5q) lub stadium zaawansowanego MDS, chyba że w ramach badania klinicznego;</li> <li>- starsi pacjenci lub z niewydolnością nerek powinni przyjmować lenalidomid w dawce 5 mg przez 21 w 28-dniowym cyklu.</li> </ul> <p>BSC (B, II<sup>o</sup>), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- transfuzja krwinek czerwonych w przypadku objawowej anemii lub płytek krwi u pacjentów z objawami trombocytopenii z umiarkowanymi lub ciężkimi krwawieniami;</li> <li>- chelatacja żelaza – w przypadku prawdopodobnie długotrwałych transfuzji, według WHO zalecana m.in. u dorosłych pacjentów z MDS z del(5q) jest ona wskazana przy poziomie S-ferrytyny &gt; 1500 ug/l lub po ok. 25 jednostek transfuzji krwinek czerwonych, a prowadzona do momentu osiągnięcia poziomu ferrytyny poniżej 1000 ug/l (wyjątkiem jest wiek oraz choroby towarzyszące): deferoksamina (40 mg/kg; 20 – 50 mg) (B, II<sup>o</sup>) lub deferasiroks (także w przypadku niewydolności nerek, od 10 wzrastająco do 20-40 mg/kg/dz.) (B, II<sup>o</sup>); w przypadku szybkiego spadku poziomu ferrytyny należy zmniejszyć dawkę leku chelatującego;</li> <li>- G-CSF - leczenie infekcji oraz ich prewencja;</li> <li>- kwas treneksamowy rozważany u pacjentów z niskim poziomem płytek krwi i tendencją do krwawień (1g 3-4/dz.) (C, IV<sup>o</sup>);</li> </ul> <p>Ponadto leczenie EPO (A, IB<sup>o</sup>)/darbepoetyną (B, IIA<sup>o</sup>) z/bez G-CSF w MDS z anemią objawową (Hb &lt; 120 g/l).</p> <p><i>* poziom zaleceń: A Ib – dowody na podstawie przynajmniej jednego badania RCT, o dobrej jakości i spójności, adresowane do poszczególnego zalecenia, B IIA/ III –dostępność dobrze</i></p>

		<i>przeprowadzonych badań klinicznych, ale bez randomizacji, dotyczących danego zagadnienia; C IV – dowody otrzymane od panelu ekspertów, raportów, opinii, lub/oraz klinicznych doświadczeń respektowanych władz; wskazanie braku bezpośrednio zastosowalnych badań o dobrej jakości.</i>
Europa	ELN, 2014	<p>W przypadku pacjentów o niskim oraz pośrednim-1 ryzyku według skali IPSS, w przypadku objawowej anemii w przebiegu MDS z del(5q):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ lenalidomid – jeśli poziom sEpo jest &gt; 500 mU/mL i występują przynajmniej 2 przetoczenia kkcż na miesiąc;</li> <li>✓ gdy sEpo &lt; 500 mU/mL lub występują mniej niż 2 na miesiąc przetoczenia kkcż zaleca się stosowanie rHuEpo +/- G-CSF, a w drugiej kolejności lenalidomidu;</li> <li>✓ alternatywą jest również przetaczanie kkcż i chelatacja żelaza;</li> </ul> <p>W przypadku osób poniżej 60 roku życia z liczbą blastów poniżej 5%, bez zaburzeń cytogenetycznych, którzy są zależni od transfuzji zaleca się stosowanie terapii immunosupresyjnej z ATG+CSA (cyklosporyna A).</p>
Włochy	SIE, SIES, GITMO, 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Chorzy z MDS, z del(5q) (izolowaną czy też z dodatkowymi nieprawidłowościami) o niskim / pośrednim-1 ryzyku oraz anemią zależną od przetoczeń są kandydatami do I linii terapii lenalidomidem w ramach kontrolowanych badań klinicznych (B). Ponadto pacjenci bez del(5q), oporni na leczenie terapią ESA mogą być także być rozważani do terapii lenalidomidem (D);</li> <li>✓ Chorzy z MDS o niskim ryzyku, włączając w to pacjentów z del(5q), są kandydatami do terapii związkami hypometylującymi, w sytuacji gdy wykazują oporność na terapię I rzutu: ESA, IST, oraz lenalidomidem (C);</li> <li>✓ Chorzy z MDS, z del(5q) (izolowaną czy też z dodatkowymi nieprawidłowościami) o niskim / pośrednim-1 ryzyku oraz anemią zależną od przetoczeń mogą być kandydatami do allo-HSCT (C);</li> <li>✓ Chelatacja żelaza jest zalecana wszystkim pacjentom z niskim, pośrednim-1 ryzykiem, którzy otrzymują regularnie przetoczenia krwinek czerwonych, po otrzymaniu ok. 20 przetoczonych jednostek (4 g żelaza) (B).</li> </ul> <p><i>Panel ekspertów klasyfikował zalecenia według dostępnych dowodów naukowych.</i></p>

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. Dariusz Wołowicz	„Jedynie przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych”	„Wnioskowana technologia prawdopodobnie zmniejszy zapotrzebowanie na regularne przetoczenia krwinek czerwonych a w następstwie na leczenie chelatujące”	„Przetoczenia krwinek czerwonych”	„Nie ma skutecznej technologii stosowanej w Polsce w przedmiotowym wskazaniu, jedynie postępowanie objawowe pod postacią powtarzanych przetoczeń krwinek czerwonych”	„Lenalidomid w dawkowaniu jak we wnioskowanej technologii. Rekomendacje ESMO dopuszczają też stosowanie erytropoetyny w zespołach mielodysplastycznych niskiego i pośredniego-1 ryzyka, jednak podkreśla się że jest ona mniej skuteczna w MDS z izolowaną delecją 5q, a po niepowodzeniu leczenia za jej pomocą odpowiedź na lenalidomid obserwuje się u 60-65% pacjentów. W Polsce erytropoetyna nie jest objęta refundacją z tych wskazań.”
	„Podstawowym problemem chorych na zespół 5q- (który należy do stosunkowo	„Dojście do częściowego zastąpienia powtarzanych w odstępach	„Nie znam opracowań analizujących obecne koszty leczenia różnymi	„Wnioskowana technologia”	„Wnioskowana technologia”

	<p>dobrze rokujących rodzajów MDS) jest rozwijanie się zależności od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. Ta zależność po pewnym czasie prowadzi do hemochromatozy, uszkodzenia wątroby i innych narządów w tym serca. Można te następstwa łagodzić stosowaniem leków chelatujących, ale dostęp do nich też jest ograniczony. Niektórzy chorzy reagują na erytropoetynę, która jednak nie ma rejestracji w tym wskazaniu i zapewne nigdy jej mieć nie będzie, gdyż wskazanie zbyt rzadko występuje, aby podmiotom odpowiedzialnym opłacało się o taką rejestrację występować.”</p>	<p>miesięcznych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. Częściowego, gdyż jak wspomniano nie wszyscy chorzy zareagują na lenalidomid, a po drugie, u części reakcja nie będzie pełna i jedynie zmniejszy się częstość przetoczeń np. do raz na trzy miesiące.”</p>	<p>technologiami (z lenalidomidem lub bez) w tym wskazaniu. Lenalidomid to tabletki, które chory bierze w domu. Przetoczenia wymagają hospitalizacji, a ponadto w miarę rozwoju hemochromatozy te hospitalizacje stają się coraz dłuższe.”</p>		
--	--	---	--	--	--

W Polsce aktualnie we wnioskowanym wskazaniu jest refundowany lenalidomid w ramach chemioterapii niestandardowej oraz leczenie wspomagające.

Leczenie wspomagające obejmuje:

- 1) leczenie niedokrwistości:
  - a) przetoczenie koncentratu czerwonych krwinek,
  - b) leki stymulujące erythropoezę (rekombinowana erytropoetyna  $\alpha$  lub  $\beta$ , darbepoetyna);
- 2) leczenie neutropenii i zakażenia – G-CSF;
- 3) leczenie małopłytkowości – skaza krwotoczna małopłytkowa jest wskazaniem do przetoczenia kkc;
- 4) w przypadku ciężkiej trombocytopenii lub krwawień spowodowanych małopłytkowością leczenie obejmuje przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych;
- 5) leki chelatujące żelazo (np. deferoksamina).

W Polsce ze środków publicznych finansowane są:

- przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych i płytkowych w ramach leczenia szpitalnego.
- epoetyna  $\alpha$  w ramach programu lekowego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek” lub w ramach chemioterapii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji<sup>1</sup>;

<sup>1</sup> wg ChPLBinocrit: w leczeniu niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i pediatrycznych; w leczeniu niedokrwistości i zmniejszeniu ilości przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u których przetoczenie krwi może być konieczne ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia, niedokrwistość na początku chemioterapii); w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń (ograniczenie do pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), bez niedoboru żelaza), kiedy procedury oszczędzające krew są niedostępne lub niewystarczające i kiedy planowy duży zabieg chirurgiczny wymaga znacznej objętości krwi (nie mniej niż 4 jednostki krwi dla kobiet i

- epoetyna  $\beta$  w ramach chemioterapii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji<sup>2</sup>;
- darbepoetyna  $\alpha$  w ramach programu lekowego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek” lub w ramach chemioterapii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji<sup>3</sup>;
- filgrastim w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji<sup>4</sup> oraz we wskazaniach pozarejestrowanych, tj.: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL; anemia aplastyczna; neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL (poziom odpłatności: ryczałt), a także w ramach chemioterapii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;
- lipegfilgrastim i pegfilgrastim w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę oraz w ramach chemioterapii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji<sup>5</sup>;
- deferazyroks w ramach programu lekowego „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie”, ale u pacjentów < 18 r.ż.

W Polsce ze środków publicznych nie jest refundowana: deferoksamina.

[Obwieszczenie MZ – 20.02.2015 r., ChPL Binocrit, ChPL NeoRecormon, ChPL Aranesp, ChPL Neupogen, ChPL Accofil, ChPL Lonquex, ChPL Neulasta]

Zgodnie z danymi NFZ w 2014 r. w ramach chemioterapii w rozpoznaniach D46-D46.9 finansowane były: azacytydyna, epoetyna  $\beta$ , darbepoetyna  $\alpha$ , ondansetron, cytarabina, filgrastim, cyklofosfamid, fludarabina, hydroksykarbamid (dane do maja 2014 r.), natomiast w ramach programu chemioterapii niestandardowej produkty lecznicze: Exjade (deferazyroks), Thromboreductin (anagrelid), Aranesp (darbepoetyna  $\alpha$ ) (dane do grudnia 2014 r.).

Żadne z rozpoznań wg ICD-10 nie odpowiada wnioskowanemu wskazaniu, ponieważ opiera się na innej klasyfikacji MDS (FAB a nie WHO), jednak jak wskazali eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, wnioskowane wskazanie może zawierać się we wszystkich rozpoznaniach D46-D46.9 wg ICD-10.

nie mniej niż 5 jednostek dla mężczyzn.); w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznego u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi (ograniczenie do chorych z umiarkowaną niedokrwistością, gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi od 900 do 1800 ml).

<sup>2</sup> wg ChPL NeoRecormon: w leczeniu objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci; leczeniu objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego); zwiększeniu liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji (ograniczenie do pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością, jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn)).

<sup>3</sup> Wg ChPL Aranesp: w leczeniu objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci oraz leczeniu objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

<sup>4</sup> Wg ChPL Neupogen: w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszeniu częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych); w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddawanych chemioterapii mieloablacyjnej, po której wykonuje się przeszczepienie szpiku kostnego, narażonych na wystąpienie przedłużonej ciężkiej neutropenii; w celu mobilizacji komórek progenitorowych do krwi obwodowej; w celu zwiększenia liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz zmniejszenia częstości występowania i czasu trwania powikłań infekcyjnych u pacjentów, zarówno dzieci, jak i dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią przebiegającą z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie; w leczeniu uporczywej neutropenii (ANC  $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ) u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, jeśli inne metody leczenia neutropenii nie mogą być zastosowane.

<sup>5</sup> Wg ChPL Lonquex/Neulasta: w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego, z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych.

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla lenalidomidu w populacji dorosłych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS z izolowaną delecją 5q w analizie wnioskodawcy wskazano placebo dodawane „on top” do BSC. Zestawienie wybranego komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił jego wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela 10.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w AKL wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
placebo dodawane „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wytyczne kliniczne, w tym polskie (PTOK 2013), nie definiują alternatywnej dla lenalidomidu opcji terapeutycznej w leczeniu chorych z zespołem del(5q);</li> <li>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), na które składa się leczenie wspomagające (profilaktyka i leczenie zakażeń, w tym G-CSF, a także podawanie ze wskazań: koncentratu krwinek czerwonych lub płytkowych oraz erytropoetyny) oraz leczenie usiłujące znormalizować klon nowotworowy i tą drogą wydłużyć przeżycie i poprawić jakość życia;</li> <li>Rekomendacja refundacyjna PBAC 2013 uznaje BSC za odpowiedni komparator dla lenalidomidu w leczeniu MDS;</li> <li>Zgodnie z europejskimi wytycznymi (EMA 2012), dotyczącymi oceny terapii przeciwnowotworowych u mężczyzn (w tym także specyficznie oceny terapii w MDS), 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. BSC zawiera: transfuzje krwi, antybiotyki, EPO oraz G-CSF.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 ekspertów klinicznych, którzy przygotowali opinie dla Agencji wskazało, że najprawdopodobniej przetoczenia kkcż zostaną częściowo zastąpione / nastąpi zmniejszenie ich zapotrzebowania z powodu stosowania wnioskowanej technologii, a przez to zmniejszenia zapotrzebowania na preparaty chelatujące żelazo;</li> <li>Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie odpowiedniego leczenia wspomagającego u wszystkich chorych MDS, brak jest aktywnej terapii we wnioskowanym wskazaniu (wyjątek lenalidomid);</li> <li>Wybrany komparator według opinii Agencji odzwierciedla praktykę kliniczną.</li> </ul>

Autorzy analizy wnioskodawcy powołują się na rekomendację Rady Przejrzystości z 18 marca 2012 r. twierdząc, że: „chorzy z niskim wskaźnikiem rokowniczym charakteryzują się relatywnie długim przeżyciem i w niewielkim odsetku przypadków dochodzi do progresji do ostrej białaczki szpikowej. U części pacjentów z cytopenią niewielkiego stopnia można nie stosować żadnego leczenia aktywnego a w przypadku znacznego obniżenia parametrów hematologicznych rekomenduje się stosowanie leczenia wspomagającego (przetaczanie ubogoleukocytarnych koncentratów krwinek czerwonych - objawowa niedokrwistość lub przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych - ciężka trombocytopenii lub krwawienia spowodowane małopłytkowością)”.

Polskie wytyczne kliniczne zalecają stosowanie lenalidomidu jako leku z wyboru u pacjentów z MDS m.in.: z izolowaną delecją 5q i z objawową niedokrwistością. Poza tym oprócz lenalidomidu wytyczne te wymieniają stosowanie BSC, które powinno stanowić podstawę postępowania u wszystkich pacjentów z MDS oraz objawowymi cytopeniami. W skład BSC wchodzi, m.in.: przetaczanie ubogoleukocytarnych kkcż oraz koncentratów krwinek płytkowych, chelatacja nadmiernej ilości żelaza lub użycie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny lub darbepoetyny czy też antybiotyków. Dokładne składowe leczenie objawowego, które są refundowane ze środków publicznych w Polsce opisano w rozdziale 3.1.1. niniejszej AWA.

Według 2 ekspertów klinicznych, którzy przygotowali opinie dla Agencji, wnioskowana technologia zostanie najprawdopodobniej częściowo zastąpiona przez przetoczenia kkcż lub jej stosowanie spowoduje zmniejszenie zapotrzebowania na kkcż, co zmniejszy także zużycie preparatów chelatujących żelazo. Ponadto jeden z ekspertów wskazał, że przetoczenia kkcż to najskuteczniejsza, najtańsza technologia, która jest aktualnie stosowana we wnioskowanym wskazaniu. Zaś drugi ekspert wskazał leczenie chelatujące oraz erytropoetynę jako technologie stosowane obecnie we wnioskowanym wskazaniu, natomiast nie wskazał jednoznacznie technologii najtańszej (lenalidomid, przetoczenia).

W związku z powyższym zasadnym jest przyjęcie BSC jako najlepszego komparatora dla lenalidomidu we wnioskowanym wskazaniu.



### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy efektywności klinicznej (AKL) wnioskodawcy włączono: 1 przegląd systematyczny (Leitch 2013), 1 raport skrócony (Nachtnebel 2012), 1 ocenę raportu HTA (ERG Riemsma 2013) oraz opracowanie (SMC 2014), w których oceniono skuteczność lenalidomidu w porównaniu głównie do BSC w populacji pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS z delecją 5q, o niskim lub pośrednim-1 ryzyku. Wyszukiwanie dotyczące opracowań wtórnych przeprowadzono w bazach: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 27 czerwca 2014 r.

Należy zaznaczyć, iż przedmiot w ww. opracowaniach wtórnych był szerszy niż ten wynikający z wniosku refundacyjnego, gdyż uwzględniał populację pacjentów z delecją 5q również z dodatkową nieprawidłowością cytogenetyczną (ERG Riemsma 2013, Nachtnebel 2012, SMC 2014) czy też dotyczył także innych interwencji (talidomid) stosowanych ogólnie w MDS (Leitch 2013).

W AOTM dn. 11.02.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie kontrolno-aktualizacyjne (patrz pkt. 3.3.1.1. niniejszej AWA), w wyniku którego nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych.

Poniższa tabela zawiera zestawienie charakterystyki i najważniejszych wyników oraz wniosków z opracowań wtórnych, które dotyczyły stosowania lenalidomidu w MDS z delecją 5q, o niskim lub pośrednim-1 ryzyku. W każdym z nich uwzględniono te same badania RCT, co w analizie wnioskodawcy: III fazy (MDS-004) oraz II fazy (MDS-003). Wyjątkiem była publikacja ERG Riemsma 2013, która nie zawierała opisu badania MDS-003. Pozostałe badania włączone do opracowań wtórnych były niższej jakości (Kuendgen 2013, Ades 2012, Le Bras 2011 oraz Oliva 2009). Jedynie 2 z nich zostały uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy (Kuendgen 2013, Les Bras 2011), natomiast pozostałe (Ades 2012 – brak odrębnych wyników dla izolowanej del(5q) oraz Oliva 2009 – abstrakt konferencyjny) nie spełniały kryteriów włączenia do niej.

W analizie wnioskodawcy przy opisie wyników z opracowań wtórnych podano jedynie wyniki 1 badania randomizowanego III fazy (MDS-004), ze względu na brak przedstawienia w nich wyników specyficznie dotyczących subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q. Natomiast w AWA opisano wyniki z badań włączonych do opracowań wtórnych, które dotyczyły pacjentów z izolowaną del(5q). Jeżeli takich wyników w opracowaniach nie podano, wtedy przedstawiono wyniki dla populacji szerszej: MDS z del 5q (populacja mogła zawierać dodatkowo inną nieprawidłowość cytogenetyczną).

Tabela 10. Opublikowane opracowania wtórne, oceniające efektywność kliniczną lenalidomidu w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, o niskim lub pośrednim-1 ryzyku [opracowanie własne na podstawie publikacji źródłowych].

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Raport Scottish Medicines Consortium (SMC) 2014</b> (uwzględniono w analizie wnioskodawcy)</p> <p>Źródła finansowania: nd</p>	<p><b>Cel:</b> podsumowanie wyników oceny lenalidomidu w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z del(5q), u których inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe</p> <p><b>Synteza wyników:</b> nie podano</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> nie podano</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z del(5q), u których inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe</p> <p><b>Interwencja:</b> lenalidomid</p> <p><b>Komparatory:</b> BSC</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> nie określono.</p> <p><b>Metodyka:</b> nie określono.</p> <p><b>Inne:</b> nie określono.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> MDS-004, MDS-003 oraz Kuendgen 2013.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p>W badaniu <b>MDS-004</b> (dot. del(5q) izolowanej - 76,3% lub z dodatkową nieprawidłowością) wykazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Niezależność od przetoczeń trwającą <math>\geq 26</math> tygodni u: 56% chorych w grupie LEN 10 mg, 43% chorych w grupie LEN 5 mg i 5,9% chorych w grupie PLC (populacja mITT, <math>p &lt; 0,001</math> dla obu grup lenalidomidu vs. PLC). Wyniki w populacji ITT były zbliżone: 55% w grupie LEN 10 mg, 35% w grupie LEN 5 mg i 6% w grupie PLC;</li> <li>✓ Mediana czasu do wystąpienia niezależności od przetoczeń trwającej <math>\geq 26</math> tygodni wynosiła: 4,3, 3,0 i 0,3 tygodnie, odpowiednio w grupach LEN 10 mg, LEN 5 mg i PLC;</li> <li>✓ Mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń nie została osiągnięta w badaniu (przypuszczalna mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń <math>\geq 2</math> lata w grupach lenalidomidu i <math>\geq 1</math> rok w grupie PLC);</li> <li>✓ Mediana przeżycia całkowitego wynosiła: 44,5 miesiąca w grupie LEN 10 mg, <math>\geq 35,5</math> miesiąca w grupie LEN 5 mg i 42,2 miesiąca w grupie PLC;</li> <li>✓ Progresja do AML wystąpiła u: 22% chorych z grupy LEN 10 mg, 23% chorych z grupy LEN 5 mg oraz odpowiednio u 36% chorych i 30% chorych z grupy PLC, którzy odpowiednio nie zmienili terapii na lenalidomid oraz ci którzy rozpoczęli leczenie LEN 5 mg po 16 tygodniach;</li> <li>✓ Zdarzenia niepożądane 3.-4. stopnia raportowano u: 94%, 90% i 43% chorych, odpowiednio w grupach LEN 10 mg, LEN 5 mg i PLC;</li> <li>✓ Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u: 46%, 45% i 21%, odpowiednio w grupach LEN 10 mg, LEN 5 mg i PLC;</li> <li>✓ Najczęściej występującymi DN w grupach LEN (łącznie) vs. PLC były: neutropenia (77% vs. 18%), trombocytopenia (46% vs. 3,0%), biegunka (35% vs. 18%), zaparcia (20% vs. 7,5%), nudności (20% vs. 9,0%), świąd (25% vs. 4,5%), wysypka (18% vs. 1,5%), zmęczenie (18% vs. 7,5%) oraz skurcz mięśni (17% vs. 9,0%);</li> <li>✓ Stosowanie LEN było związane z wystąpieniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatoru płucnego), ale w mniejszym stopniu niż w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim.</li> </ul> <p>Badanie jednoramienne, II fazy - <b>MDS-003</b> (N= 148, 74% pacjenci z izolowaną delecją 5q reszta pacjentów z dodatkową nieprawidłowością cytogenetyczną):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Niezależność od przetoczeń krwinek czerwonych (RBC-TI) osiągnięto u 63% (59/94) pacjentów - mITT populacja oraz u 67% (99/148) - ITT populacja, w ciągu 24 tyg.</li> </ul> <p>Badanie <b>Kuendgen 2013</b> - retrospektywna analiza pacjentów otrzymujących lenalidomid z badania MDS-003 oraz MDS-004 (N= 295) z pacjentami z wieloosrodkowego rejestru, którzy nie byli leczeni (grupa kontrolna, N=125, 75,9% populacji z izolowaną del5q):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Wskaźnik występowania AML w ciągu 2 lat wyniósł: 6,9% i 12,0% pacjentów, odpowiednio LEN vs. kontrola oraz dla 5 lat - 23% vs. 20%. W grupie pacjentów z <b>izolowaną delecją 5q ryzyko wystąpienia AML było niższe i odpowiednio wyniosło: 6,6% vs. 7,4% w ciągu 2 lat oraz 18% vs. 17% w ciągu 5 lat;</b> wyn ki nie były istotne statystycznie w obu ramionach badania.</li> <li>✓ OS wyniósł: 90% vs. 74% pacjentów w ciągu 2 lat oraz 54% vs. 41% pacjentów w ciągu 5 lat, odpowiednio dla LEN vs. kontrola. Natomiast w grupie pacjentów z <b>izolowaną delecją 5q przeżycie całkowite było wyższe, odpowiednio 94% vs. 76% pacjentów w ciągu 2 lat oraz 60% vs. 44%</b></li> </ul>

			<p><b>pacjentów w 5 roku analizy.</b> <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Terapia lenalidomidem powoduje istotny wzrost odsetka pacjentów doświadczających niezależność od transfuzji krwinek czerwonych w porównaniu do BSC. Jednakże, brak jest istotnej różnicy w stosunku do poprawy przeżywalności całkowitej między LEN a BSC.</p>
<p><b>Leitch 2013</b> (uwzględniono w analizie wnioskodawcy) <u>Źródła finansowania:</u> Gord Sanford Memorial grant - Aplastic Anemia Myelodysplasia Association of Canada, podano, że nie korzystano z żadnych źródeł pochodzących z przemysłu farmaceutycznego</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu i talidomidu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych (MDS) <b>Synteza wyników:</b> jakościowa bez metaanalizy <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE, EMBASE, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> oraz <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> przeszukiwano do 17.06.2009 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z MDS określonym wg kryteriów FAB lub WHO; o dowolnym ryzyku choroby (wg IPSS lub WPSS) <b>Interwencja:</b> lenalidomid lub talidomid (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami) <b>Komparatory:</b> inne leki lub ich kombinacje oraz PLC czy też BSC <b>Punkty końcowe:</b> współczynnik odpowiedzi określony poprzez: niezależność od transfuzji, poprawa dot. liczby zamierzonych przetoczeń krwi, poprawa morfologii krwi (poziomu hemoglobiny, płytek krwi, neutrofilii), całkowita lub częściowa odpowiedź oraz czas trwania odpowiedzi, kontrola choroby (czas do wystąpienia progresji, czas do wystąpienia AML), całkowite przeżycie (OS), PFS, jakość życia oraz zdarzenia niepożądane. <b>Metodyka:</b> badania kliniczne fazy II i III lub opracowania wtórne z metaanalizą, do których włączono co najmniej 20 chorych z MDS (dowolne ryzyko wg IPSS lub WPSS); abstrakty konferencyjne (ASCO, ASH, EHA, ISMDS) zawierające dodatkowe wyniki dla włączonych badań do PS. <b>Inne:</b> publikacje w j. angielskim</p>	<p><b>Włączone badania:</b> włączono łącznie 13 publikacji oraz 9 abstraktów konferencyjnych, tym 3 badania oceniające stosowanie LEN w populacji chorych z MDS z delecją 5q (izolowaną lub z dodatkową nieprawidłowością cytogenetyczną) i niskim lub pośrednim-1 ryzykiem wg IPSS: MDS-003, MDS-004 oraz Oliva 2009 – badanie nierandomizowane dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego. <b>Kluczowe wyniki:</b> Wyniki dla badania <b>MDS-004</b> (dot. del(5q) izolowanej - 76,3% lub z dodatkową nieprawidłowością):  <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 3-letnie przeżycie całkowite obserwowano u 56,5% chorych.</li> <li>✓ U 31% chorych wystąpiła progresja do AML w ciągu 3 lat.</li> <li>✓ Mediana czasu do progresji do AML wyniosła 4,1 roku. Częstości występowania progresji do AML były zbliżone w trzech porównywanych grupach (LEN 5 mg; 10 mg i PLC).</li> <li>✓ Częstość występowania niezależności od przetoczeń nie była związana z ilością nieprawidłowości cytogenetycznych.</li> <li>✓ Odpowiedź cytogenetyczną łącznie obserwowano u: 17% chorych w grupie LEN 5 mg i u 41% w grupie LEN 10 mg (p&lt;0,001 vs PLC), natomiast całkowitą odpowiedź cytogenetyczną – odpowiednio u 11% i 24%.</li> <li>✓ Istotnie statystycznie większa poprawa wyniku kwestionariusza FACT-An u chorych leczonych LEN 10 mg vs. PLC (5,2 vs -3,3 pkt, p= 0,03) oraz większa poprawa wyniku kwestionariusza FACT-An u chorych leczonych LEN 5 mg vs. PLC (p= 0,09) po 12 tyg.</li> <li>✓ Redukcja dawki u 52% oraz 58%, odpowiednio w grupie LEN 5 oraz LEN 10 mg (z powodu neutropenii: 28% oraz 38%; trombocytopenii: 12% oraz 0%).</li> <li>✓ Najczęstsze DN stopnia 3-4: neutropenia i trombocytopenia.</li> </ul> Wyniki dla badania <b>MDS-003</b> (dot. del(5q) izolowanej lub z dodatkową nieprawidłowością):  <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ RBC-TI u 67% pacjentów; ORR u 76% w 24 tyg.</li> <li>✓ Mediana odpowiedzi RBC-TI – 4,6 tyg. (1 – 49 tyg.).</li> <li>✓ Poziom hemoglobiny wzrósł o 5,4 g/dl.</li> <li>✓ 38% chorych wykazało całkowitą odpowiedź cytogenetyczną, natomiast dodatkowo u 28% – częściową odpowiedź.</li> <li>✓ <b>Oszacowany OS wyniósł 7,6 lat dla pacjentów z izolowaną delecją 5q</b>, natomiast 5,6 lat – u pacjentów z dodatkową nieprawidłowością cytogenetyczną.</li> <li>✓ Progresja do AML wystąpiła u 8 pacjentów; dodatkowo bardziej zaawansowana postać MDS u 8 pacjentów;</li> <li>✓ U 11 pacjentów wystąpił zgon w ciągu leczenia lub w ciągu 30 dni po ostatniej dawce LEN, w tym u 3 pacjentów (2%) prawdopodobnie jako zależne od leczenia (infekcja związana z neutropenią).</li> <li>✓ 84% pacjentów wymagało dostosowywania dawki (w tym 90% otrzymujących 10 mg LEN), mediana czasu do redukcji dawki – 22 dni.</li> <li>✓ 20% (30 pacjentów) przerwało leczenie z powodu wystąpienia DN; najczęściej występującymi DN ≥ 3. stopnia były: neutropenia oraz trombocytopenia (10 pacjentów).</li> </ul> Wyniki dla badania II fazy <b>Oliva 2009</b> (dot. izolowanej del(5q), 49 pacjentów):  <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Wzrost poziomu hemoglobiny z 8,6 do 11,1 g/dL w 12 tyg.</b></li> <li>✓ <b>Częściowa odpowiedź cytogenetyczna u 5/13 pacjentów w 24 tyg.</b></li> <li>✓ <b>Poprawa jakości życia, na podstawie kwestionariusza QOL-E v.2 - poprawa funkcjonowania fizycznego (baseline - śr 35 pkt, wzrost do 69 pkt w 24 tyg., p= 0,086). Poprawa ta korelowała z poprawą poziomu hemoglobiny (p= 0,021).</b></li> </ul> </p>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>80% pacjentów wymagało redukcji dawki LEN w ciągu pierwszych 8 tyg. badania z powodu znacznej neutropenii.</b></li> <li>✓ <b>1 pacjent wycofany z badania z powodu postępującej anemii.</b></li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>W badaniu MDS-004 raportowano, że pacjenci w grupie lenalidomidu doświadczyli znacząco więcej poprawy typu hematologicznego, odpowiedzi cytogenetycznej. Toksyczność lenalidomidu była głównie typu hematologicznego (neutropenia oraz trombocytopenia), która w badaniu MDS-004 występowała w ciągu pierwszych 2 cykli, a następnie jej częstotliwość ulegała redukcji. Dla populacji z MDS z del(5q) o niższym ryzyku wydaje się, że lenalidomid znacząco indukuje wzrost odsetka niezależności od transfuzji oraz odpowiedzi cytogenetycznej. Są to czynniki, które zapowiadają poprawę: całkowitego przeżycia, ryzyka AML i / lub jakość życia przy dopuszczalnym profilu toksyczności.</p>
<p><b>Evidence Review Group Riemsma 2013</b> (uwzględniono w analizie wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> NIHR HTA Programme, numer projektu: 11/07/01 STA</p>	<p><b>Cel:</b> stosowanie lenalidomidu w populacji chorych z zespołami mielodysplastycznymi niskiego lub pośredniego-1 ryzyka, z del(5q)</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Medline (OVIDSP), EMBASE (OVIDSP) do dn. 18.01.2012</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z zespołami mielodysplastycznymi niskiego lub pośredniego-1 ryzyka, z del(5q), z anemią zależną od przetoczeń</p> <p><b>Interwencja:</b> lenalidomid</p> <p><b>Komparatory:</b> BSC (antybiotyki, transfuzja krwi, terapia czynnikiem wzrostu oraz terapia związkami chelatującymi żelazo)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> częstotliwość transfuzji krwi; niezależność transfuzji krwi; przeżycie całkowite; przeżycie wolne od progresji (w tym czas do transformacji w AML; odpowiedź hematologiczną (w tym zmiana od wartości wyjściowych ANC, liczba płytek krwi i poziom hemoglobiny, komórki krwiotwórcze), ciężkie zakażenia; DN, jakość zdrowotne życia</p> <p><b>Metodyka:</b> randomizowane badania kontrolne oraz przeglądy systematyczne</p> <p><b>Inne:</b> nie określono.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> badanie randomizowane MDS-004 (publikacja Fenaux 2011 i pełny raport z badania klinicznego).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p>W badaniu <b>MDS-004</b> (dot. del(5q) izolowanej - 76,3% lub z dodatkową nieprawidłowością) wykazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Mediana przeżycia całkowitego chorych w grupie LEN 10 mg wynosiła 44,5 miesiąca [95%CI: 35,3; nie osiągnięto], w grupie LEN 5 mg – ≥35,5 miesiąca [95%CI: 24,6; nie osiągnięto], natomiast w grupie PLC – 42,4 miesiąca [95%CI: 31,9; nie osiągnięto].</li> <li>✓ Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym chorych w grupach lenalidomidu i PLC.</li> <li>✓ Zgon wystąpił łącznie u 101 chorych (49%), w tym u 49% chorych w grupie LEN 10 mg, 46% w grupie LEN 5 mg i 52% w grupie PLC.</li> <li>✓ Mediana czasu do progresji do AML nie została osiągnięta w badaniu.</li> <li>✓ Niezależność od przetoczeń trwająca ≥26 tygodni występowała istotnie statystycznie częściej w grupach lenalidomidu niż w grupie PLC, zarówno w populacji mITT, jak i w populacji ITT (populacja mITT: 56% chorych w grupie LEN 10 mg, 43% w grupie LEN 5 mg, 6% w grupie PLC). Podobne wyniki obserwowano dla niezależności od przetoczeń trwającej ≥8 tygodni.</li> <li>✓ Częstość występowania odpowiedzi cytogenetycznej całkowitej i częściowej były większe w grupach lenalidomidu vs. PLC dla populacji mITT: <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowita odpowiedź cytogenetyczna - 25% w grupie LEN 10 mg, 14% w grupie LEN 5 mg, 0% w grupie PLC;</li> <li>- częściowa odpowiedź cytogenetyczna - 18% w grupie LEN 10 mg, 8% w grupie LEN 5 mg, 0% w grupie PLC.</li> </ul> </li> <li>✓ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u: 96% chorych z grupy LEN 10 mg, 99% chorych z grupy LEN 5 mg i 49% chorych z grupy PLC podczas zaślepionej fazy badania.</li> <li>✓ Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych były większe w grupach lenalidomidu vs. PLC (11,6% w każdej z grup vs. 4,5% w grupie PLC).</li> <li>✓ Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupach lenalidomidu były: neutropenia i trombocytopenia.</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Potrzeba jest wyników długoterminowych badań dotyczących skuteczności, w tym przeżycia i progresji białaczki, jak również danych dot. zdarzeń niepożądanych w porównaniu z BSC. Wyniki z badania randomizowanego, gdzie ocena efektów po 16 tyg. jest poważnie naruszona z powodu możliwości przejścia pacjentów do fazy <i>open-label</i>. Ponadto tylko 1/67 pacjent z grupy PLC dotrwał do końca okresu badania (52 tyg.).</p>
<p><b>Nachtnebel 2012</b> (uwzględniono w</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z zespołem mielodysplastycznym niskiego lub</p>	<p><b>Włączone badania:</b> łącznie 8 publikacji: 6 badań, w tym MDS-004 (III fazy), MDS-003 (II fazy), Le Bras 2011 oraz Ades 2012 (badania obserwacyjne), Harada 2009 (<i>open-label</i>; populacja małopłciwa (N= 11, w</p>

<p>analizie wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> grant od Komisji Europejskiej</p>	<p>leczeniu zespołów mielodysplastycznych niskiego lub pośredniego-1 ryzyka, z del(5q)</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa bez metaanalizy</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Medline, Embase, Cochrane Library, CRD Database, do 17.02.2012 r.</p>	<p>pośredniego-1 ryzyka, z del(5q)</p> <p><b>Interwencja:</b> lenalidomid</p> <p><b>Komparatory:</b> nie określono.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> nie określono.</p> <p><b>Metodyka:</b> badania kliniczne fazy II i III, programów <i>compassionate-use</i> lub innych badań opublikowanych pełnotekstowo. Wykluczono opisy przypadków.</p> <p><b>Inne:</b> nie określono.</p>	<p>tym tylko 5 pacjentów wykazywało zależność od transfuzji).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p>Wyniki dla badania <b>MDS-004</b> (dot. del(5q) izolowanej - 76,3% lub z dodatkową nieprawidłowością):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Niezależność od przetoczeń trwającą <math>\geq 26</math> tygodni u 56% chorych w grupie LEN 10 mg, u 43% chorych w grupie LEN 5 mg oraz 6% w grupie PLC (<math>p &lt; 0,001</math> dla LEN 10 mg vs PLC; LEN 5 mg vs PLC; populacja mITT).</li><li>✓ Dla niezależności od przetoczeń <math>\geq 8</math> tyg. obserwowano podobne wyniki w porównaniu do Niezależności od przetoczeń trwającą <math>\geq 26</math> tygodni.</li><li>✓ Mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń nie została osiągnięta.</li><li>✓ Osiągnięto istotnie statystycznie odpowiedź cytogenetyczną częściej w grupach LEN 10 mg i LEN 5 mg vs. PLC (LEN 10 mg vs PLC: 50% vs. 0%, <math>p &lt; 0,001</math>; LEN 5 mg vs. PLC: 25% vs 0%, <math>p &lt; 0,001</math>; populacja mITT).</li><li>✓ Ocena jakości życia przy pomocy kwestionariusza FACT-An wykazała większą poprawę w grupach LEN po 12 tygodniach (LEN 10 mg vs PLC: 5,8 vs. -2,5 pkt, <math>p &lt; 0,05</math>; LEN 5 mg vs. PLC: 5,9 vs. -2,5 pkt, <math>p &lt; 0,05</math>; populacja ITT).</li><li>✓ Wyniki dot. mediany dla OS nie są istotnie znaczące z powodu przejścia pacjentów do fazy <i>open-label</i> (cross-over).</li><li>✓ Progresa do AML wystąpiła u: 3% pacjentów w grupie LEN 5 oraz PLC oraz 0% w grupie LEN 10 w 16 tyg.</li><li>✓ Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami lenalidomidu i PLC ze względu na możliwość zmiany terapii po 16 tygodniach (<i>crossover</i>).</li><li>✓ Zgon w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki wystąpił u: 6% chorych w grupach LEN 10 mg oraz PLC oraz u 3% chorych w grupie LEN 5 mg.</li><li>✓ Zgon związany z leczeniem - u 1 chorego w grupie LEN 5 mg (zatorowość płucna).</li><li>✓ Zdarzenia niepożądane <math>\geq 3</math> stopnia występowały częściej w grupach lenalidomidu vs. PLC, z wyjątkiem anemii obserwowanej częściej w grupie PLC.</li><li>✓ Redukcja dawki wymagana była u 50% łącznie dla grup trzymujących LEN, najczęściej z powodu neutropenii (33% 10 mg vs. 28% 5 mg) oraz trombocytopenii (22% 10 mg vs. 12% 5 mg).</li><li>✓ Przerwanie podawania leku u 46% vs. 29% pacjentów, odpowiednio w grupie LEN 10 mg vs. 5 mg, również z powodu neutropenii (23% 10 mg vs. 12% 5 mg) oraz trombocytopenii (13% 10 mg vs. 12% 5 mg).</li><li>✓ Zdarzenia niepożądane <math>\geq 3</math> stopnia wystąpiły u: 94% chorych w grupie LEN 10 mg, 90% chorych w grupie LEN 5 mg i 43% chorych w grupie PLC.</li></ul> <p>Wyniki badania jednoramiennego, II fazy - <b>MDS-003</b> (74% z izolowaną del(5q) oraz zależną od przetoczeń anemią):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ RBC-TI u 67% pacjentów.</li><li>✓ Mediana odpowiedzi na leczenie LEN – 4,6 tyg.</li><li>✓ Poziom hemoglobiny wzrósł o 5,4 g/dl.</li><li>✓ 53% pacjentów utrzymywało TI przynajmniej 1 rok, mediana <i>follow-up</i> – 104 tyg.</li><li>✓ 45% chorych wykazało odpowiedź cytogenetyczną, natomiast 28% częściową odpowiedź.</li><li>✓ Oszacowany <b>OS wyniósł 7,6 lat dla pacjentów z izolowaną delecją 5q</b>, natomiast 5,6 lat – u pacjentów z dodatkową nieprawidłowością cytogenetyczną.</li><li>✓ Progresa do AML wystąpiła u 8/106 pacjentów.</li><li>U 11 pacjentów wystąpił zgon, w tym u 3 pacjentów (2%) zależnie od leczenia (neutropeniczna infekcja).</li><li>✓ 84% pacjentów wymagało dostosowywania dawki, 20% przerwało leczenie z powodu wystąpienia DN; najczęściej występującymi DN <math>\geq 3</math>. stopnia były: neutropenia (55%), trombocytopenia (44%).</li><li>✓ Wyniki dot. długiego okresu <i>follow-up</i> (3,3 lata) u 42 pacjentów: ciągła niezależność od transfuzji – 29% pacjentów; przejściowe TI – 29%; u 36% nastąpiła progresa AML; osoby odpowiadające na</li></ul>
--	--	---	---

			<p>leczenie wykazywali znacząco niższe ryzyko wystąpienia progresji AML w porównaniu do tych bez odpowiedzi (10% vs. 46%) w 3. (21% vs. 60%) w 5. roku.</p> <p>Wyniki <b>programów compassionate-use:</b></p> <p><b>Le Bras 2011</b> (badanie obserwacyjne, 79% pacjentów z izolowaną del(5q)):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Niezależność od przetoczeń (TI) u 65% pacjentów;</li><li>✓ Podczas okresu <i>follow-up</i> u 6 pacjentów (6%) wystąpiła progresja AML;</li><li>✓ Wysoki współczynnik ciężkich DN, podobnie jak w innych włączonych badaniach, trombocytopenia (40%) oraz neutropenia (74%) były najczęściej raportowane;</li><li>✓ U 48% pacjentów zredukowano dawkę leku lub zakończono podawanie z powodu DN.</li></ul> <p><b>Ades 2012</b> (porównanie pacjentów z badania Le Bras 2011 z historyczną kohortą 99 pacjentów, w tym 79% z izolowaną del(5q)):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Współczynnik występowania AML od diagnozy MDS – 9% pacjentów LEN 10 vs. 16% PLC; brak istotności klinicznej;</li><li>✓ OS podobny w obu grupach (p= 0,06).</li></ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Lenalidomid jest alternatywą dla pacjentów z MDS z del(5q), jednak wpływ leku na OS wydaje się niejasny. Kolejną kwestią jest wpływ lenalidomidu na występowanie drugiego nowotworu, którego wpływ również jest niejasny. Potencjalne oszczędności mogą wynikać ze zredukowanej liczby przyjęć do szpitala na transfuzję krwi oraz niższego przyjmowania związków żelaza. Istnieją pewne dowody, że ryzyko progresji AML nie wzrasta po zastosowaniu lenalidomidu. Konieczne są wyniki bezpośrednich badań długoterminowych.</p>
--	--	--	--

Wyniki z opisanych powyżej opracowań wtórnych są zgodne ze sobą, ponieważ pochodzą głównie z tego samego badania (MDS-004), które włączono również do AKL wnioskodawcy. Badanie wskazuje na istotne różnice LEN w porównaniu do PLC w stosunku do punktów końcowych tj.: niezależność od przetoczeń, odpowiedź cytogenetyczna, jakość życia. Wyniki badania Kuendgen 2013 wskazują, że u pacjentów z izolowaną delecją 5q ryzyko wystąpienia AML było niższe dla LEN w stosunku do nieleczonych chorych, odpowiednio wyniosło 6,6% vs. 7,4% w ciągu 2 lat oraz 18% vs. 17% w ciągu 5 lat, natomiast przeżycie całkowite było wyższe dla LEN, odpowiednio 94% vs. 76% w ciągu 2 lat oraz 60% vs. 44% pacjentów w 5 roku analizy.

Dodatkowo autorzy przeglądów zwrócili uwagę na możliwość przejścia pacjentów do fazy *open-label* po 16 tyg. w badaniu MDS-004, w związku z czym ocena efektów jest poważnie naruszona w stosunku do oceny istotności poprawy przeżycia całkowitego oraz progresji do AML, między LEN a BSC. Wnioski przeglądu Leitch 2013, najbardziej aktualnego i wiarygodnego, wskazują, że lenalidomid indukuje znaczący wzrost odsetka niezależności od transfuzji oraz odpowiedzi cytogenetycznej w porównaniu do BSC dla populacji z MDS z del(5q), z niższym ryzykiem. Ponadto według autorów publikacji Nachtnebel 2012 oraz Riemsma 2013 potrzebne są wyniki z bezpośrednich badań długoterminowych, ponieważ wpływ tego leku na przeżycie oraz progresję białaczki u pacjentów jest niejasny.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu (+ BSC) i placebo (+ BSC) w leczeniu chorych zależnych od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z izolowaną delecją 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Wyszukiwanie przeprowadzone przez autorów AKL wnioskodawcy jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA pod kątem przeszukanych źródeł danych (bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library, Centre for Review and Dissemination, referencje odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarki internetowe, konsultacje z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych) dla przedziału czasowego objętego wyszukiwaniem (z datą odcięcia 27 czerwca 2014 r.). Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem niezależnych raportów HTA, bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (NICE, NCCHTA, SBU, CADTH oraz SMC).

Strategia wyszukiwania w AKL wnioskodawcy została prawidłowo skonstruowana i była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań dotyczących przedmiotowej sprawy. Podano również, że wyszukiwanie i dwuetapową selekcję (na podstawie abstraktów a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji) badań wykonywało dwóch niezależnych analityków, między którymi osiągnięto pełną zgodność. Proces selekcji przedstawiono w postaci diagramu QUORUM, lecz nie podano z jakiego powodu odrzucano poszczególne badania podczas etapu selekcji. Braki te przedstawiono w uzupełnieniach. Wyszukiwanie ograniczono do chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS z izolowaną delecją 5q jedynie dla badań o niższym poziomie wiarygodności, zaś dla badań randomizowanych wyszukiwano szerzej, dla populacji chorych z delecją 5q. Nie stosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji czy rodzaju badań.

W Agencji przeprowadzono wyszukiwanie własne w bazach: Pubmed, Embase, Cochrane Library, obejmujące okres do 11.02.2015 r., na potrzeby przedmiotowej oceny zastosowano słowa kluczowe związane z ocenianym lekiem, tj.: „lenalidomide”, „Revlimid” oraz jednostką chorobową wnioskowaną, tj.: „isolated deletion 5q (del5q)”. Nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, które opublikowano po dacie złożenia wniosku.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili analizę główną, w ramach której wyszukiwano badania randomizowane dotyczące porównania lenalidomidu z określonym w poniższej tabeli komparatorem w populacji szerszej niż populacja wnioskowana (wariant: szeroki). Następnie w związku z odnalezieniem tylko 1 RCT dotyczącego lenalidomidu w porównaniu z placebo, dodatkowo włączano badania dla lenalidomidu o niższej jakości dotyczących specyficznie populacji chorych z izolowaną delecją 5q (wariant: wąski).

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci delecji 5q	inne	Należy mieć na uwadze, że kryteria dotyczące populacji są szersze niż te określone we wniosku refundacyjnym, jednak brak jest badań wysokiej jakości, które przeprowadzono wyłącznie wśród pacjentów z MDS z izolowaną del5q.
Interwencja	lenalidomid (Revlimid®, Celgene): ✓ w dawce 10 mg raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach (dawka podstawowa);	inne	Nie uwzględniono lenalidomidu w dawce 2,5 mg, która jest również dawką wnioskowaną o refundację. Należy mieć jednak na uwadze, że nie ma aktualnie dostępnego badania dot. lenalidomidu w

	✓ w dawce 5 mg raz na dobę w dniach 1-28 w powtarzanych 28-dniowych cyklach (ze względu na możliwość redukcji dawki na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych).		dawce 2,5 mg we wnioskowanym wskazaniu.
<b>Komparatory</b>	placebo dodawane „on top” do BSC	inne	brak uwag
<b>Punkty końcowe</b>	<u>Ocena skuteczności:</u> przeżycie całkowite (OS); niezależność od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek (RBC-TI); progresja do ostrej białaczki szpikowej (AML); zmiana stężenia hemoglobiny; odpowiedź cytogenetyczna; jakość życia. <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> poszczególne zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia łącznie oraz poszczególne; zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; zdarzenia niepożądane powodujące zmniejszenie lub pominięcie dawki.	inne	brak uwag
<b>Typ badań</b>	✓ pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją; ✓ opracowania wtórne (raporty HTA oraz opracowania z cechami przeglądu systematycznego); ✓ badania obserwacyjne z grupą kontrolną (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne); ✓ badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów; poziom IV A-C), do których włączano co najmniej 10 chorych.	poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub leczenia; badania oceniające pojedyncze podanie leku; opisy przypadków oraz opinie ekspertów; brak publikacji pełnotekstowej.	brak uwag
<b>Inne kryteria</b>	publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	inne	brak uwag

W związku z faktem, że w kryteriach włączenia dotyczących interwencji nie uwzględniono jednej z wnioskowanych dawek lenalidomidu (2,5 mg), wnioskodawca w uzupełnieniu do analiz uzasadnił takie postępowanie następująco: „dawka lenalidomidu 2,5 mg stanowi jedynie dawkę przejściową, stosowaną na kolejnych etapach redukcji dawkowania według zaleceń ChPL. Ponadto na etapie konstrukcji i przeprowadzania badania klinicznego, które było podstawą do rejestracji leku, dawka 2,5 mg formalnie nie była dostępna. Ze względu na brak specyficznych danych klinicznych oraz historycznych danych sprzedażowych dla dawki 2,5 mg w analizowanym wskazaniu i bardzo niskie zużycie tej dawki w praktyce klinicznej, w analizach uwzględniono dwie podstawowe dawki lenalidomidu – 10 mg i 5 mg”.

Agencja uważa, że wnioskodawca w swoich analizach powinien uwzględnić wszystkie wnioskowane dawki leku. Tym samym w kryteriach selekcji powinien wziąć pod uwagę także dawkę 2,5 mg, tak aby móc przeszukać dostępne dowody naukowe i stwierdzić ich ew. brak.

Ponadto ChPL Revlimid definiuje dawkę 2,5 mg jako końcową, najmniejszą stosowaną (ze względu na toksyczność lub niewydolność nerek), a nie jak napisano w uzupełnieniach „przejściową dawkę”.

Nie ma to jednak wpływu na ocenę analizy klinicznej, ponieważ zarówno wg wnioskodawcy, jak i Agencji (na podstawie wyszukiwania własnego) nie ma dostępnych badań dotyczących lenalidomidu stosowanego w dawce 2,5 mg we wnioskowanym wskazaniu.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (MDS-004), porównujące LEN 10 mg oraz 5 mg z PLC w grupie pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z



nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci delecji 5q (populacja szersza niż zarejestrowane wskazanie). Wnioskodawca w swojej analizie opisał charakterystykę oraz przedstawił wyniki skuteczności dla badania MDS-004, dotyczącego populacji z izolowaną delecją 5q (publikacja Giagounidis 2014), jak również z dodatkową nieprawidłowością chromosomalną łącznie (publikacje: Fenaux 2011, Revicki 2012). W uzupełnieniach wyjaśniono, że „nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji wnioskowanej, a więc z tego względu do przeglądu włączono randomizowane badania kliniczne dla szerszej populacji chorych – zależnych od przetoczeń, z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z delecją 5q (izolowaną lub z innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi)”.

W tabeli poniżej opisano charakterystykę retrospektywnej analizy badania MDS-004 (Giagounidis 2014) dotyczącej pacjentów z izolowaną delecją 5q (bez dodatkowych nieprawidłowości cytogenetycznych), którzy stanowili 66% populacji włączonej do badania (ITT).

Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, do analizy wnioskodawcy włączono także 4 badania z niższego poziomu wiarygodności, posiadające wyniki dla populacji chorych, z izolowaną delecją 5q (Kuendgen 2013, MDS-003, Mallo 2013, Le Bras 2011). Metodykę tych badań wraz z ograniczeniami przedstawiono w rozdziale 3.4.1.1. niniejszej AWA.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg Giagounidis 2014].

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Skuteczność kliniczna</b>				
<p><b>analiza post hoc badania MDS-004</b> (Giagounidis 2014) <u>Źródło finansowania:</u> Celgene</p>	<p>Analiza retrospektywna badania: wielośrodkowego (37 ośrodków, 9 państw), międzynarodowego, kontrolowanego (3 ramienne) klinicznego z randomizacją, podwójnie zaślepionego; skala Jadad: 4/5 pkt., typ hipotezy – nie określono (domyślnie superiority).</p> <p>Dla analizy post-hoc: ✓ mediana okresu obserwacji: 35,8 miesiąca; 52 tyg. podwójnie-zaślepionej fazy badania + przedłużona obserwacja przeprowadzona bez zaślepienia (max 156 tyg. otrzymywania badanego leku); ✓ analiza - ITT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenalidomid 10 mg, przez 21 dni w 28-dniowym cyklu</li> <li>• Lenalidomid 5 mg przez 28 dni w 28-dniowym cyklu</li> <li>• PLC</li> </ul> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali BSC. Użycie G-CSF oraz CM-GCF było dozwolone w przypadku leczenia neutropenii.</p> <p>Leczenie kontynuowano u pacjentów z co najmniej małą odpowiedzią erytroidalną do 52 tygodnia fazy podwójnie zaślepionej lub nawrotu, progresji, czy nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci, którzy zakończyli leczenie w fazie podwójnie zaślepionej bez progresji lub nawrotu choroby, byli odślepiani i przechodzili do fazy <i>open-label</i> (maksymalnie do 156 tygodni) otrzymując aktualnie przyjmowaną dawkę.</p> <p>Pacjenci, którzy nie osiągnęli co najmniej małej odpowiedzi erytroidalnej przerywali leczenie w fazie podwójnie zaślepionej i byli włączani do fazy otwartej lub byli wyłączani z badania. Pacjenci bez małej odpowiedzi erytroidalnej lub nawrotu erytroidalnego z grupy PLC mogli przejść do LEN 5 mg, z grupy LEN 5 mg do LEN 10 mg, a z grupy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• ryzyko niskie lub pośrednie-1 wg IPSS;</li> <li>• delecja 5q oraz patologia szpiku kostnego potwierdzone przez centrum hematologiczne oraz cytogenetyczne po randomizacji;</li> <li>• anemia zależna od przetoczeń (brak 8 kolejnych tygodni bez transfuzji w ciągu 16 tygodni przed randomizacją);</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• proliferacyjna (liczba białych krwinek: <math>\geq 12\ 000/\mu\text{l}</math>) przewlekła białaczka mielomonocytoza;</li> <li>• neuropatia stopnia <math>\geq 2</math>;</li> <li>• wcześniejsze stosowanie LEN, stosowanie rekombinowanej erytropoetyny, chemioterapii lub innego badanego leku w ciągu ostatnich 28 dni przed rozpoczęciem randomizacji, lub długodziałających czynników stymulujących erytropoezę w ciągu ostatnich 8 tygodni przed rozpoczęciem randomizacji;</li> <li>• nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (całkowita liczba neutrofilów <math>&lt; 500/\mu\text{l}</math>, liczba płytek krwi <math>&lt; 25\ 000/\mu\text{l}</math>, stężenie kreatyniny w surowicy <math>&gt; 2,0</math> mg/dl, aminotransferazy w surowicy <math>&gt; 3,0 \times</math> górna granica; stężenie bilirubiny w surowicy <math>&gt; 1,5</math> mg/dl).</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> łącznie 135/205 (65,9%) pacjentów z badania MDS-004 posiadało izolowaną delecję 5q, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LEN 10 mg, n= 47/69 (68%);</li> <li>• LEN 5 mg, n= 43/ 69 (62%);</li> <li>• PLC, n= 45/67 (67%).</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Niezależność od przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek - RBC-TI (ang. <i>red blood cell transfusion independence</i>) przez <math>\geq 26</math> kolejnych tygodni.</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>);</li> <li>• Progresja do ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. <i>acute myeloid leukemia</i>);</li> <li>• Zmiana stężenia hemoglobiny;</li> <li>• Odpowiedź cytogenetyczna</li> <li>• Czas do rozpoczęcia oraz czas trwania RBC-TI;</li> <li>• Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, w tym 3-4. stopnia.</li> </ul>

		LEN 10 mg byli wycyfywani z badania. Po 16 tyg. do ww. grup leczenia LEN przeszło odpowiednio: 84% (38/45) i 58% (25/43) pacjentów z izolowaną del(5q)**.	
--	--	---	--

\*\* wg Fenaux 2011: 1) redukcja dawki LEN 5 mg (w przypadku nieakceptowalnej toksyczności): I – 5 mg/dz co drugi dzień; II – 5 mg 2 razy w tyg., III – 5 mg raz w tygodniu oraz redukcja dawki LEN 10 mg: I – 5 mg/dz codziennie; II – 5 mg co drugi dzień; III – 5 mg 2 razy w tyg. Pacjentów nie tolerujących dawki III należy wyłączyć z badania; 2) odsetek pacjentów przerywających badanie: LEN 10 - 32%, LEN 5 - 39%, PLC - 16% pacjentów.

**Tabela 13. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg aneks 13.8, 13.9 AW oraz publikacja Giagounidis 2014].**

Punkt końcowy	Badanie	
	Giagounidis 2014	
<b>Niezależność od przetoczeń</b> ≥26 kolejnych tygodni	Liczba dni pomiędzy ostatnim przetoczeniem przed rozpoczęciem okresu uniezależnienia się od niego (TI) lub pierwszej dawki lenalidomidu (którakolwiek wystąpiła później) a pierwszym przetoczeniem po okresie TI. W badaniu tym odpowiedź musi utrzymywać się przez ≥26 kolejnych tygodni*. Znaczna odpowiedź wg IWG 2000: niezależność od przetoczeń u chorych zależnych od przetoczeń przed zastosowaniem leczenia, u chorych ze stężeniem hemoglobiny przed zastosowaniem leczenia <11 g/dl, zwiększenie stężenia hemoglobiny >2 g/dl.	
<b>Czas trwania niezależności od przetoczeń</b>	Liczba dni pomiędzy ostatnią transfuzją przed rozpoczęciem okresu niezależności od przetoczeń (lub pierwszą dawką leku) a pierwszą transfuzją po okresie niezależności od przetoczeń (lub do daty otrzymania ostatniej transfuzji w przypadku osób z utrzymującą się niezależnością od przetoczeń).	
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	
<b>Progresja do AML</b>	Czas od randomizacji do diagnozy progresji do AML definiowanej według kryteriów French-American-British	
<b>Zgon</b>	Zgon jakiegokolwiek przyczyny	
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	wg NCI-CTC 3.0	
<b>Odpowiedź cytogenetyczna wg IWG 2000<sup>6</sup></b>	<b>Całkowita odpowiedź cytogenetyczna</b>	Brak wykrywalnych nieprawidłowości cytogenetycznych, jeżeli nieprawidłowości były wcześniej obecne (delecja 5q)
	<b>Częściowa odpowiedź cytogenetyczna</b>	Redukcja o co najmniej 50% nieprawidłowości chromosomowych (delecja 5q)
	<b>Progresja cytogenetyczna</b>	Rozwój nowych, niezależnych klonów lub dodatkowych aberracji razem z del5q31

\* natomiast dla badań o niższej wiarygodności 1 rz. punkt końcowy był oceniany wg zmodyfikowanych kryteriów IWG 2006, które mówią, iż odpowiedź musi utrzymywać się przez ≥8 kolejnych tygodni (niezależność od przetoczeń przez ≥8 kolejnych tygodni, podczas których nie wykonano ani jednej transfuzji i odnotowano wzrost poziomu Hb o ≥ 1g/dl); u chorych ze stężeniem hemoglobiny przed zastosowaniem leczenia <11 g/dl wzrost stężenia hemoglobiny o ≥1,5 g/gl.

<sup>6</sup> Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, Löwenberg B, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Wjermans PW, Gore S, Greenberg PL; World Health Organization(WHO) international working group. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. Blood. 2000 Dec 1;96(12):3671-4.

Tabela 14. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg aneks 13.10 AW].

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<p><b>FACT-An</b> (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia</i>)</p>	<p>Kwestionariusz składa się z<sup>7</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 podskal kwestionariusza FACT-General (FACT-G): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ PWB - stan fizyczny w ocenie chorego (<i>Physical Well-Being</i>);</li> <li>✓ SWB - funkcje socjalne/rodzinne w ocenie chorego (<i>Social/Family Well-being</i>);</li> <li>✓ EWB - ocena funkcji emocjonalnych (<i>Emotion Well-being</i>);</li> <li>✓ FWB - ocena funkcjonowania chorego (<i>Functional Well-Being</i>).</li> </ul> </li> <li>• podskal oceniającej dodatkowe objawy: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Anamia subscale</i> (An);</li> <li>✓ <i>Fatigue subscale</i> (F).</li> </ul> </li> </ul> <p>Wyniki podskal mogą być zsumowane jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ FACT-An TOI (<i>Trial Outcome Index</i>) – suma wyników podskal PWB, FWB i An;</li> <li>✓ FACT-F TOI (<i>Trial Outcome Index</i>) - suma wyników podskal PWB, FWB i F.</li> </ul> <p>Minimalna istotna różnica wynosi 7 pkt dla wyniku kwestionariusza FACT-An, 6 pkt dla FACT-An TOI oraz 5 pkt dla FACT-F TOI.</p>	<p>Kwestionariusz ten jest wielowymiarowym narzędziem, które zawiera w sobie ogólną ocenę leczenia nowotworów (FACT-G) oraz 20 dodatkowych pytań zależnych od wpływu osłabienia oraz symptomów zależnych od anemii na QoL pacjenta z nowotworem.</p> <p>Jest użyteczną skalą, ponieważ oprócz rozpowszechnionych problemów klinicznych dodatkowo skupia te z niedokrwistością i zmęczeniem.</p>

### 3.4.1.1. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jedynym odnanym badaniem klinicznym porównującym LEN z PLC u pacjentów z MDS z delecją 5q (MDS-004) było dobrej jakości (4/5 pkt w skali Jadad). Braki jakościowe wykazano jedynie przy szczegółowym opisie metody zaślepienia. Pacjenci podlegali stratyfikacji względem uzyskanego wyniku IPSS dot. kariotypu (0 vs. >0; izolowana delecja 5q vs. delecja 5q plus  $\geq 1$  dodatkowa nieprawidłowość cytogenetyczna). W badaniu tym nie podano hipotezy badawczej (domyślnie *superiority*). Jego konstrukcja umożliwiała przejście pacjentów z placebo oraz z dawki LEN 5 na odpowiednio: 5 mg oraz 10 mg, jeśli nie odpowiadali oni na leczenie (nie mieli małej odpowiedzi erytroidalnej lub nawrotu erytroidalnego) po 16 tyg., co stanowi ograniczenie badania i może wpływać na ocenę skuteczności lenalidomidu (na niekorzyść). Zastosowano schemat analizy mITT (pacjenci z centralnie potwierdzonym MDS o niskim/pośrednim-1 ryzyku z delecją 5q31 i udokumentowaną zależnością od przetoczeń, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku). Charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych ramionach pod względem demograficznym i klinicznym była zbliżona. Opis chorych, którzy nie ukończyli badania uznano za wystarczający, jednak dotyczył on populacji ogólnej (nie podano oddzielnie wyników dla populacji z del(5q)).

Wyniki dla subpopulacji z del(5q) pochodzą z analizy retrospektywnej *post hoc* tego badania (Giagounidis 2014), co stanowi ich ograniczenie. Należy mieć na uwadze, że nie wszyscy pacjenci uwzględnieni w tej analizie spełniają kryteria włączenia określone w projekcie programu lekowego, ponieważ ze 135 pacjentów (ok 66% randomizowanych pacjentów) z del(5q): 79% chorych miało niskie lub pośrednie-1 ryzyko wg IPSS, natomiast pozostali mieli pośrednie-2 (3%) lub nieokreślone ryzyko (ok. 18%). Nie jest też jasne, czy włączani do badania pacjenci mieli podawany lenalidomid, w sytuacji gdy inne sposoby leczenia były niewystarczające lub niewłaściwe (jak określono w kryteriach włączenia do projektu programu lekowego), w badaniu podano jedynie informację, że nie włączano do niego chorych, którzy otrzymywali rekombinowaną erytropoetynę, chemioterapię lub leczenie jakimkolwiek badanym lekiem w ciągu ostatnich 28 dni lub długodziałających środków stymulujących erytropoetynę w ciągu ostatnich 8 tygodni.

Dodatkowo do analizy wnioskodawcy włączono także 4 badania o niższej jakości, przedstawiające wyniki dla populacji z del(5q). Metodyka ich opisana została bardzo pobieżnie, stąd wnioskodawca

<sup>7</sup> Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol.* 1997;34(3 suppl 2): 13-19.

ocenił jakość wg skali AOTM i skomentował ich jakość bardzo ogólnie (patrz tab. poniżej). Podobnie dla tych badań nie wszyscy pacjenci mieli niskie/pośrednie-1 ryzyko wg IPSS (wyjątek badanie Le Bras 2011). Odsetek pacjentów, dla których w ogóle nie określono ryzyka wyniósł: 5,8% (Mallo 2013), 13,5% (MDS-003) i 24,8% (Kuendgen 2013), natomiast ryzyko pośrednie-2 lub wyższe miało 2% (Mallo 2013) i 5,4% (MDS-003) pacjentów.

Ponadto w badaniu Kuendgen 2013 zidentyfikowano rozbieżności dot. definicji odsetka pacjentów z izolowaną delecją 5q, wg kryteriów WHO wyniósł on jedynie 54% (wyniki skuteczności podano dla tej grupy pacjentów) vs. 78% chorych wg kryteriów cytogenetycznych.

Definicje pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była niezależność od przetoczeń, różniły się znacząco między badaniami. Dla badania głównego czas niezależności od przetoczeń winien wynosić co najmniej 26 tyg. zgodnie z kryteriami IWG 2000, a w badaniach niższej jakości co najmniej 8 tygodni wg kryteriów IWG 2006 (patrz tabela 13), dlatego nie da się bezpośrednio porównać ze sobą tych wyników.

Należy podkreślić, że dawkowanie leków w porównywanych badaniach było niezgodne z zaleceniami w ChPL Revlimid, a tym samym w projekcie programu lekowego, odnośnie redukcji dawki z 5 mg do 2,5 mg w przypadku głównie niedopuszczalnej toksyczności.

Tabela 15 Ocena jakości badań włączonych do opracowania.

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	Liczba pacjentów z izolowaną delecją 5q	Interwencja	Jakość badania
<b>MDS-004</b> Sponsor: Calgene	analiza post hoc, międzynarodowego, wieloośrodkowego, podwójnie zaślepiętego badania RCT, III fazy	mediana: 35,8 miesiąca; 52 tyg. zaślepiętej fazy badania + przedłużona obserwacja bez zaślepienia	135/205 (65,9%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LEN 10 mg, przez 21 dni co 4 tyg. ;</li> <li>• LEN 5 mg przez 28 dni co 4 tyg.;</li> <li>• PLC</li> </ul>	4/5 pkt wg skali Jadad (brak opisu metody zaślepienia); IIA wg AOTM
<b>MDS-003</b> Sponsor: Calgene	międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie otwarte, II fazy	mediana: 104 tyg. (mediana przedłużonej obserwacji: 3,2 roku)	110 / 148 (74,3%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LEN 10 mg/d przez 21 dni co 4 tyg.;</li> <li>• LEN 10 mg/dz. przez 28 dni</li> </ul>	IVA wg AOTM
<b>Kuendgen 2013</b> Sponsor: Calgene	retrospektywne badanie obserwacyjne (wyniki z badania: MDS-004 i MDS-003) z grupą kontrolną (wieloośrodkowy rejestr)	mediana: 4,3 r. w grupie LEN i 4,6 roku u chorych nieleczonych	160/295 (54%) chorych w grupie LEN oraz 85/125 (68%) w grupie nieleczonych <sup>^</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LEN (dawka jak w badaniach MDS-003 i MDS-004;</li> <li>• brak leczenia</li> </ul>	III D wg AOTM
<b>Mallo 2013</b> Sponsor: Calgene	międzynarodowe, wieloośrodkowe, badanie retrospektywne/prospektywne	do 20 mies. (pod kątem progresji do AML)	38/52 (73,1%)	Lenalidomid (brak informacji o dawce)	IVA wg AOTM
<b>Le Bras 2011</b> Sponsor: bd	narodowy (Francja), wieloośrodkowy program <i>compassionate</i> *	mediana: 80 tyg.	75 / 95 (78,9%)	LEN 10 mg/dz przez 21 dni co 4 tyg.	IVA wg AOTM

IIID – poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną; IVA – badanie opisowe – seria przypadków (badanie pretest/posttest – ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim); IIA - badanie eksperymentalne z randomizacją; \* <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/3/10-085712/en/> (dn. 10.03.2015); <sup>^</sup> wg kryteriów WHO, definicja izolowanej delecji 5q - pacjenci z izolowaną delecją oraz posiadający <5% balastów w szpiku kostnym; natomiast odpowiedź cytogenetyczna u 328 /420 (78,1%), w tym 224/295 chorych (75,9%) leczonych LEN i 104/125 chorych (83,2%) nieleczonych.

#### Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- ✓ „W badaniu randomizowanym MDS-004 do analizy skuteczności w populacji całkowitej, pod kątem oceny niezależności od przetoczeń i odpowiedzi cytogenetycznej, włączono chorych z centralnie potwierdzonym MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku z delecją 5q31 i udokumentowaną zależnością od przetoczeń, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Dodatkowo przedstawiono jednak wyniki w populacji ITT (wszyscy chorzy randomizowani).

---

Ograniczeniem badania MDS-004 stanowi także brak wartości liczbowych zmiany stężenia hemoglobiny we krwi w poszczególnych grupach”.

- ✓ „W badaniu MDS-004 ocena przeżycia całkowitego oraz progresji do ostrej białaczki szpikowej może być obarczona błędem (na niekorzyść lenalidomidu) ze względu na możliwość zmiany leczenia po 16 tygodniach (crossover) z placebo na lenalidomid 5 mg oraz z lenalidomidu 5 mg na lenalidomid 10 mg. W subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q po 16 tygodniach odpowiednio 84% i 58% chorych z grup placebo i lenalidomidu 5 mg zmieniło leczenie odpowiednio na lenalidomid 5 mg i lenalidomid 10 mg”.
- ✓ W badaniu Kuendgen 2013 chorych z izolowaną delecją 5q definiowano wg kryteriów WHO jako chorych z izolowaną delecją 5q ponadto z <5% blastów w szpiku, odsetek pacjentów był niższy w porównaniu do kryteriów cytogenetycznych i wyniósł: 54% w grupie LEN; 68% w grupie kontrolnej.
- ✓ „Ograniczeniem badań MDS-003, Le Bras 2011 i Mallo 2013 jest brak grupy kontrolnej oraz niewielka liczebność populacji chorych z izolowaną delecją 5q (odpowiednio: 110, 75 i 38 chorych). Niewielka liczebność populacji w badaniach Le Bras 2011 i Mallo 2013 może być przyczyną nie osiągnięcia istotnej statystycznie różnicy w wynikach dla chorych z izolowaną delecją 5q i z delecją 5q z innymi nieprawidłowościami. W badaniach tych nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q”.

#### 3.4.1.2. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Podczas kontrolnego przeszukiwania baz danych przez analityka Agencji nie odnaleziono innych badań od tych wskazanych przez wnioskodawcę, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Nie odnaleziono również dowodów naukowych, w których stosowano LEN w dawce 2,5 mg we wnioskowanym wskazaniu.

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu i placebo (w obu ramionach BSC) w populacji pacjentów z izolowaną delecją 5q, jednakże ze względu na charakter dostępnych badań klinicznych, przedstawione wyniki dotyczyły także szerszej populacji (pacjentów z delecją 5q).

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników, którą przedstawiono w formie tabelarycznej i opisowej. Pomimo obecności grupy kontrolnej w badaniu Kuendgen 2013 przeprowadzenie ilościowej syntezy wyników (z wynikami z badania MDS-004) względem wybranego komparatora nie było możliwe, ponieważ ocena częstości występowania punktów końcowych w populacji chorych z izolowaną delecją 5q przedstawiona była niezależnie od stosowanej dawki lenalidomidu.

Według opinii Agencji nie stwierdzono błędów w ekstrakcji danych z badania, poprawność obliczeń sprawdzono z wykorzystaniem programu RevMan5.

#### Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- ✓ „Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w populacji chorych z izolowaną delecją 5q oceniano na podstawie analizy post hoc badania MDS-004 (publikacja Giagounidis 2014), do której włączono 135 (65,9%) chorych randomizowanych w badaniu MDS-004. Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, do analizy włączono także dowody naukowe niższej wiarygodności (1 badanie z grupą kontrolną i 3 badania niższej jakości) oceniające stosowanie lenalidomidu w populacji chorych z delecją 5q (przedstawiające wyniki w populacji chorych z izolowaną delecją 5q)”.
- ✓ „Ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych oceniających stosowanie lenalidomidu specyficznie w populacji chorych z izolowaną delecją 5q. Analiza subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q z badania MDS-004 jest analizą post hoc, co stanowi ograniczenie i powoduje, że wyniki należy interpretować ostrożnie. Jakość tych dowodów naukowych należy uznać za niską. Charakterystyka wyjściowa chorych w ramach analizy post hoc była jednak zbliżona we wszystkich porównywanych grupach.”
- ✓ Pomimo obecności grupy kontrolnej w badaniu Kuendgen 2013 badania nie przeprowadzono metaanalizy z badaniem MDS-004 dla żadnego punktu końcowego w analizie wnioskodawcy (brak możliwości), ponieważ ocena częstości występowania punktów końcowych w populacji chorych z izolowaną delecją 5q była niezależna od stosowanej dawki lenalidomidu.

- ✓ „Jakość życia nie została przedstawiona specyficznym w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q, co stanowi ograniczenie analizy.”

### 3.4.2. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki *stricte* dla populacji pacjentów z MDS z izolowaną delecją 5q, tym samym nie uwzględniono wyników z AKL wnioskodawcy dotyczących pacjentów z delecją 5q (wyjątek wyniki dla jakości życia). Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

#### Randomizowane badanie kliniczne (analiza post-hoc)

Tabela 16. Analiza skuteczności LEN vs PLC w populacji z MDS z izolowaną delecją 5q – badanie Giagounidis 2014, analiza ITT [wg tab. 34, 35, 36 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Dawka LEN [mg]	n/N (%)		RR (95% CI)	p	RD [95%CI]	p	NNT (95% CI)
		LEN	PLC					
Niezależność od przetoczeń $\geq 26$ tyg.	10	27/47 (57,4)	1/45 (2,2)	<b>25,85 [3,66; 182,36]</b>	<b>0,001</b>	<b>0,55 [0,40; 0,70]</b>	<b>&lt; 0,00001</b>	<b>2 [2; 3]</b>
	5	16/43 (37,2)		<b>16,74 [2,32; 120,86]</b>	<b>0,005</b>	<b>0,35 [0,20; 0,50]</b>	<b>&lt; 0,00001</b>	<b>3 [2; 6]</b>
Odpowiedź cytogenetyczna łącznie	10	21/37 (56,8)	0/26 (0)	<b>30,55 [1,93; 482,78]</b>	<b>0,02</b>	<b>0,57 [0,40; 0,73]</b>	<b>&lt; 0,00001</b>	<b>2 [2; 3]</b>
	5	6/26 (23,1)		13,00 [0,77; 219,53]	0,08*	<b>0,23 [0,06; 0,40]</b>	<b>0,007</b>	<b>5 [3; 17]</b>
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna	10	13/37 (35,1)	0/26 (0)	<b>19,18 [1,19; 308,99]</b>	<b>0,04</b>	<b>0,35 [0,19; 0,51]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>3 [2; 6]</b>
	5	3/26 (11,5)		7,00 [0,38; 129,11]	0,19	0,12 [-0,02; 0,25]	0,10	nd
Częściowa odpowiedź cytogenetyczna	10	8/37 (21,6)	0/26 (0)	12,08 [0,73; 200,47]	0,08	<b>0,22 [0,07; 0,36]</b>	<b>0,003</b>	<b>5 [3; 14]</b>
	5	3/26 (11,5)		7,00 [0,38; 129,11]	0,19	0,12 [-0,02; 0,25]	0,10	nd

nd - nie dotyczy (ang. *not applicable*); \*w publikacji źródłowej podano p= 0,0299.

W populacji chorych z izolowaną delecją 5q niezależność od przetoczeń trwająca  $\geq 26$  tygodni występowała istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 10 mg vs. placebo (RR= 25,85 [95%CI: 3,66; 182,36], p=0,001; RD= 0,55 [95%CI: 0,40; 0,70], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub>= 2 [95%CI: 2; 3]) oraz istotnie statystycznie częściej w grupie lenalidomidu 5 mg vs. placebo (RR= 16,74 [95%CI: 2,32; 120,86], p= 0,005; RD= 0,35 [95%CI: 0,20; 0,50], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub>= 3 [95%CI: 2; 6]).

Pacjentom, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń mierzono odpowiedź cytogenetyczną całkowitą, częściową oraz łącznie (całkowita lub częściowa). Odpowiedź cytogenetyczna łącznie występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych lenalidomidem 10 mg vs. placebo (RR= 30,55 [95%CI: 1,93; 482,78], p= 0,02; RD= 0,57 [95%CI: 0,40; 0,73], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub>= 2 [95%CI: 2; 3]). W grupie chorych leczonych lenalidomidem 5 mg vs. placebo wykazano istotnie statystycznie wyższą różnicę ryzyk (RD= 0,23 [95%CI: 0,06; 0,40], p= 0,007; NNT<sub>52 tyg.</sub>= 5 [95%CI: 3; 17]) oraz nieistotnie statystycznie prawdopodobieństwo występowania odpowiedzi cytogenetycznej łącznie (RR= 13,00 [95%CI: 0,77; 219,53], p=0,08).

W rozbiu na poszczególne składowe odpowiedzi cytogenetycznej, jedynie wyniki dla dawki 10 mg osiągnęły istotność statystyczną. W grupie lenalidomidu 10 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (RR= 19,18 [95%CI: 1,19; 308,99], p= 0,04; RD= 0,35 [95%CI: 0,19; 0,51], p<0,0001; NNT<sub>52 tyg.</sub>= 3 [95%CI: 2; 6]). Wyniki dla lenalidomidu 10 mg odnośnie częściowej odpowiedzi cytogenetycznej były rozbieżne: wykazano istotnie statystycznie wyższą różnicę ryzyk (RD= 0,22 [95%CI: 0,07; 0,36], p= 0,003; NNT<sub>52 tyg.</sub>= 5 [95%CI: 3; 14]), a dla prawdopodobieństwa względnego nie osiągnięto istotności (RR= 12,08 [95%CI: 0,73; 200,47], p= 0,08). Natomiast wyniki dla lenalidomidu w dawce 5 mg nie osiągnęły istotności statystycznej dla całkowitej jak i częściowej odpowiedzi cytogenetycznej (odpowiednio: RR= 7,00 [95%CI: 0,38; 129,11], p= 0,19; RD= 0,12 [95%CI: -0,02; 0,25], p= 0,10 oraz RR= 7,00 [95%CI: 0,38; 129,11], p= 0,19; RD= 0,12 [95%CI: -0,02; 0,25], p=0,10).

Tabela 17 Analiza skuteczności LEN vs PLC w populacji z izolowaną delecją 5q – badanie Giagounidis 2014, analiza ITT.

Punkt końcowy	LEN 10	LEN 5	PLC
Mediana czasu do wystąpienia RBC-TI $\geq 26$ tyg. [tydzień] (zakres)	4,3 (0,3 - 14,7)	4,2 (0,3 - 12,3)	0,3 (0,3 – 0,3)*
Mediana czasu trwania RBC-TI $\geq 26$ tyg. [rok] (zakres)	NR (1,6 - NR)	NR (0,8 - NR)	NR (NR - NR)
Mediana OS [rok] (zakres)	4,0 (2,5; NR)	3,5 (1,7; 4,8)	2,9 (2,2; 4,2)
2-letnie ryzyko AML [%] (95% CI)	12,6 (5,4; 27,7)	17,4 (8,7; 33,3)	16,7 (8,3; 32,0)
4-letnie ryzyko AML [%] (95% CI)	30,6 (18,1; 48,8)	35,4 (21,4; 54,6)	43,3 (27,6; 63,1)

NR – nie osiągnięto; \* wyniki dla jednego pacjenta, który jako jedyny osiągnął I rz. punkt końcowy w grupie placebo (tab. 15)

Spośród tych chorych, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń trwającą  $\geq 26$  tygodni mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 4,3 tygodnia (zakres: 0,3 - 14,7) w grupie lenalidomidu 10 mg oraz 4,2 tygodnia (zakres: 0,3 - 12,3) w grupie lenalidomidu 5 mg vs. 0,3 (0,3 – 0,3) w grupie placebo. Mediany czasu trwania niezależności od przetoczeń  $\geq 26$  tygodni nie zostały osiągnięte w badaniu, ale dolna granica 95%CI wyniosła 1,6 roku i 0,8 roku ( $p = 0,8783$  – test log-rank), odpowiednio w grupie lenalidomidu 10 mg i 5 mg.

Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 4,0 lata [95%CI: 2,5; NR] odpowiednio w grupie lenalidomidu 10 mg, 3,5 roku [95%CI: 1,7; 4,8] w grupie lenalidomidu 5 mg oraz 2,9 roku [95%CI: 2,2; 4,2] w grupie placebo.

Ryzyko wystąpienia progresji do AML w ciągu 2 lat wynosiło 12,6% [95%CI: 5,4; 27,7] w grupie lenalidomidu 10 mg, 17,4% [95%CI: 8,7; 33,3] w grupie lenalidomidu 5 mg i 16,7% [95%CI: 8,3; 32,0] w grupie placebo, natomiast ryzyko wystąpienia progresji do AML w ciągu 4 lat – odpowiednio: 30,6% [95%CI: 18,1; 48,8], 35,4% [21,4; 54,6] oraz 43,3% [95%CI: 27,6; 63,1]. Natomiast mediana czasu do progresji do ostrej białaczki szpikowej nie została osiągnięta w grupach lenalidomidu.

Mediana maksymalnego wzrostu stężenia hemoglobiny w podgrupie chorych z niezależnością od przetoczeń trwającą  $\geq 26$  tygodni wyniosła 6,5 g/dl (zakres: 2,0-8,7) w grupie lenalidomidu 10 mg i 5,4 g/dl (zakres: 1,6-8,5) w grupie lenalidomidu 5 mg (brak danych w grupie placebo).

Jakość życia to jedyny różniący punkt końcowy między badaniem głównym MDS-004, a retrospektywną analizą subpopulacji pacjentów z izolowaną delecją 5q, dlatego w drodze wyjątku w niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla szerszej populacji niż wnioskowana (populacja HRQL ITT: LEN 10 – 58 chorych; LEN 5 – 54 chorych; w grupie PLC – 55 chorych, według Revicki 2013) odnośnie tego punktu końcowego.

U pacjentów z delecją 5q po 12 tyg. istotną statystycznie różnicę ( $p < 0,05$ ) w poprawę jakości życia wykazano dla:

- ✓ lenalidomidu 10 mg oraz 5 mg w porównaniu do placebo w zakresie ogólnego wyniku kwestionariusza FACT-An (opis kwestionariusza – 3.3.1) (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*) oraz wyników 2 jego głównych podskal (składowe tego kwestionariusza): An (ang. *Anemia subscale*) i F (ang. *Fatigue subscale*), oceniających dodatkowo wpływ anemii oraz osłabienia na jakość życia pacjenta z nowotworem;
- ✓ lenalidomidu 5 mg w porównaniu do placebo w zakresie poprawy wyniku: FACT-An TOI (ang. *Trial Outcome Index* - suma wyników 3 podskal: PWB, FWB i An) oraz FACT-F TOI (ang. *Trial Outcome Index* - suma wyników także 3 podskal: PWB, FWB i F), które alternatywnie opisują wyniki dla kwestionariusza, natomiast dla dawki 10 mg wyniki nie wykazały istotności statystycznej.

Jednak wyniki dla ogólnej oceny leczenia nowotworów (FACT-G), który jest także jedną ze składowych kwestionariusza FACT-An, łącznie oraz dla poszczególnych jego podskal oddzielnie (odpowiednio: PWB - stan fizyczny w ocenie chorego; SWB - funkcje społeczne/rodzinne w ocenie chorego; EWB - ocena funkcji emocjonalnych; FWB - ocena funkcjonowania chorego) nie wykazały różnic istotnych statystycznie dla obu dawek lenalidomidu w porównaniu do placebo.

Ogólne różnice w wynikach kwestionariusza między baseline a 12 tyg. leczenia lenalidomidem nie osiągnęły istotności klinicznej. Pomimo to autorzy publikacji raportują, że odsetek chorych, którzy uzyskali minimalną istotną klinicznie zmianę wyniku kwestionariusza FACT-An po 12 tygodniach był większy w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (47,9% vs. 26,0%) oraz większy w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo (43,2% vs. 26,0%), jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej ( $p=0,06$  - dane z publikacji, nie podano liczebności populacji chorych, w której oceniano dany punkt końcowy. Ponadto w grupach LEN 10 i LEN 5 mg, wśród chorych, którzy osiągnęli niezależność od przetoczeń  $\geq 26$  tygodni, obserwowano również istotną klinicznie różnicę dot. jakości życia (zmiana wyników kwestionariusza FACT-An o co najmniej 7 punktów) po 12, 24, 36 i 48 tygodniach.

### **Badania o niższej wiarygodności**

#### Badanie MDS-003

- ✓ Po medianie okresu obserwacji 3,8 roku wykazano, że mediana przeżycia całkowitego od rozpoznania zespołów mielodysplastycznych wynosiła 7,6 roku;
- ✓ Niezależność od przetoczeń trwającą  $\geq 8$  tygodni obserwowano u 79/110 (72%) chorych;
- ✓ Wśród chorych, u których możliwa była ocena odpowiedzi cytogenetycznej (N= 64) obserwowano ją (całkowitą i częściową) u 49/64 chorych (77%), natomiast całkowitą remisję cytogenetyczną - u 29/64 chorych (45%).

Przedłużona obserwacja badania MDS-003 (publikacja List 2014) o medianie czasu obserwacji wynoszącym 3,2 roku dotycząca 47/54 (87%) chorych wykazała, że:

- ✓ niezależność od przetoczeń trwająca  $\geq 8$  tygodni wystąpiła u 40/47 (85%) chorych;
- ✓ mediana czasu trwania odpowiedzi I-rzędowego punktu końcowego wyniosła 2,3 roku, a mediana przeżycia całkowitego wyniosła 3,9 roku [95%CI: 3,1; 4,7];
- ✓ mediana czasu do progresji do ostrej białaczki szpikowej nie została osiągnięta.

#### Badanie Kuendgen 2013

- ✓ Częstość występowania progresji do AML w ciągu 2 i 5 lat wynosiły odpowiednio 6,6% i 18,1% u chorych leczonych lenalidomidem vs. 7,4% i 16,9% u chorych nieleczonych;
- ✓ Mediana czasu do progresji do AML nie została osiągnięta w obu grupach chorych leczonych i nie leczonych lenalidomidem;
- ✓ Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia progresji do AML na podstawie wykresów Kapłana-Meiera;
- ✓ Prawdopodobieństwo przeżycia w ciągu 2 i 5 lat wynosiły odpowiednio 93,5% i 60,2% w grupie LEN vs. 76,1% i 44,4% w grupie chorych nieleczonych;
- ✓ Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 6,1 roku [95%CI: 5,1; 6,8] w grupie LEN oraz 4,6 roku [95%CI: 3,2; 6,1] u chorych nieleczonych.

Według autorów badania stosowanie lenalidomidu nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia progresji do AML, ale z możliwą poprawą przeżycia całkowitego chorych zależnych od przetoczeń z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku.

#### Badanie Mallo 2013

Według autorów badania występowanie izolowanej delecji 5q nie było związane z częstszym występowaniem odpowiedzi na leczenie, niezależności od przetoczeń lub całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej. Podali oni również informację, że pacjenci z MDS z izolowaną delecją 5q częściej wykazywali zdolność do odpowiedzi odnośnie uzyskania poprawy hematologicznej (częściowej lub całkowitej remisji) w porównaniu do pacjentów, którzy posiadali dodatkowe nieprawidłowości cytogenetyczne obok delecji 5q.

#### Badanie Le Bras 2011

- ✓ Niezależność od przetoczeń trwająca  $\geq 8$  tygodni wystąpiła u 49/79 (65%) chorych;
- ✓ Wśród chorych, u których możliwa była ocena odpowiedzi cytogenetycznej (N=16), odpowiedź cytogenetyczną (całkowitą lub częściową) obserwowano u 10/16 chorych (63%; w tym odpowiedź całkowita u 3 chorych a odpowiedź częściowa u 7 chorych).



### 3.4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki *stricto* dla populacji pacjentów z MDS z izolowaną delecją 5q. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

#### Randomizowane badanie kliniczne (analiza post-hoc)

Tabela 18 Zdarzenia niepożądane w populacji chorych z izolowaną delecją 5q – badanie Giagounidis 2014, analiza ITT [wg tab. 37, 38, 39, 40, 41, 42 AKL wnioskodawcy].

ZD	Dawka LEN [mg]	n/N (%)		RR (95% CI)	p	RD [95%CI]	p	NNH (95% CI)
		LEN	PLC					
Krwotoczne (różnego stopnia)	10	12/47(25,5)	7/45 (15,6)	1,64 (0,71; 3,79)	0,25	0,10 (-0,06; 0,26)	0,23	nd
	5	9/43 (20,9)		1,35 (0,55; 3,29)	0,52	0,05 (-0,11; 0,21)	0,51	nd
Infekcje (różnego stopnia)	10	30/47 (63,8)	13/45 (28,9)	<b>2,21 (1,33; 3,67)</b>	<b>0,002</b>	<b>0,35 (0,16; 0,54)</b>	<b>0,0003</b>	<b>2 (1; 6)</b>
	5	25/43 (58,1)		<b>2,01 (1,19; 3,40)</b>	<b>0,009</b>	<b>0,29 (0,09; 0,49)</b>	<b>0,004</b>	<b>3 (2; 10)</b>
Przerwanie leczenia z powodu ZD	10	3/47 (6,4)	2/45 (4,4)	1,44 (0,25; 8,20)	0,68	0,02 (-0,07; 0,11)	0,68	nd
	5	7/43 (16,3)		3,66 (0,81; 16,66)	0,09	0,12 (-0,01; 0,24)	0,06	nd
3-4. stopnia łącznie	10	45/47 (95,7)	19/45 (42,2)	<b>2,27 (1,60; 3,21)</b>	<b>&lt;0,00001</b>	<b>0,54 (0,38; 0,69)</b>	<b>&lt;0,00001</b>	<b>1 (1; 2)</b>
	5	40/43 (93,0)		<b>2,20 (1,55; 3,13)</b>	<b>&lt;0,00001</b>	<b>0,51 (0,34; 0,67)</b>	<b>&lt;0,00001</b>	<b>1 (1; 2)</b>
Neutropenia 3-4. stopnia	10	35/47 (74,5)	7/45 (15,6)	<b>4,79 (2,37; 9,65)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,59 (0,43; 0,75)</b>	<b>&lt;0,00001</b>	<b>1 (1; 2)</b>
	5	33/43 (76,7)		<b>4,93 (2,45; 9,94)</b>	<b>&lt;0,00001</b>	<b>0,61 (0,45; 0,78)</b>	<b>&lt;0,00001</b>	<b>1 (1; 2)</b>
Trombocytopenia 3-4. stopnia	10	18/47 (38,3)	1/45 (2,2)	<b>17,23 (2,40; 123,80)</b>	<b>0,005</b>	<b>0,36 (0,22; 0,51)</b>	<b>&lt;0,00001</b>	<b>2 (1; 4)</b>
	5	16/43 (37,2)		<b>16,74 (2,32; 120,86)</b>	<b>0,005</b>	<b>0,35 (0,20; 0,50)</b>	<b>&lt;0,00001</b>	<b>2 (1; 5)</b>
Leukopenia 3-4. stopnia	10	5/47 (10,6)	0/45 (0)	10,54 (0,60; 185,31)	0,11	<b>0,11 (0,01; 0,20)</b>	<b>0,03</b>	<b>9 (4; 87)</b>
	5	5/43 (11,6)		11,50 (0,66; 201,90)	0,09	<b>0,12 (0,01; 0,22)</b>	<b>0,03</b>	<b>8 (4; 71)</b>
Anemia 3-4. stopnia	10	2/47 (4,3)	3/45 (6,7)	0,64 (0,11; 3,64)	0,61	-0,02 (-0,12; 0,07)	0,61	nd
	5	3/43 (7,0)		1,05 (0,22; 4,90)	0,95	0,003 (-0,10; 0,11)	0,95	nd
Zakrzepica żył głębokich 3-4. stopnia	10	3/47 (6,4)	1/45 (2,2)	2,87 (0,31; 26,60)	0,35	0,04 (-0,04; 0,12)	0,32	nd
	5	0/43 (0)		0,35 (0,01; 8,33)	0,52	-0,02 (-0,08; 0,04)	0,47	nd

W populacji chorych z MDS z izolowaną delecją 5q wykazano istotnie statystycznie większe częstości występowania:

- ✓ infekcji w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (RR= 2,21 [95%CI: 1,33; 3,67], p= 0,002; RD= 0,35 [95%CI: 0,16; 0,54], p= 0,0003; NNH<sub>52 tyg.</sub>=2 [95%CI: 1; 6]) oraz w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo (RR= 2,01 [95%CI: 1,19; 3,40], p= 0,009; RD= 0,29 [95%CI: 0,09; 0,49], p= 0,004; NNH<sub>52 tyg.</sub>= 3 [95%CI: 2; 10]);

- ✓ zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 łącznie w grupie lenalidomidu 10 mg niż w grupie placebo (RR= 2,27 [95%CI: 1,60; 3,21], p< 0,00001; RD= 0,54 [95%CI: 0,38; 0,69], p< 0,00001; NNH<sub>52 tyg.</sub>= 1 [95%CI: 1; 2]) oraz w grupie lenalidomidu 5 mg niż w grupie placebo (RR= 2,20 [95%CI: 1,55; 3,13], p< 0,0001; RD= 0,51 [95%CI: 0,34; 0,67], p< 0,00001; NNH<sub>52 tyg.</sub>= 1 [95%CI: 1; 2]).

Spośród zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4. (występujących u powyżej 5% chorych) w grupie lenalidomidu 10 mg oraz 5 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały:

- ✓ neutropenia (odpowiednio RR= 4,79 [95%CI: 2,37; 9,65], p< 0,0001; RD= 0,59 [95%CI: 0,43; 0,75], p< 0,00001; NNH<sub>52 tyg.</sub>= 1 [95%CI: 1; 2] oraz RR= 4,93 [95%CI: 2,45; 9,94], p< 0,00001; RD= 0,61 [95%CI: 0,45; 0,78], p< 0,00001; NNH<sub>52 tyg.</sub>= 1 [95%CI: 1; 2]);
- ✓ trombocytopenia (odpowiednio RR=17,23 [95%CI: 2,40; 123,80], p= 0,005; RD=0,36 [95%CI: 0,22; 0,51], p< 0,00001; NNH<sub>52 tyg.</sub>= 2 [95%CI: 1; 4] oraz RR= 16,74 [95%CI: 2,32; 120,86], p= 0,005; RD= 0,35 [95%CI: 0,20; 0,50], p< 0,00001; NNH<sub>52 tyg.</sub>= 2 [95%CI: 1; 5]).

Jednak dla leukopenii stopnia 3-4. stopnia wykazano istotną statystycznie wyższą różnicę ryzyk (RD= 0,11 [95%CI: 0,01; 0,20], p= 0,03; NNH<sub>52 tyg.</sub>= 9 [95%CI: 4; 87] oraz RD= 0,12 [95%CI: 0,01; 0,22], p= 0,03; NNH<sub>52 tyg.</sub>= 8 [95%CI: 4; 71]), natomiast dla ryzyka względnego brak różnic istotnych statystycznie (RR= 10,54 [95%CI: 0,60; 185,31], p= 0,11 oraz RR= 11,50 [95%CI: 0,66; 201,90], p= 0,09), odpowiednio dla LEN 10 mg oraz 5 mg.

Częstości występowania anemii i zakrzepicy żył głębokich nie różniły się istotnie statystycznie w grupach lenalidomidu 10 mg i placebo (odpowiednio: RR=0,64 [95%CI: 0,11; 3,64], p= 0,61; RD= - 0,02 [95%CI: -0,12; 0,07], p= 0,61; oraz RR=2,87 [95%CI: 0,31; 26,60], p= 0,35; RD=0,04 [95%CI: - 0,04; 0,12]) oraz w grupach lenalidomidu 5 mg i placebo (odpowiednio: RR= 1,05 [95%CI: 0,22; 4,90], p= 0,95; RD= 0,003 [95%CI: -0,10; 0,11], p= 0,95 oraz RR= 0,35 [95%CI: 0,01; 8,33], p= 0,52; RD= - 0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p= 0,47).

W ww. populacji chorych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- ✓ częstości występowania krwotocznych zdarzeń niepożądanych w grupach lenalidomidu 10 mg vs. placebo (RR= 1,64 [95%CI: 0,71; 3,79], p= 0,25; RD=0,10 [95%CI: -0,06; 0,26]) oraz w grupach lenalidomidu 5 mg i placebo (RR= 1,35 [95%CI: 0,55; 3,29], p= 0,52; RD=0,05 [95%CI: -0,11; 0,21], p= 0,51);
- ✓ częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach lenalidomidu 10 oraz 5 mg vs. placebo (odpowiednio: RR= 1,44 [95%CI: 0,25; 8,20], p= 0,68; RD= 0,02 [95%CI: -0,07; 0,11], p= 0,68 oraz RR= 3,66 [95%CI: 0,81; 16,66], p=0,09; RD=0,12 [95%CI: - 0,01; 0,24], p= 0,06).

Ponadto odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki lenalidomidu wyniósł 60% (28/47 pacjentów) oraz 58% (25/43 pacjentów) odpowiednio w grupie LEN 10 mg LEN 5mg.

### Badania o niższej wiarygodności

W badaniach o niższej jakości nie raportowano wyników dotyczących bezpieczeństwa.

### Informacje z ChPL – Revlimid

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (> 1/10) podczas stosowania lenalidomidu (MDS lub szpiczak mnogi) należą:

- ✓ zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne);
- ✓ trombocytopenia, neutropenie, niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne, leukopenie;
- ✓ hipokaliemia, obniżony apetyt;
- ✓ neuropatie obwodowe (z wyłączeniem neuropatii ruchowej), zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy;
- ✓ niewyraźne widzenie;
- ✓ epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej;
- ✓ duszność, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa;
- ✓ zaparcia, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty;
- ✓ wysypki, sucha skóra, świąd;
- ✓ kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną, ból stawów, ból mięśni;

- ✓ zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, mięśnioból, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, drżenia).

Natomiast do bardzo częstych ciężkich działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia) należały:

- ✓ epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- ✓ trombocytopenia, neutropenie, leukopenie.

#### 3.4.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy uwzględniono wszystkie komunikaty dostępne na dzień składania wniosku na stronach: EMA, URPL i FDA. Wnioskodawca nie pominął istotnych informacji dotyczących ostrzeżeń/komunikatów bezpieczeństwa, jakie ukazały się dla ocenianego leku na ww. stronach. Poniżej uwzględniono także informacje odnalezione przez analityka Agencji na niniejszych stronach do dnia 26.02.2015 r. tj. opublikowane po dacie złożenia wniosku.

#### **Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zostały opracowane na podstawie komunikatów odnalezionych na stronach URPL, EMA, FDA:**

Wprowadzono zmiany do ulotki pacjenta odnośnie istotnego występowania zwiększonego ryzyka zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej jak również zawału mięśnia sercowego oraz udarów mózgu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid z deksametazonem (FDA 2014).

Zaktualizowano ChPL Revlimid poprzez dodanie do działań niepożądanych rabdomiolizy, która może wystąpić szczególnie, gdy lenalidomid stosowany jest w skojarzeniu ze statynami, oceny dokonano na podstawie informacji z PSUR (EMA 2013).

Z powodu ryzyka działań teratogennych oraz mielosupresji, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, ryzyka progresji do AML u pacjentów z MDS, EMA zażądała podjęcia działań mających na celu minimalizację zagrożeń (program zapobiegania ciąży, działania związane z monitorowaniem ryzyka oraz rozpowszechnianie materiałów edukacyjnych wśród fachowego personelu oraz pacjentów). Poinformowano także, że po stosowaniu lenalidomidu mogą wystąpić: ciężka neuropatia obwodowa, zespół łitego guza, reakcje alergiczne/nadwrażliwość, zespół Stevens-Johnsona, toksyczna rozplywowa martwica naskórka, niewydolność wątroby czy drugi pierwotny nowotwór (URPL 2013, EMA 2013, FDA 2009) oraz ciężkie skórne działania niepożądane, w tym rumień wielopostaciowy (FDA 2009).

FDA wstrzymała badanie kliniczne dotyczące stosowania lenalidomidu w populacji chorych z przewlekłą białaczką limfocytową ze względów bezpieczeństwa. W badaniu tym zgon raportowano częściej w grupie chorych leczonych lenalidomidem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem. Lenalidomid nie jest zarejestrowany do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (FDA 2013).

U pacjentów leczonych jednocześnie lenalidomidem i deksametazonem odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostrej niewydolności wątroby, toksycznego zapalenia wątroby, cytolitycznego zapalenia wątroby, cholestatycznego zapalenia wątroby i mieszanego cytolityczno/cholestatycznego zapalenia wątroby. U pacjentów z niewydolnością nerek należy szczególnie starannie dobrać dawkę, aby uniknąć zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich niepożądanych objawów hematologicznych lub ciężkiego uszkodzenia wątroby. Należy monitorować czynność wątroby szczególnie u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zaburzają czynność wątroby, takimi jak paracetamol (URPL 2012).

FDA zaleca lekarzom, by rozważyć: zakończenie leczenia lenalidomidem u pacjentów po przebyciu 4. stopnia wysypki związanej z leczeniem talidomidem, przerwanie / zaprzestanie leczenia, jeśli u pacjenta wystąpiła wysypka 2. lub 3. stopnia. Ponadto zaleca przerwanie i nie kontynuowanie leczenia lenalidomidem, jeśli u pacjenta podejrzewane są: obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna w stopniu 4, złuszcząca lub pęcherzowa wysypka, czy zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna martwica naskórka (FDA 2009);

Po leczeniu produktem leczniczym Revlimid obserwowano zwiększone ryzyko występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (ang. *second primary malignancy*), zwłaszcza białaczki, zespołów mielodysplastycznych i chłoniaka Hodgkina (FDA 2012, URPL 2012b, FDA 2011, EMA 2011). W badaniach klinicznych w grupie przyjmującej lenalidomid w porównaniu do grupy kontrolnej raportowano większą częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego w populacjach ze wskazaniami niezarejestrowanymi (nowozdiagnozowany szpiczak mnogi: 7,9% vs 2,8%) niż zarejestrowanymi (oporny/nawrotowy szpiczak mnogi: 3,98/100 vs. 1,38 /100 pacjentolat) (FDA 2012).

W wyniku przeprowadzonej oceny EMA potwierdziła pozytywny stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Revlimid u pacjentów ze wskazaniami zgodnymi z ChPL. Natomiast nie zalecała stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach, z wyjątkiem badań klinicznych (EMA 2011). W Prescrire zalecono ostrożne stosowanie lenalidomidu poza wskazaniami rejestracyjnymi (Prescrire 2012). W celu objaśnienia ryzyka wystąpienia wtórnych pierwotnych nowotworów, dodano nowe ostrzeżenie w ChPL Revlimid (URPL 2012b, EMA 2011).

### 3.5. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu (+ BSC) i placebo (+ BSC) w leczeniu chorych zależnych od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z izolowaną delecją 5q, u których inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa *stricto* dla populacji pacjentów z MDS z izolowaną delecją 5q pochodziły z analizy *post-hoc* randomizowanego badania klinicznego MDS-004 (Giagounidis 2014), co stanowi ograniczenie analizy, oraz z 4 badań o niższej wiarygodności (Kuendgen 2013, MDS-003, Mallo 2013, Le Bras 2011). Jakość badania MDS-004 oceniono na 4/5 pkt w skali Jadad, z powodu braku szczegółowego opisu metody zaślepienia. Ponadto konstrukcja badania umożliwiła przejście pacjentów z placebo oraz z dawki LEN 5 na odpowiednio: 5 mg oraz 10 mg (*cross-over*), jeśli nie odpowiadali oni na leczenie po 16 tyg, co stanowi ograniczenie w ocenie skuteczności lenalidomidu. Należy mieć na uwadze, że nie wszyscy pacjenci uwzględnieni w tej analizie spełniają kryteria włączenia określone w projekcie programu lekowego, odnośnie niskiego /pośredniego-1 ryzyka wg IPSS (79% chorych), nie jest też jasne, czy włączani do badania pacjenci mieli podawany lenalidomid, w sytuacji gdy inne sposoby leczenia były niewystarczające lub niewłaściwe oraz dawkowanie leków w porównywanych badaniach było niezgodne z zaleceniami w ChPL Revlimid oraz PL, odnośnie redukcji dawki z 5 mg do 2,5 mg.

#### Skuteczność kliniczna

Na podstawie analizy retrospektywnej (Giagounidis 2014) dla populacji chorych z izolowaną delecją 5q wykazano istotnie statystycznie wyższą różnicę prawdopodobieństw oraz wyższe prawdopodobieństwo występowania niezależności od przetoczeń  $\geq 26$  tygodni w grupie lenalidomidu 10 mg oraz 5 mg w porównaniu do placebo. W grupie chorych leczonych lenalidomidem 10 mg wykazano istotnie statystycznie wyższą różnicę prawdopodobieństw oraz wyższe prawdopodobieństwo występowania odpowiedzi cytogenetycznej łącznie (całkowita + częściowa) oraz całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w porównaniu do placebo. Natomiast wyniki dla tej dawki odnośnie częściowej odpowiedzi cytogenetycznej były rozbieżne: wykazano istotnie statystycznie wyższą różnicę prawdopodobieństw, jednak bez osiągnięcia istotności dla prawdopodobieństwa względnego wystąpienia tego punktu końcowego. Dla lenalidomidu 5 mg wykazano nieistotną statystycznie różnicę prawdopodobieństw oraz nieistotne statystycznie prawdopodobieństwo występowania całkowitej oraz częściowej odpowiedzi cytogenetycznej w porównaniu do placebo. Natomiast wyniki dla tej dawki odnośnie odpowiedzi cytogenetycznej łącznie były rozbieżne: wykazano istotnie statystycznie wyższą różnicę prawdopodobieństw, jednak bez osiągnięcia istotności dla prawdopodobieństwa względnego. Można przypuszczać, że wspomniane rozbieżności wynikają z małej populacji pacjentów ( $N = 26$ ), u której oceniana była odpowiedź cytogenetyczna.

Wykazano ponadto, że mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (niezależność od przetoczeń trwająca  $\geq 26$  tygodni) wyniosła 4,3 tygodnia (zakres: 0,3 - 14,7) w grupie LEN 10 mg oraz 4,2 tygodnia (zakres: 0,3 - 12,3) w grupie LEN 5 mg vs. 0,3 (0,3 - 0,3) w grupie placebo. Natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta dla żadnej dawki, ale dolna granica 95%CI wyniosła 1,6 roku i 0,8 roku, odpowiednio w grupie LEN 10 mg i 5 mg. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 4,0 lata [95%CI: 2,5; NR]; 3,5 roku [95%CI: 1,7; 4,8] oraz 2,9 roku [95%CI: 2,2; 4,2] odpowiednio w grupie LEN 10 mg, LEN 5 mg oraz w grupie placebo. Ryzyko wystąpienia progresji do AML w ciągu 2 lat wyniosło: 12,6% [95%CI: 5,4; 27,7]; 17,4% [95%CI: 8,7; 33,3] oraz 16,7% [95%CI: 8,3; 32,0] odpowiednio: w grupie LEN 10 mg; 5 mg oraz placebo, a w ciągu 4 lat: odpowiednio: 30,6% [95%CI: 18,1; 48,8], 35,4% [21,4; 54,6] oraz 43,3% [95%CI: 27,6; 63,1]. Mediana czasu do progresji do ostrej białaczki szpikowej nie została osiągnięta w grupach lenalidomidu.

Badanie MDS-003 (badanie otwarte, II fazy) wykazało, że mediana przeżycia całkowitego od rozpoznania zespołów mielodysplastycznych wyniosła 7,6 roku. Niezależność od przetoczeń trwającą  $\geq 8$  tygodni obserwowano u 72% chorych. Wśród chorych odpowiedź cytogenetyczną łącznie (całkowita oraz częściowa) obserwowano u 77%, natomiast całkowitą remisję cytogenetyczną u 45%. Przedłużona obserwacja badania MDS-003 (List 2014) wykazała, że niezależność od przetoczeń trwająca  $\geq 8$  tygodni wystąpiła u 85% chorych. Mediana czasu trwania odpowiedzi I-rzędowego punktu

końcowego wyniosła 2,3 roku, a mediana przeżycia całkowitego wyniosła 3,9 roku [95%CI: 3,1; 4,7]. Również podczas tego badania mediana czasu do progresji do AML nie została osiągnięta.

### Skuteczność praktyczna

Badanie Kuendgen 2013 - częstość występowania progresji do AML w ciągu 2 i 5 lat wynosiły odpowiednio 6,6% i 18,1% u chorych leczonych LEN oraz vs. 7,4% i 16,9% u chorych nieleczonych lenalidomidem, natomiast mediana czasu do progresji do AML nie została osiągnięta w obu grupach chorych. Prawdopodobieństwo przeżycia w ciągu 2 i 5 lat wynosiły odpowiednio 93,5% i 60,2% w grupie LEN vs. 76,1% i 44,4% w grupie chorych nieleczonych. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 6,1 roku [95%CI: 5,1; 6,8] w grupie LEN oraz 4,6 roku [95%CI: 3,2; 6,1] u chorych nieleczonych.

Badanie Mallo 2013 - według autorów badania występowanie izolowanej delecji 5q nie było związane z częstszym występowaniem odpowiedzi na leczenie, niezależności od przetoczeń lub całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w porównaniu do delecji 5q a jedynie była związana z występowaniem poprawy odpowiedzi hematologicznej.

Badanie Le Bras 2011 - niezależność od przetoczeń trwająca  $\geq 8$  tygodni wystąpiła u 65% chorych, odpowiedź cytogenetyczną (całkowitą lub częściową) obserwowano u 63% chorych.

### Bezpieczeństwo

Wyniki analizy post hoc dla populacji z izolowaną del(5q) wykazały istotnie statystycznie wyższą różnicę ryzyk (RD) oraz istotnie statystycznie wyższe ryzyko (RR) występowania infekcji oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 łącznie w grupie LEN 10 mg oraz 5 mg w porównaniu do grupy placebo. Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4. (> 5% chorych) w grupie LEN 10 mg i 5 mg w porównaniu z placebo wykazano istotnie statystycznie wyższe różnice ryzyk oraz wyższe ryzyko wystąpienia: neutropenii, trombocytopenii oraz dla leukopenii odnośnie istotnie wyższej różnicy ryzyk (wyjątek: brak różnic istotnych statystycznie dla ryzyka wystąpienia leukopenii stosunku do obu dawek).

W ww. populacji chorych pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazano istotności statystycznej dla różnicy ryzyk oraz ryzyka występowania: krwotocznych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, anemii 3/4 stopnia, zakrzepicy żył głębokich 3/4 stopnia.

Ponadto odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki lenalidomidu wyniósł 60% oraz 58% odpowiednio w grupie LEN 10 mg i LEN 5mg.

Wg ChPL Revlimid do najczęstszych działań niepożądanych lenalidomidu należą: zapalenia i zakażenia, mielosupresja, epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, układu nerwowego, układu oddechowego, żołądkowo-jelitowe, skórne, mięśniowo-szkieletowe, widzenia oraz ogólne (zmęczenie, obrzęk, gorączka, objawy grypopodobne).

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W celu wykonania walidacji konwergencji modelu, autorzy AE wnioskodawcy poszukiwali innych opublikowanych modeli oceniających opłacalność leczenia i przeszukali następujące bazy: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), the Cochrane Library i the Center for Reviews and Dissemination (CRD) oraz Cost-effectiveness Analysis Registry (CEAR) z datą odcięcia 11 czerwca 2014 r. Odnalezione przez autorów AE wnioskodawcy analizy ekonomiczne zostały zamieszczone w tabeli poniżej.

W dniu 24.02.2015 r. w Agencji przeprowadzono kontrolno-aktualizujące wyszukiwanie w ww. bazach danych, w wyniku którego nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, spełniających kryteria włączenia określone przez wnioskodawcę (analizy ekonomiczne dotyczące lenalidomidu bez określenia wskazania).

Tabela 19. Opublikowane analizy ekonomiczne [wg AE wnioskodawcy oraz publikacji źródłowych].

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
SMC 2014	Szkocja	Lenalidomid vs BSC (przetoczenia i chelatacja)	Analiza kosztów-użyteczności Perspektywa:	Dodatkowe koszty w wysokości 51 082 GBP związane z leczeniem lenalidomidem pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,88 roku życia w pełnym zdrowiu (1,15 LYG)

			<p>płatnika publicznego</p> <p>Horyzont czasowy: 20 lat</p> <p>Skuteczność: badanie MDS-004</p>	<p>– uzyskane lata życia) w porównaniu z BSC. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano na 57 930 GBP/QALY.</p> <p>Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała bardzo niewielką zależność wyników od takich parametrów jak: czas trwania odpowiedzi, progresja do AML (ponieważ większość chorych w modelu umiera wcześniej) lub umieralność niezwiązana z AML. Skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat wiązało się z nieznacznym wzrostem ICUR. Największy wpływ na wyniki miały wartości użyteczności dla stanu niezależnego od przetoczeń (64 000 GBP/QALY).</p> <p>Wyniki dla docelowej populacji, tj. chorych z izolowaną delecją 5q, były zbliżone do wyników dla populacji całkowitej (populacja z delecją 5q) – dla porównania lenalidomid vs BSC ICUR wyniósł: 55 677 GBP/QALY.</p> <p>SMC uznało, że oceniana technologia spełnia kryterium znaczącej poprawy jakości życia chorych oraz że względnie wysoki koszt za QALY jest akceptowalny przy oczekiwanych korzyściach z leczenia i w kontekście statusu sierociego leku.</p>
<b>NICE 2013</b>	Wielka Brytania	Lenalidomid+BSC vs BSC (przetoczenia)	<p>Analiza kosztów-użyteczności</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego (NHS) oraz ubezpieczenia społecznego (PSS)</p> <p>Horyzont czasowy: dożywotni</p> <p>Skuteczność: badanie MDS-004</p>	<p>Wyniki analizy wskazują, że chorzy leczeni lenalidomidem w porównaniu z BSC zyskają 0,89 QALY przy koszcie wyższym o 50 582 GBP – ICUR oszacowano na 56 965 GBP/QALY.</p> <p>Przeprowadzone analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu pokazują, iż wyniki różnią się nieznacznie między analizowanymi scenariuszami (52 560 GBP/QALY – 62 591 GBP/QALY). Największy wpływ na wyniki miała wartość użyteczności przyjęta dla stanu T1. Wśród innych parametrów mających duży wpływ na zmianę ICUR były: wartość użyteczności przyjęta dla stanu TD, odsetek chorych z przerwaniami leczenia. Dopasowanie krzywej dla progresji do AML i umieralności całkowitej wpływało znacznie na różnicę w kosztach i w zyskanych QALY, ale nie na ICUR. Użyteczności i koszty związane z AML, powikłaniami i działaniami niepożądanymi miały pomijalny wpływ na wyniki analizy. Odsetek chorych leczonych ESA w ramieniu BSC nie miał wpływu na wyniki.</p> <p>Przy zastosowaniu RSS w postaci pokrywania kosztu terapii przez podmiot odpowiedzialny od 27 cyklu leczenia, ICUR oszacowano na 24 433 GBP.</p>
<b>Bozkaya 2011 (abstrakt)</b>	USA	Lenalidomid vs przetoczenia (BSC)	<p>Analiza minimalizacji kosztów</p> <p>Perspektywa: brak danych</p> <p>Skuteczność: badanie MDS-003</p> <p>Horyzont czasowy: 1 rok</p>	<p>W scenariuszu zakładającym, że chorzy w wyniku stosowania lenalidomidu stają się niezależni od przetoczeń, wyniosły: 119 186 USD dla chorego leczonego lenalidomidem i 77 729 USD dla chorego zależnego od przetoczeń. Chorzy leczeni lenalidomidem doświadczyli mniejszej liczby infekcji, powikłań związanych z nadmiarem żelaza, progresji do AML i mieli mniejsze zużycie terapii chelatującej żelazo w porównaniu do chorych leczonych przetoczeniami.</p> <p>Autorzy abstraktu wnioskuje, że leczenie lenalidomidem chorych z MDS z delecją 5q i anemią zależną od przetoczeń skutkuje oszczędnościami w następstwie zmniejszenia kosztów powikłań związanych z zależnością od przetoczeń. Oszczędności te w dużej mierze rekompensują koszty leczenia lenalidomidem.</p>
<b>Goss 2006</b>	USA	Lenalidomid +BSC (przetoczenia) vs BSC (przetoczenia)+EPO	<p>Analiza kosztów-efektywności i analiza kosztów-użyteczności</p> <p>Perspektywa: płatnicy opieki zdrowotnej w USA</p> <p>Skuteczność: badanie MDS-003</p> <p>Horyzont czasowy: 1 rok</p>	<p>W analizie podstawowej 67% pacjentów leczonych lenalidomidem było niezależnych od przetoczeń w porównaniu z 8,9% w grupie BSC. Przeżyło się to odpowiednio na 0,61 i 0,08 lat w stanie niezależnym od przetoczeń. Zysk w QALY wyniósł z kolei odpowiednio: 0,78 i 0,53. Całkowite roczne koszty leczenia wyniosły 63 385 USD dla lenalidomidu i 54 940 USD dla BSC, w tym roczne koszty przetoczeń wyniosły odpowiednio: 7 574 USD i 18 101 USD. Leczenie lenalidomidem w porównaniu z BSC związane było z dodatkowym kosztem w wysokości: 16 066 USD za zyskany rok w stanie niezależnym od przetoczeń i 35 050 USD za QALY.</p> <p>W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości testowano założenia dotyczące: zapotrzebowania na przetoczenia</p>

				przed leczeniem, użyteczności stanu niezależnego od przetoczeń, odsetek TI w przypadku leczenia EPO i lenalidomidem. Wyniki były najbardziej wrażliwe w odniesieniu do zapotrzebowania na przetoczenia przed leczeniem (13-17 transfuzji rocznie) i odsetek pacjentów leczonych lenalidomidem, którzy byli niezależni od przetoczeń (63%-71%) zakres inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR) od 30 000 USD do 40 000 USD. Prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej lenalidomidu w porównaniu do BSC przekraczało 50% przy progu opłacalności w wysokości 35 000 USD, a przy progu 50 000 USD wyniosło 100%.
--	--	--	--	---

Wszystkie analizy dotyczyły populacji szerszej niż wnioskowana, jednakże analiza SMC 2014 zawierała scenariusz analizy wrażliwości dotyczącej wnioskowanej populacji. We wszystkich analizach przeprowadzono porównanie lenalidomidu+BSC z BSC. 3 analizy przeprowadzono metodą kosztów-użyteczności, a jedną metodą minimalizacji kosztów. W 2 analizach skuteczność podano na podstawie badania MDS-003, a w dwóch na podstawie badania MDS-004. Analizy kosztów użyteczności wskazywały na wysokie wartości współczynnika ICUR (w analizie Goss 2006 wskazano na kosztową efektywność, w SMC 2014 na wysoki, ale akceptowalny ICUR, w analizie NICE 2013 wskazano na kosztową-efektywność przy progu wynoszącym 30 000 GBP przy zastosowaniu RSS), a analiza minimalizacji kosztów wskazała na wyższe koszty stosowania lenalidomidu w stosunku do przetoczeń.

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ekonomiczna ocena stosowania preparatu lenalidomidu (Revlimid) w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, u których inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe, w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. best supportive care, BSC).

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA), w której wyniki były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki analizy przedstawiono w postaci ICUR.

##### Porównywane interwencje

Lenalidomid porównano z BSC (ESA+G-CSF, przetaczanie krwinek czerwonych i płytek krwi, chelatacja).

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

Analiza została przeprowadzona w 20-letnim horyzoncie czasowym, który zdaniem autorów analizy ekonomicznej wnioskodawcy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu.

##### Dyskontowanie

Dla analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych.

##### Koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty:

- leków – lenalidomidu lub ESA + G-CSF,
- monitorowania (leczenia lenalidomidem lub ESA, BSC lub chelatacji), przetoczeń krwinek czerwonych (ang. *red blood cell*, RBC) i płytek krwi,
- chelatacji,
- leczenia działań niepożądanych i powikłań związanych z przetoczeniami i chelatacją,

- AML.

## Model

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano dostosowany do warunków polskich model Markowa, który odpowiada naturalnemu przebiegowi choroby. Model został stworzony w oparciu o dane z badania MDS-004, uzupełnione danymi literaturowymi (m.in. MDS-003), opiniami ekspertów klinicznych i polskimi danymi kosztowymi.

Struktura modelu została wybrana w celu odzwierciedlenia głównych cech przebiegu choroby, tj. MDS z izolowaną delecją 5q, którymi są:

- zależność lub niezależność pacjentów od przetoczeń kkc;;
- potrzeba chelatacji żelaza w wyniku otrzymania określonej ilości jednostek kkc i w związku z tym narażenie na ryzyko innych powikłań;
- wystąpienie progresji do AML.

Długość cyklu w modelu wynosi 28 dni, zgodnie z długością jednego cyklu leczniczego dla lenalidomidu wg ChPL Revlimid. W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu dla zdyskontowanych wartości QALY.

Model składa się z 14 stanów zdrowotnych związanych z odpowiednimi kosztami i wynikami zdrowotnymi (tj. określoną użytecznością stanu zdrowia). Pierwszy stan progresji choroby zdefiniowano od tego, czy chory jest lub nie jest zależny od przetoczeń kkc (odpowiednio RBC-TD i RBC-TI).

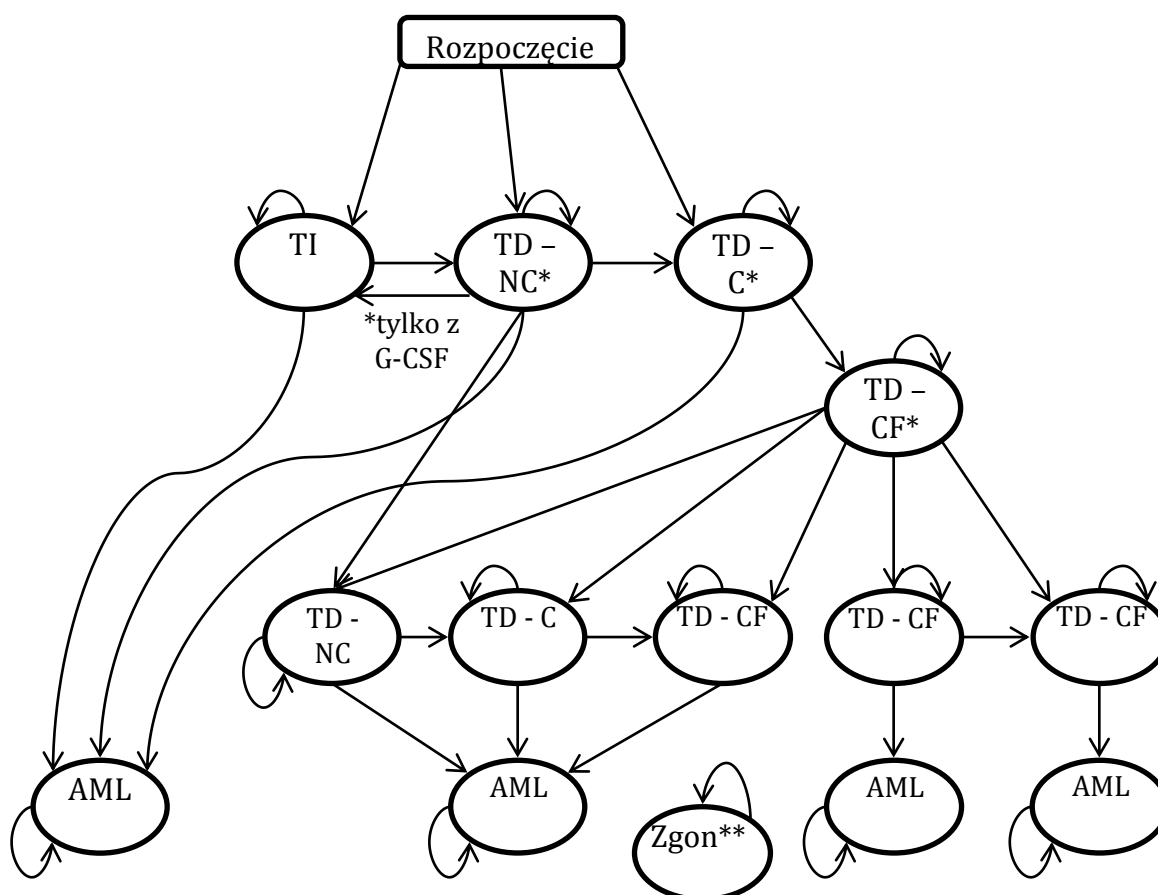
1. Ocenę odpowiedzi chorego na leczenie określa się na początku modelu przy użyciu odsetków odpowiedzi po 112 dniach na podstawie badania klinicznego MDS-004 przechodząc ze stanu zależnego od transfuzji wymagającego bądź niewymagającego chelatacji żelaza:
  - a) jeśli pacjent odpowiedział na leczenie przechodzi do stanu niezależnego od transfuzji (TI);
  - b) jeśli pacjent nie odpowiedział na leczenie i wcześniej w badaniu nie otrzymał wystarczającej liczby jednostek kkc wymagających chelatacji, przechodzi do stanu zależnego od transfuzji niewymagającego chelatacji żelaza (TD-NC);
  - c) jeśli pacjent nie odpowiedział na leczenie i wcześniej w badaniu otrzymał wystarczającą ilość jednostek kkc wymaganych do rozpoczęcia chelatacji, przechodzi do stanu zależnego od transfuzji wymagającego chelatacji żelaza (TD-C).
2. Po tym, jak chory osiągnie początkową odpowiedź na leczenie, prawdopodobieństwo utrzymywania odpowiedzi na leczenie jest oceniane w każdym cyklu. Chory, który przestanie odpowiadać na leczenie przechodzi do stanu zależnego od transfuzji niewymagającego chelatacji żelaza (TD-NC). Czas do braku odpowiedzi jest szacowany przez dopasowanie krzywej parametrycznej do czasu trwania odpowiedzi w badaniu MDS-004.
3. Chorzy mogą przejść ze stanu zależnego od przetoczeń niewymagającego chelatacji żelaza (TD-NC) do stanu niezależnego od przetoczeń (TI) jedynie, jeżeli otrzymają i odpowiedzą na leczenie G-CSF.
4. Progresja chorych ze stanu zależnego od transfuzji niewymagającego chelatacji żelaza (TD-NC) do stanu zależnego od transfuzji wymagającego chelatacji żelaza (TD-C) następuje, kiedy chorzy otrzymają liczbę jednostek kkc wymaganą do rozpoczęcia chelatacji żelaza. Pacjenci mogą również przejść do stanu zależnego od przetoczeń, niewymagającego chelatacji żelaza z chorobami układu krążenia (TD-NC sercowe) zgodnie z ryzykiem na cykl rozwoju chorób układu krążenia w oparciu o dane literaturowe.
5. Chorzy przebywający w stanie zależnym od przetoczeń wymagającym chelatacji żelaza (TD-C) mogą odpowiedzieć na chelatację i pozostać w tym stanie lub nie odpowiedzieć na chelatację i w związku z tym przejść do stanu zależnego od przetoczeń bez odpowiedzi na chelatację żelaza (TD-CF; progresja). Chorzy w stanie TD-C mają również ryzyko progresji do stanu zależnego od przetoczeń, niewymagającego chelatacji żelaza z chorobami układu krążenia (TD-NC sercowe) zgodnie z danymi z badań klinicznych.
6. U chorych będący w stanie braku odpowiedzi na chelatację żelaza może rozwinąć się cukrzyca lub powikłania wątrobowe, związane z niewydolnością serca (TD-CF cukrzyca, TD-CF wątrobowe); u



chorych tych mogą również rozwinąć się choroby układu krążenia (TD-CF sercowe) zgodnie z danymi z badań klinicznych.

7. Pacjenci zachowują powikłania, które już się u nich rozwinęły w miarę progresji do kolejnych stanów zdrowotnych, w tym AML.
8. Ryzyko progresji chorego do AML jest określone na podstawie danych z badania MDS-004, przy czym pacjenci w stanie niezależnym od przetoczeń mają mniejsze prawdopodobieństwo progresji do AML.
9. W badaniu MDS-004 to, czy pacjent jest zależny od przetoczeń lub nie, nie wpływa znacząco na ich przeżycie, jednakże pacjenci w stanie niezależnym od przetoczeń żyją dłużej. Dlatego w modelu prawdopodobieństwo zgonu w każdym cyklu jest określone na podstawie wyjściowego statusu odpowiedzi – pacjenci niezależni od przetoczeń mają niższe ryzyko zgonu. Prawdopodobieństwa zgonu w zależności od odpowiedzi/braku odpowiedzi są stosowane do wszystkich pacjentów, którzy nie mają AML. Gdy chory przejdzie do stanu AML, zwiększone prawdopodobieństwo zgonu jest stosowane na podstawie dostępnej literatury.
10. Zgon jest stanem pochłaniającym w modelu, do którego można przejść z każdego innego stanu w modelu.

Schemat 1. Stany zdrowotne użyte w modelu [na podstawie tab. 3 AE wnioskodawcy]



\*Chorzy będący w stanach TG-NC, TD-C i TD-CF mogą przejść do stanu TI na skutek leczenia ESA+G-CSF.  
\*\*Zgon jest stanem pochłaniającym, chorzy mogą do niego przejść z każdego innego stanu. TI – stan niezależny od przetoczeń (ang. *transfusion independent*). TD – stan zależny od przetoczeń (ang. *transfusion dependent*). NC – bez chelatacji (ang. *no chelation*). C – chelatacja (ang. *chelation*). CF – chelatacja – brak odpowiedzi (ang. *chelation failure*). AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myleoid leukemia*). G-CSF – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytarnych (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*).

Tabela 20. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [na podstawie tab. 43 AE wnioskodawcy].

Parametr	Wartość	Źródło
odsetki odpowiedzi i parametry dotyczące przetoczeń		
średnia liczba jednostek kkcż na miesięczny cykl w modelu		dane nieopublikowane z badania MDS-004
średnia liczba jednostek kkcż na przetoczenie		dane nieopublikowane z badania MDS-004
średnia liczba jednostek płytek krwi na miesięczny cykl w modelu		dane nieopublikowane z badania MDS-004
średnia liczba jednostek płytek krwi na przetoczenie		dane nieopublikowane z badania MDS-004
średni odsetek chorych bez odpowiedzi na chelatację	0,340	Kontoghiorges 2000
próg rozpoczęcia chelatacji (liczba przetoczonych jednostek kkcż)	20	wytyczne kliniczne PTOK 2013, badanie ankietowe wnioskodawcy
średnia liczba jednostek kkcż na miesiąc (chorzy bez chelatacji)		dane nieopublikowane z badania MDS-004
odsetek chorych otrzymujących wcześniej leki chelatujące (kkcż $\geq$ progu rozpoczęcia chelatacji)		dane nieopublikowane z badania MDS-004
liczba cykli przed osiągnięciem progu chelatacji: chorzy z odpowiedzią na leczenie	5	obliczenia w oparciu o powyższe dane (średnia liczba jednostek kkcż na miesięczny cykl w modelu, próg rozpoczęcia chelatacji (liczba przetoczonych jednostek kkcż))
liczba cykli przed osiągnięciem progu chelatacji: chorzy bez odpowiedzi na leczenie	4	obliczenia w oparciu o powyższe dane (średnia liczba jednostek kkcż na miesięczny cykl w modelu, próg rozpoczęcia chelatacji (liczba przetoczonych jednostek kkcż))
odsetek odpowiedzi - lenalidomid		dane nieopublikowane z badania MDS-004
odsetek odpowiedzi – same przetoczenia		dane nieopublikowane z badania MDS-004
odsetek odpowiedzi - ESA	0,108	dane nieopublikowane z badania MDS-004 i Jädersten 2005 (obliczenia)
odsetek odpowiedzi - G-CSF	0,057	dane nieopublikowane z badania MDS-004 i Jädersten 2005 (obliczenia)
umieralność		
umieralność wg zależności od przetoczeń		dane nieopublikowane z badań MDS-004 i MDS-003
umieralność związana z AML	rozkład Weibulla: $\lambda=0,63364$ , $\gamma=4,81951$	badanie Wahlin 2001
monitorowanie		
czas trwania monitorowania – lenalidomid, okres 1	dożywotni	założenie
częstość monitorowania na cykl – lenalidomid, częstość 1	1	ze względu na rozliczanie ryczałtowe w ramach programu lekowego
czas trwania monitorowania – BSC, okres 1	dożywotni	założenie
częstość standardowego monitorowania na cykl chorych nieleczonych lenalidomidem (w tym chorych otrzymujących chelatację żelaza) – BSC, częstość 1		wyniki badania ankietowego wnioskodawcy
monitorowanie w przypadku braku leczenia lenalidomidem w ramieniu interwencji – częstość na cykl		wyniki badania ankietowego wnioskodawcy
wartości użyteczności		
użyteczność – TI	0,84	Szende 2009
użyteczność – TD	0,60	Szende 2009
użyteczność – AML	0,60	założenie-wartość jak dla stanu TD
zmniejszenie wartości użyteczności z powodu DN – użycie DFO	21,0%	badanie McLeod 2009
zmniejszenie wartości użyteczności z powodu DN – lek chelatujący doustny	0,0%	badanie McLeod 2009

zmniejszenie wartości użyteczności z powodu DN – choroba układu krążenia	17,9%	badanie <i>Beaver Dam Health Outcomes Study</i> 1993
zmniejszenie wartości użyteczności z powodu DN – cukrzyca	12,3%	badanie <i>Beaver Dam Health Outcomes Study</i> 1993
zmniejszenie wartości użyteczności z powodu DN – powikłania wątrobowe	8,0%	badanie Wong 1995
zmniejszenie wartości użyteczności z powodu DN – trombocytopenia	0,0%	założenie autorów AE wnioskodawcy („zwykle przemijające i możliwe do wyleczenia, jakkolwiek wpływ na jakość życia jest najprawdopodobniej krótkotrwały”)
zmniejszenie wartości użyteczności z powodu DN – neutropenia	0,0%	założenie autorów AE wnioskodawcy („zwykle przemijające i możliwe do wyleczenia, jakkolwiek wpływ na jakość życia jest najprawdopodobniej krótkotrwały”)
ryzyka DN i pow kłań		
ryzyko trombocytopenii na cykl – lenalidomid		dane nieopublikowane z badania MDS-004
trombocytopenia - odsetek leczonych pacjentów		dane nieopublikowane z badania MDS-004
ryzyko neutropenii na cykl – lenalidomid		dane nieopublikowane z badania MDS-004
neutropenia - odsetek leczonych pacjentów		dane nieopublikowane z badania MDS-004
ryzyko cukrzycy w przypadku niepowodzenia chelatacji żelaza	0,002	Jaeger 1992
ryzyko pow kłań wątrobowych w przypadku niepowodzenia chelatacji żelaza	0,007	Jaeger 1992
ryzyko chorób układu krążenia w przypadku niepowodzenia chelatacji żelaza	rozkład Gomperta: beta=-4,935, gamma=-0,006	Malcovati 2011
koszty		
koszt zakupu lenalidomidu w dawce 10mg – 1 kaps. oraz koszt jej wydania choremu	z RSS/bez RSS: /956,75 PLN	koszt leku – Obwieszczenie MZ na lipiec-sierpień 2014; koszt monitorowania – Narodowy Fundusz Zdrowia. Projekt zarządzenia - programy lekowe; Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe).
koszt zakupu lenalidomidu w dawce 5mg – 1 kaps. oraz koszt jej wydania choremu	z RSS/bez RSS: /912,74 PLN	koszt leku – Obwieszczenie MZ na lipiec-sierpień 2014; koszt monitorowania – Narodowy Fundusz Zdrowia. Projekt zarządzenia - programy lekowe; Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe).
koszt zakupu tygodniowej dawki ESA wraz z kosztem podania leków na tydzień	1 388,21 PLN	udział leków i dawkowanie – badanie ankietowe wnioskodawcy, koszt leków - Obwieszczenie MZ na lipiec-sierpień 2014, koszt podania - Zarządzenie nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ
koszt zakupu 1 mln j.m. G-CSF	NFZ/NFZ+pacjent 4,77 PLN/5,03 PLN	Obwieszczenie MZ na lipiec-sierpień 2014
koszt zakupu chelatacji żelaza na 1 cykl w modelu wraz z kosztem podania	NFZ/NFZ+pacjent 9 360,00 PLN/11 850,67 PLN	koszt leku - Indeks Leków MP, koszt podania - Zarządzenie nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ
koszt trombocytopenii	3 380,00 PLN	Zarządzenie nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
koszt neutropenii	3 380,00 PLN	Zarządzenie nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
koszt chorób układu krążenia	8 446,30 PLN	łącznie koszt niewydolności serca wg badania POLKARD (Czech 2013) z uwzględnieniem wsp. inflacji wg GUS
koszt cukrzycy	3 176,02 PLN	IDF Atlas 2013
koszt powikłań wątrobowych	17 923,02 PLN	badanie ankietowe wnioskodawcy, zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ, 6/2013/DGL, 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

koszt AML	17 795,56 PLN	Zarządzenie nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
koszt 1 podania kkc	260,00 PLN	Zarządzenie nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, badanie ankietowe wnioskodawcy
koszt jednostki kkc	289,12 PLN	Zarządzenie nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, badanie ankietowe wnioskodawcy
koszt płytek krwi – koszt jednostek i podania na 1 przetoczenie	7 668,27 PLN	Zarządzenie nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, badanie ankietowe wnioskodawcy
koszt monitorowania w ramach programu lekowego na cykl (chorzy leczeni lenalidomidem)	216,10 PLN	Zarządzenie nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
koszt wizyty u hematologa (standardowe monitorowanie u chorych nieleczonych lenalidomidem – w tym koszt morfologii krwi, badań biochemicznych oraz badania na ferrytynę)	71,26 PLN	Zarządzenie nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, badanie ankietowe wnioskodawcy
koszt morfologii (monitorowanie)	0	wliczone w koszt standardowego monitorowania
koszt testu na ferrytynę (monitorowanie u chorych otrzymujących chelatację żelaza)	0	wliczone w koszt standardowego monitorowania
<b>Dawkowanie</b>		
dawka początkowa lenalidomidu, mg	10	pierwotne założenia autorów modelu w oparciu o badanie MDS-004
dawka, w której wznawiano leczenie lenalidomidem po pierwszym przerwaniu, mg	5	pierwotne założenia autorów modelu w oparciu o badanie MDS-004
dawka, w której wznawiano leczenie lenalidomidem po drugim przerwaniu, mg	5	pierwotne założenia autorów modelu w oparciu o badanie MDS-004
czas do pierwszego przerwania dawkowania lenalidomidu, dni		pierwotne założenia autorów modelu w oparciu o dane nieopublikowane z badania MDS-004
czas do drugiego przerwania dawkowania lenalidomidu, dni		pierwotne założenia autorów modelu w oparciu o dane nieopublikowane z badania MDS-004
średnia długość pierwszej przerwy w leczeniu lenalidomidem, dni		pierwotne założenia autorów modelu w oparciu o dane nieopublikowane z badania MDS-004
średnia długość drugiej przerwy w leczeniu lenalidomidem, dni		pierwotne założenia autorów modelu w oparciu o dane nieopublikowane z badania MDS-004
odsetek chorych leczonych lenalidomidem z pierwszym przerwaniem leczenia		pierwotne założenia autorów modelu w oparciu o dane nieopublikowane z badania MDS-004
odsetek chorych leczonych lenalidomidem z drugim przerwaniem leczenia		pierwotne założenia autorów modelu w oparciu o dane nieopublikowane z badania MDS-004
liczba dni leczenia lenalidomidem w dawce 10 mg/5 mg po pierwszym przerwaniu/5 mg po drugim przerwaniu, na 28-dniowy cykl	21/28/14	pierwotne założenia autorów modelu w oparciu o badanie MDS-004 i ChPL
liczba mln j.m. G-CSF na tydzień	90	zalecenia PTOK z 2013 r., badanie ankietowe wnioskodawcy
średnia dawka chelatacji żelaza		badanie ankietowe wnioskodawcy
liczba dawek DFO na tydzień	5	zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 r., badanie ankietowe wnioskodawcy

---

cykle leczenia lenalidomidem chorych bez odpowiedzi	4	pierwotne założenia autorów modelu w oparciu o badanie MDS-004
cykle leczenia ESA chorych bez odpowiedzi	4	pierwotne założenia autorów modelu
cykle leczenia ESA+G-CSF chorych bez odpowiedzi	4	pierwotne założenia autorów modelu
deferoksamina (DFO) – udział w rynku		badanie ankietowe wnioskodawcy
deferasiroks – udział w rynku		badanie ankietowe wnioskodawcy
odsetek chorych w ramieniu komparatora leczonych ESA	0,548	Giagounidis 2014

## Walidacja

W AE wnioskodawcy poinformowano o walidacji modelu polegającej na przeprowadzeniu wieloczynnikowych analiz regresji, sprawdzeniu wyników dla ekstremalnych wartości parametrów wejściowych oraz porównaniu modelu z innymi analizami ekonomicznymi oraz badaniami na temat użyteczności stanów zdrowia.

## Analiza wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W deterministycznej analizie wrażliwości testowano następujące parametry: stopa dyskontowa, ocena odpowiedzi na leczenie, progresja do AML, korekta użyteczności o wiek, alternatywne wartości użyteczności dla stanów TD i TI, wszystkie koszty poza kosztem lenalidomidu (koszty leku i podania), koszty leczenia AML). W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1000 symulacji z parametrami modelu wybranymi losowo z ich rozkładów.

## Ograniczenia według wnioskodawcy

Głównym ograniczeniem w modelu jest konieczność użycia danych połączonych z badania MDS-004 i wcześniejszego badania MDS-003 (badanie otwarte z pojedynczym ramieniem), aby właściwie oszacować przeżycie ze względu na małą liczbę chorych możliwych do oceny w długofalowej obserwacji z badania MDS-004.

W oparciu o dane dla docelowej populacji z badania MDS-004 przyjęto:

- odsetek odpowiedzi na leczenie lenalidomidem i przetoczeniami (tj. placebo w badaniu; brak jest wystarczających danych dla ESA i G-CSF w badaniu MDS-004, stąd oparto się w tym przypadku również o inne opublikowane dowody naukowe,
- krzywe parametryczne dla czasu trwania odpowiedzi,
- średnie odsetki przetoczeń krwi,
- krzywe czasu do progresji do AML,
- krzywe przeżycia (umieralność niezwiązana z AML, w przypadku umieralności związanej z AML, ze względu na zbyt małą liczbę chorych, którzy umarli z powodu AML w badaniu MDS-004, krzywą oszacowano w oparciu o badanie Wahlin 2001),
- ryzyko działań niepożądanych stopnia 3 i 4 - trombocytopenii i neutropenii (w tym leukopenii).

Historia chelatacji dostępna jest jedynie dla populacji całkowitej z badania MDS-004.

Pozostałe dane (m.in. ryzyko powikłań w modelu) pochodzą z innych opublikowanych danych literaturowych dotyczących MDS.

W związku z niewystarczającą liczbą chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie w grupie placebo w badaniu MDS-004, do określenia czasu trwania odpowiedzi w postaci krzywych odpowiedzi, dla BSC użyto skuteczność lenalidomidu w dawce 5mg. Podejście takie prawdopodobnie przeszacowuje efekt BSC, w związku z czym stanowi założenie konserwatywne.

Na podstawie dostępnych danych, możliwych do zaimplementowania w modelu ekonomicznym najbardziej właściwe są oszacowania użyteczności z badania Szende 2009. Zgodnie z AE wnioskodawcy: „reprezentanci grupy pacjentów biorących udział w procesie analizy dokumentacji złożonej do NICE uznali badanie Szende 2009 za najbardziej właściwą reprezentację różnicy w jakości życia między pacjentami, którzy nie są zależni od przetoczeń w porównaniu do zależnych od przetoczeń.” Z publikacji tej przyjęto wartości użyteczności dla stanów TI i TD w modelu. Badanie Szende 2009 nie zawiera bezpośrednich wartości użyteczności dla pacjentów z AML, jednakże przyjęto, iż wartość ta w modelu będzie równa wartości użyteczności z badania Szende 2009 dla pacjentów w stanie TD (0,60), co należy uznać za ograniczenie. Pozostałe wartości użyteczności w modelu przyjęto w oparciu o inne opublikowane dane literaturowe, które nie dotyczyły jednak tylko pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi.

Przyjęcie takich samych wartości użyteczności dla AML, jak dla stanu zależności od przetoczeń nie stanowi istotnego ograniczenia, ponieważ brak jest różnicy w czasie spędzonym w stanie AML dla chorych leczonych lenalidomidem i BSC.

W szacowaniu kosztów lenalidomidu uwzględniono dawkowanie zaobserwowane w badaniu klinicznym, w którym chorzy mogli przerywać leczenie z powodu działań niepożądanych, po których

zmniejszono dawkę leczenia (dawka początkowa: 10 mg przez 21 dni w 28-dniowym cyklu; pierwsze zmniejszenie dawki: 5 mg na dzień przez 28 dni; drugie zmniejszenie dawki: 5 mg co drugi dzień).

Koszt leczenia AML odpowiada kosztowi hospitalizacji związanej z AML zgodnie z katalogiem Jednorodnych Grup Pacjenta (JGP), co stanowi założenie upraszczające. W koszt hospitalizacji wchodzi koszty różnych leków i badań, w związku z czym można przyjąć, że hospitalizacja szpitalna odpowiada kosztom ponoszonym w związku z leczeniem chorym. W szacowaniu kosztów nie uwzględniono kosztów przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, które ma miejsce u części chorych, należy jednak zwrócić uwagę na znaczną umieralność chorych (w przypadku białaczki nieleczzonej okres przeżycia wynosi do kilku tygodni), co minimalizuje błąd związany z przyjętym uproszczeniem.

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Nie zostały uwzględnione opakowania zawierające lenalidomid w dawce 2,5 mg. Uwagi zawarto w rozdziale 4.4 niniejszej AWA.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Przyjęto dwie perspektywy zgodnie z ustawą o refundacji oraz rozporządzeniem ws wymagań minimalnych.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Został wykazany dodatkowy efekt zdrowotny.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analizę przeprowadzono w 20-letnim horyzoncie czasowym, który według wnioskodawcy odpowiada horyzontowi dożywotniemu. Ze względu na to, że w horyzoncie analizy umiera przeszło 98 % pacjentów horyzont można uznać za wystarczający, jednakże należy zauważyć, że przy dłuższym horyzoncie czasowym ICUR w tym przypadku byłby nieznacznie wyższy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	w kosztach lenalidomidu nie uwzględniono wszystkich wnioskowanych dawek – 2,5 mg, co ma wpływ na wyniki. Uwagi zawarto w rozdziale 4.4 niniejszej AWA.

<b>Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?</b>	TAK	-
<b>Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?</b>	TAK	Dane dotyczące użyteczności zostały w analizie podstawowej zaczerpnięte z badania Szende 2009. Zgodnie z informacją z AE wnioskodawcy „reprezentanci grupy pacjentów biorących udział w procesie analizy dokumentacji złożonej do NICE uznali badanie Szende 2009 za najbardziej właściwą reprezentację różnicy w jakości życia między pacjentami, którzy nie są zależni od przetoczeń w porównaniu do zależnych od przetoczeń”. Pozostałe wartości użyteczności w modelu przyjęto w oparciu o inne opublikowane dane literaturowe, które nie dotyczyły jednak tylko pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, co należy uznać za ograniczenie modelu.
<b>Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*</b>	NIE	-

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie AE wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W wyniku przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu nie odnaleziono błędów. Należy mieć na uwadze, że pomimo iż autorzy AE wnioskodawcy w opisie modelu nieprawidłowo poinformowali o długości leczenia do oceny odpowiedzi na leczenie (podano 3 zamiast 4 cykli), oszacowania zostały opracowane zgodnie z projektem programu lekowego dla 4 cykli.

W modelu pominięte zostały opakowania zawierające lenalidomid w dawce 2,5 mg, które zgodnie z ChPL-em Revlimid stosowane są przy wystąpieniu zdarzeń niepożądanych przy podawaniu dawki 5 mg. Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy stwierdzają, że jest to założenie konserwatywne ze względu na stosowanie w modelu większej dawki (5 mg) zamiast 2,5 mg. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z ChPL-em po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych przy dawce 10 mg podawanej przez 21 dni oraz 5 mg podawanej przez 28 dni, pacjentowi podaje się dawkę 2,5 mg przez 28 dni, a następnie dawkę 2,5 mg co drugi dzień w 28-dniowym cyklu. W modelu natomiast po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych przy dawce 10 mg podawanej przez 21 dni oraz 5 mg podawanej przez 28 dni została wzięta pod uwagę dawka 5 mg podawana co drugi dzień w 28 dniowym cyklu. Ze względu jednak na identyczną cenę opakowania zawierającego lenalidomid w dawce 2,5 mg oraz 5 mg, koszty po stronie interwencji są niższe niż przy dawkowaniu zgodnym z ChPL-em.

Zgodnie z badaniem MDS-004 średni wiek pacjentów wynosił 67 lat, co znalazło swoje odzwierciedlenie w wartości wyjściowej w modelu. Należy jednak stwierdzić, że nie została przedstawiona analiza wrażliwości dla innej wartości średniego wieku pacjentów oraz model nie umożliwiał przeprowadzenia takiej analizy. Zgodnie z przesłanymi przez wnioskodawcę uzupełnieniami: „wiek wejściowy chorych do modelu przyjęto standardowo w oparciu o badanie kliniczne. Co więcej, poza brakiem wpływu wieku chorych na dawkowanie lenalidomidu, wykazano również pomijalny wpływ wieku na użyteczność (scenariusz deterministycznej analizy wrażliwości zakładający brak korekty użyteczności o wiek). Umieralność w modelu jest związana z przetoczeniami i wystąpieniem ostrej białaczki szpikowej, a nie z wiekiem.”



Zgodnie z informacjami na temat bezpieczeństwa zawartymi w raporcie FDA oraz w ChPL leku Revlimid stosowanie lenalidomidu może wiązać się z różnymi zdarzeniami niepożądanymi, co nie znalazło swojego odzwierciedlenia w modelu. W modelu zostały wzięte pod uwagę jedynie trombocytopenia oraz neutropenia jako zdarzenia niepożądane powiązane z lenalidomidem.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania lenalidomidu z BSC w 20-letnim horyzoncie czasowym [na podstawie tab. 48 AE wnioskodawcy].

Efekty zdrowotne	Lenalidomid	BSC
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	3,01	2,47
Liczba lat życia (LY)	5,94	5,29

Tabela 23. Zestawienie kosztów dla porównania lenalidomidu z BSC w 20-letnim horyzoncie czasowym [na podstawie tab. 47, 50, 52, 54 AE wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Lenalidomid	BSC
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (bez RSS/z RSS)</b>		
Koszty leku i jego podania	300 723/ [ ]	32 677
Koszty leczenia działań niepożądanych	1 449	0
Koszty chelatacji żelaza	244 048	287 822
Koszty powikłań	5 925	6 126
Koszty przetoczeń krwi	88 261	99 027
Koszty AML	62 315	63 284
Koszty monitorowania leczonych LEN/ESA	3 620	89
Koszty monitorowania pozostałych chorych	3 078	3 775
<b>Koszty łączne</b>	<b>709 420/ [ ]</b>	<b>492 799</b>
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (bez RSS/z RSS)</b>		
Koszty leku i jego podania	300 723/ [ ]	32 883
Koszty leczenia działań niepożądanych	1 449	0
Koszty chelatacji żelaza	308 988	364 411
Koszty powikłań	5 925	6 126
Koszty przetoczeń krwi	88 261	99 027
Koszty AML	62 315	63 284
Koszty monitorowania leczonych LEN/ESA	3 620	89
Koszty monitorowania pozostałych chorych	3 078	3 775
<b>Koszty łączne</b>	<b>774 361/ [ ]</b>	<b>569 594</b>

Tabela 24. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy [na podstawie tab. 49, 51, 53, 55 AE wnioskodawcy].

Parametr	LEN vs BSC
Różnica wyników zdrowotnych	<b>QALYG: 0,55</b> <b>LYG: 0,65</b>
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (bez RSS/z RSS)</b>	
Różnica kosztów [zł]	216 621/ [ ]
<b>ICUR [zł/QALYG]</b>	<b>396 130/ [ ]</b>
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (bez RSS/z RSS)</b>	
Różnica kosztów [zł]	204 767/ [ ]
<b>ICUR [zł/QALYG]</b>	<b>374 453/ [ ]</b>

Przy zastąpieniu leczenia BSC przez lenalidomid zyskuje się 0,65 roku życia i 0,55 roku życia skorygowanego o jakość. Leczenie lenalidomidem wiąże się z dodatkowymi kosztami: 216 621 zł bez RSS oraz [ ] z RSS z perspektywy NFZ i 204 767 zł bez RSS oraz [ ] z RSS z

perspektywy wspólnej. ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 396 130 zł/QALY bez RSS oraz [redacted] zł/QALY z RSS, a z perspektywy wspólnej 374 453 zł/QALY bez RSS oraz [redacted] zł/QALY z RSS. Zarówno w wariantcie bez RSS, jak i z RSS z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta), wnioskowana interwencja jest nieefektywna kosztowo w stosunku do BSC.

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, ceny progowa zbytu netto produktu leczniczego Revlimid przedstawiają się następująco:

Tabela 25. Analiza progowa wnioskodawcy [na podstawie uzupełnienia AE wnioskodawcy].

Opakowanie	Perspektywa NFZ (bez RSS/z RSS) (zł)	Perspektywa wspólna (bez RSS/z RSS) (zł)
10 mg x 21 kaps.	8 714,77/ [redacted]	9 413,25/ [redacted]
5 mg x 21 kaps.	8 311,83/ [redacted]	8 978,02/ [redacted]
2,5 mg x 21 kaps.	8 311,83/ [redacted]	8 978,02/ [redacted]

Wnioskodawca nie oszacował progowej ceny zbytu netto dla produktu leczniczego Revlimid 2,5 w opakowaniu zawierającym 7 kapsulek, co zostało oszacowane przez analityka Agencji (patrz roz. 4.5.4 niniejszej AWA).

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy [na podstawie tab. 45, 56, 58 AE wnioskodawcy oraz oszacowania własne].

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie] 5 mg; 10 mg
Perspektywa NFZ (bez RSS/z RSS)				
analiza podstawowa		396 130/	-/-	8 311,83/ ; 8 476,73/
stopa dyskontowa	0%/0%	388 362/	-1,96/	7 790,78/ ; 7 962,47/
stopa dyskontowa	5%/5%	424 195/	7,08/	8 068,71/ ; 8 218,39/
stopa dyskontowa	5%/0%	333 185/	-15,89/	9 006,09/ ; 9 219,22/
odpowiedź na leczenie	po 84 dniach, 3 cykle	404 678/	2,16/	7 982,24/ ; 8 106,65/
progresja do AML	niezależna od TD i TI	441 952/	11,57/	8 581,48/ ; 8 704,26/
progresja do AML	rozkład log-logistyczny	384 417/	-2,96/	8 269,47/ ; 8 446,92/
korekta użyteczności o wiek	Brak	390 393/	-1,45/	8 365,84/ ; 8 536,54/
użyteczność Goss 2006	TI=0,91, TD=0,50	335 881/	-15,21/	8 971,01/ ; 9 419,57/
użyteczność Buckstein skorygowany o wiek	TI=0,83, TD=0,66	423 655/	6,95/	8 073,08/ ; 8 476,73/
użyteczność Buckstein bez korekty o wiek	TI=0,80, TD=0,63	432 987/	9,3/	7 999,03/ ; 8 398,98/
koszty	+20%	365 371/	-7,76/	9 257,13/ ; 9 719,99/
koszty	-20%	426 890/	7,76/	7 366,54/ ; 7 734,86/
koszty AML	+50%	395 245/	-0,22/	8 339,05/ ; 8 756/
koszty AML	-50%	397 016/	0,22/	8 284,62/ ; 8 698,85/
Perspektywa wspólna (bez RSS/z RSS)				
analiza podstawowa		374 453/	-/-	8 978,02/ ; 9 426,92/
stopa dyskontowa	0%/0%	372 214/	-0,6/	8 332,7/ ; 8 749,34/
stopa dyskontowa	5%/5%	400 982/	7,08/	8 734,9/ ; 9 171,64/
stopa dyskontowa	5%/0%	314 952/	-15,89/	9 672,28/ ; 10 155,89/
odpowiedź na leczenie	po 84 dniach, 3 cykle	384 524/	2,69/	8 606,34/ ; 9 036,65/
progresja do AML	niezależna od TD i TI	407 166/	8,74/	9 469,49/ ; 9 942,96/
progresja do AML	rozkład log-logistyczny	365 406/	-2,42/	8 882,61/ ; 9 326,74/
korekta użyteczności o wiek	brak	369 030/	-1,45/	9 032,03/ ; 9 483,63/
użyteczność Goss 2006	TI=0,91, TD=0,50	317 501/	-15,21/	9 637,2/ ; 10 119,06/ 1
użyteczność Buckstein skorygowany o wiek	TI=0,83, TD=0,66	400 472/	6,95/	8 739,26/ ; 9 176,23/
użyteczność Buckstein bez korekty o wiek	TI=0,80, TD=0,63	409 293/	9,3/	8 665,21/ ; 9 098,47/
koszty	20%	339 359/	-9,37/	10 056,56/ ; 10 559,38/
koszty	-20%	409 548/	9,37/	7 899,49/ ; 8 294,46/
koszty AML	50%	373 568/	-0,24/	9 005,24/ ; 9 455,5/
koszty AML	-50%	375 339/	0,24/	8 950,8/ ; 9 398,34/

Zmiana żadnego z parametrów w analizie wrażliwości nie zmieniała wnioskowania na temat kosztowej efektywności wnioskowanego leku. W dalszym ciągu lek pozostawał droższy od ustawowego progu opłacalności. Największy wpływ na wyniki analizy miała zmiana stóp dyskontowania na 5 % dla kosztów i 0 % dla efektów. Probabilistyczna analiza wrażliwości wskazała, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności leku Revlimid wynosi 0 % zarówno w przypadku wariantu z RSS, jak i bez RSS.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na to, że autorzy AE wnioskodawcy nie oszacowali progowej ceny zbytu netto dla produktu leczniczego Revlimid 2,5 mg w opakowaniu zawierającym 7 kapsułek, obliczenia takie zgodnie z metodyką zastosowaną przez autorów AE wnioskodawcy zostały przeprowadzone przez analityka Agencji. Autorzy AE wnioskodawcy założyli, że stosunek cen poszczególnych produktów leczniczych będzie stały. W takiej sytuacji progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Revlimid 2,5 mg w opakowaniu zawierającym 7 kapsułek przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej autorów AE wnioskodawcy i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł wynosi: 2770,61 zł bez RSS oraz [redacted] zł z RSS z perspektywy NFZ i 2992,67 zł bez RSS oraz [redacted] zł z RSS z perspektywy wspólnej.

W związku z niezgodnością schematu dawkowania w modelu ze schematem dawkowania określonym w ChPL Revlimid (a tym samym w projekcie programu lekowego) w Agencji przeprowadzono obliczenia własne, w których po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego przy podawaniu dawki 5 mg codziennie w 28-dniowym cyklu, podaje się dawkę 2,5 mg codziennie w 28-dniowym cyklu. Ograniczeniem tej analizy jest brak danych dotyczących skuteczności dla lenalidomidu w dawce 2,5 mg. W powyższych obliczeniach przyjęto skuteczność na poziomie dawki 5 mg. Dawkowanie nie jest również do końca zgodne z zaprezentowanym w ChPL Revlimid, gdyż w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego podczas leczenia dawką 2,5 mg podawanej codziennie w 28 dniowym cyklu, przechodzi się na podawanie lenalidomidu w dawce 2,5 mg co drugi dzień w 28-dniowym cyklu. Ze względu jednak na brak danych dotyczących średniego czasu do wystąpienia zdarzenia niepożądanego przy dawce 2,5 mg codziennie przez 28 dni, pominięto przejście do dawki 2,5 mg co drugi dzień w 14-dniowym cyklu, co jest założeniem konserwatywnym, ze względu na wyższy koszt terapii lenalidomidem w dawce 2,5 mg stosowanym codziennie przez 28 dni od stosowanego co drugi dzień w 28-dniowym cyklu.

**Tabela 27. Wyniki analizy ekonomicznej [obliczenia własne na podstawie modelu wnioskodawcy].**

Parametr	BSC
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: 0,55 LYG: 0,65
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (bez RSS/z RSS)</b>	
Różnica kosztów [zł]	284 698/[redacted]
ICUR [zł/QALYG]	520 622/[redacted]
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (bez RSS/z RSS)</b>	
Różnica kosztów [zł]	272 844/[redacted]
ICUR [zł/QALYG]	498 944/[redacted]

W przypadku takiego określenia schematu dawkowania koszty po stronie interwencji są wyższe niż w analizie podstawowej wnioskodawcy, co przekłada się na ICUR z perspektywy NFZ na poziomie 520 622 zł/QALY bez RSS i [redacted] zł/QALY z RSS oraz 498 944 zł/QALY bez RSS i [redacted] zł/QALY z RSS z perspektywy wspólnej.

Przy wartości ICUR oszacowanej przez analityka Agencji i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Revlimid podano poniżej.

**Tabela 28. Wyniki analizy progowej [obliczenia własne na podstawie modelu wnioskodawcy].**

Opakowanie	Perspektywa NFZ (bez RSS/z RSS) (zł)	Perspektywa wspólna (bez RSS/z RSS) (zł)
10 mg x 21 kaps.	7 088,53/[redacted]	7 658,09/[redacted]
5 mg x 21 kaps.	6 760,78/[redacted]	7 304,01/[redacted]
2,5 mg x 21 kaps.	6 760,78/[redacted]	7 304,01/[redacted]
2,5 mg x 7 kaps.	2 253,59/[redacted]	2 434,67/[redacted]

Ponadto analityk Agencji przeprowadził aktualizację do aktualnego progu opłacalności cen progowych w analizie wrażliwości wnioskodawcy, których wyniki znajdują się w tabeli 26 rozdziału 4.5.3 niniejszej AWA.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy była ekonomiczna ocena stosowania preparatu Revlimid (lenalidomid) w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych (MDS) o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, u których inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe, w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC). Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta) w 20-letnim horyzoncie czasowym. W analizie podstawowej wnioskodawcy ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 396 130 zł/QALY bez RSS oraz [REDACTED] zł/QALY z RSS, a z perspektywy wspólnej 374 453 zł/QALY bez RSS oraz [REDACTED] zł/QALY z RSS. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revlimid 10 mg wynosi 8 714,77 zł bez RSS oraz [REDACTED] zł z RSS z perspektywy NFZ i 9 413,25 zł bez RSS oraz [REDACTED] zł z RSS z perspektywy wspólnej. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revlimid 5 mg oraz 2,5 mg w opakowaniu zawierającym 21 kapsułek wynosi 8 311,83 zł bez RSS oraz [REDACTED] zł z RSS z perspektywy NFZ i 8 978,02 zł bez RSS oraz [REDACTED] zł z RSS z perspektywy wspólnej. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revlimid 2,5 mg w opakowaniu zawierającym 7 kapsułek wynosi 2770,61 zł bez RSS oraz [REDACTED] zł z RSS z perspektywy NFZ i 2992,67 zł bez RSS oraz [REDACTED] zł z RSS z perspektywy wspólnej. Niezależnie od perspektywy oraz zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka wnioskowana technologia była nieefektywna kosztowo. Wniosek nie zmieniał się w żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości.

Ze względu na rozbieżności schematu dawkowania w modelu ze schematem określonym w ChPI, analityk Agencji przeprowadził oszacowania własne, uwzględniający schemat dawkowania bliższy określonymu w ChPL leku Revlimid, w których ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 520 622 zł/QALY bez RSS i [REDACTED] zł/QALY z RSS, a z perspektywy wspólnej 498 944 zł/QALY bez RSS i [REDACTED] zł/QALY z RSS. Cena progowa zbytu netto w tym scenariuszu w przypadku produktu Revlimid 10 mg wynosi 7088,53 zł bez RSS oraz [REDACTED] zł z RSS z perspektywy NFZ i 7658,09 zł bez RSS oraz [REDACTED] zł z RSS z perspektywy wspólnej. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revlimid 5 mg oraz 2,5 mg w opakowaniu zawierającym 21 kapsułek wynosi 6760,78 zł bez RSS oraz [REDACTED] zł z RSS z perspektywy NFZ i 7304,01 zł bez RSS oraz [REDACTED] zł z RSS z perspektywy wspólnej. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revlimid 2,5 mg w opakowaniu zawierającym 7 kapsułek wynosi 2253,59 zł bez RSS oraz [REDACTED] zł z RSS z perspektywy NFZ i 2434,67 zł bez RSS oraz [REDACTED] zł z RSS z perspektywy wspólnej.

### 5. Ocena analizy wpływu na budżet

#### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, wprowadzenia finansowania lenalidomidu (Revlimid) w ramach dedykowanego programu lekowego w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

##### Populacja i wielkość sprzedaży

Liczebność docelowej populacji pacjentów określono na podstawie danych z badania ankietowego przeprowadzonego wśród 2 ekspertów klinicznych w VI.2014 r. ([REDACTED]) i danych literaturowych (Dwilewicz-Trojaczek 2008) oraz danych z badania rynkowego IX-X.2012 r. Autorzy analizy wnioskodawcy założyli, że liczebność populacji chorych kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem będzie stała w kolejnych latach analizy, ze względu na specyfikę choroby (choroba ultra rzadka). Pominął także „efekt starzenia się populacji, jako formy wzrostu liczebności chorych.”

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

## Kluczowe założenia

W scenariuszu istniejącym założono, że lenalidomid jest finansowany ze środków publicznych w ramach chemioterapii niestandardowej i że są nim leczeni wszyscy chorzy z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q. W scenariuszu nowym przyjęto, że lenalidomid będzie refundowany w ramach programu lekowego w leczeniu chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są takie same jak dla aktualnie refundowanego lenalidomidu w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia szpiczaka mnogiego.

Dawkowanie lenalidomidu określono na podstawie ChPL Revlimid (10 mg/dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach oraz 5 mg/dobę w dniach 1-28 dni w powtarzanych 28-dniowych cyklach), a strukturę sprzedaży opakowań leku wg danych sprzedażowych wnioskodawcy z 2013 r. (10 mg – 5 mg – 5 mg – 5 mg). W analizie wnioskodawcy pominięto dawkę lenalidomidu 2,5 mg (opakowania po 7 i po 21 kapsułek) „ze względu na brak danych sprzedażowych oraz przypuszczalne marginalne zużycie”.

W analizie założono, że wszyscy chorzy będą leczeni lenalidomidem przez co najmniej 4 cykle. Następnie, jeżeli w ciągu 4 cykli od rozpoczęcia leczenia, uzyskają przynajmniej minimalną odpowiedź erytroidalną będą mogli kontynuować leczenie, a w przypadku jej nie uzyskania, będą przerywać leczenie. Odsetek chorych uzyskujących przynajmniej minimalną odpowiedź erytroidalną przyjęto na podstawie analizy *post hoc* badania MDS-004 (dane nieopublikowane – [redacted] a średnią liczbę cykli stosowania leczenia u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie przyjęto wg danych z badania MDS-004 (14 cykli).

## Koszty

W analizie uwzględniono koszty: substancji czynnej, jej podania i monitorowania leczenia.

Dane kosztowe określono na podstawie: obwieszczenia MZ z dnia 24.06.2014 r., informacji wnioskodawcy (dla RSS), zarządzeń Prezesa NFZ nr 28/2012/DGL, nr 15/2014/DGL, nr 82/2013/DSOZ, informatora o umowach NFZ oraz badania ankietowego (częstość wykonywania badań podczas leczenia lenalidomidem).

Założono, że pozostałe koszty związane z: przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych i płytek krwi, chelatacją żelaza, progresją choroby, stosowaniem innych leków oraz leczeniem działań niepożądanych i powikłań nie różnicują scenariusza istniejącego i nowego, a tym samym nie będą wpływać na budżet płatnika.

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów pośrednich, ponieważ uznano, że choroba ta dotyczy osób starszych (mediana wieku zachorowań na MDS wynosi 71 lat wg rejestru polskiego i 74 lata wg rejestru europejskiego), co nie będzie wpływać na zmianę produktywności.

## Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Brak jednoznacznych danych dotyczących przewidywanej liczby chorych kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem w Polsce.”
- Udział dawek lenalidomidu w sprzedaży przyjęto na podstawie danych sprzedażowych wnioskodawcy z 2013 r. „Uznano, że dane sprzedażowe najlepiej odzwierciedlają rzeczywiste zużycie leku w Polsce. Na podstawie historycznych danych sprzedażowych obserwuje się [redacted], jednak dokładna wielkość udziału poszczególnych dawek w sprzedaży w kolejnych latach jest trudna do oszacowania.”
- „W analizie założono, że wszyscy chorzy będą leczeni lenalidomidem przez co najmniej 4 cykle. W rzeczywistości przerwanie leczenia możliwe jest również przed ukończeniem 4 cykli, m.in. z powodu progresji choroby i wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Przyjęcie założenia o stosowaniu przez chorych co najmniej 4 cykli stanowi założenie konserwatywne, ponieważ może powodować przeszacowania zużycia lenalidomidu, a tym samym zwiększenie kosztów monitorowania, które różnicują scenariusz istniejący i nowy.”
- „Średnią liczbę cykli stosowania lenalidomidu przez chorych z odpowiedzią na leczenie przyjęto na podstawie wyników badania MDS-004 w całkowitej populacji chorych, a więc zarówno u chorych z izolowaną delecją 5q, jak i u chorych z delecją 5q z innymi nieprawidłowościami (brak danych dotyczących zużycia leku w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q; chorzy z izolowaną delecją 5q stanowili 65,9% populacji całkowitej).”

- „Niepewność wartości wyceny ryczałtu za diagnostykę w dedykowanym programie lekowym stosowania lenalidomidu u chorych z zespołami mielodysplastycznymi”.

### Scenariusze skrajne

W analizie scenariuszy skrajnych testowano liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem w Polsce. W scenariuszu minimalnym liczebność populacji docelowej określono na podstawie średniej liczby oszacowanej wg danych z badania ankietowego i danych literaturowych, a w scenariuszu maksymalnym – wg danych sprzedażowych i badania rynkowego.

Pozostałe niepewne parametry, tj.: udział poszczególnych dawek lenalidomidu w sprzedaży, odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w ciągu pierwszych 4 cykli, liczbę cykli stosowania lenalidomidu przez chorych z odpowiedzią na leczenie w ciągu pierwszych 4 cykli oraz koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego, testowano w ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji określono na podstawie głównie danych eksperckich i sprzedażowych. Dane te są wyższe niż te oszacowane przez eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję (40 osób rocznie). Natomiast nie są zgodne z informacjami NFZ, wg których w 2014 r. lenalidomidem w rozpoznaniu D46 leczono 66 pacjentów. Biorąc pod uwagę założenie wnioskodawcy, że wszyscy aktualnie leczeni spełniają kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, można stwierdzić, że liczebność populacji jest niedoszacowana. W Agencji przeprowadzono obliczenia własne, z uwzględnieniem tej kwestii.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Horyzont czasowy określono na 2 lata, „mając na uwadze, że liczba chorych jest względnie stała w każdym z rocznych okresów”.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W BIA wnioskodawcy nie uwzględniono lenalidomidu w dawce 2,5 mg (2 z 4 wnioskowanych prezentacji leku). W analizie wnioskodawcy rynek lenalidomidu podzielono jedynie pomiędzy dawkę 10 i 5 mg. Postępowanie to uzasadniono m.in.: brakiem historycznych danych sprzedażowych dla tej dawki oraz jej bardzo niskim zużyciem w praktyce klinicznej. Należy mieć jednak na uwadze, że dawka 2,5 mg jest zalecana do stosowania zgodnie z ChPL Revlimid (a tym samym projektem programu lekowego), m.in.: po wtórnym wystąpieniu ciężkiej działań niepożądanych. W związku z czym wnioskodawca powinien zawrzeć w swoich analizach wszystkie wnioskowane prezentacje leku. W Agencji przeprowadzono obliczenia własne, z uwzględnieniem tej kwestii.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL i AE wnioskodawcy jako komparator dla lenalidomidu rozpatrywano BSC, natomiast w BIA wnioskodawcy nie uwzględniono tego rodzaju leczenia, gdyż uznano je za koszt nieróżniący porównywane scenariusze. W analizie nie rozpatrywano zmian w analizowanym rynku leków, gdyż założono że pacjenci dotychczas leczeni w ramach chemioterapii niestandardowej przejdą do leczenia w ramach programu lekowego.

<p>Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?</p>	<p>NIE</p>	<p>Dane udostępnione przez NFZ wskazują, że w 2014 r. liczba pacjentów leczonych lenalidomidem w ramach chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu D46. była większa niż ta przyjęta przez wnioskodawcę w analizie (66 vs 50 chorych). Podobnie wydatki NFZ związane z udzielaniem ww. świadczenia są trochę wyższe niż te oszacowane w analizie wnioskodawcy (8,61 mln zł vs [redacted]).</p> <p>Według danych otrzymanych od NFZ na leczenie lenalidomidem w rozpoznaniu D46. w ramach chemioterapii niestandardowej wydano 93 zgód o wartości 3,99 mln zł dla 42 pacjentów w 2013 r. oraz 185 zgód o wartości 8,61 mln zł dla 66 pacjentów. Zakładając, że trend, obserwowany w poprzednich latach, utrzyma się w 2015 r., czyli zostanie wydanych 277 zgód dla 90 pacjentów, ich wartość nie powinna przekroczyć 13,00 mln zł.</p>
<p>Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?</p>	<p>TAK</p>	<p>Bezpłatna odpłatność, ponieważ lek ma być stosowany w ramach programu lekowego.</p>
<p>Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>Lek znajduje się już w grupie limitowej: 1120.0, Lenalidomid, niniejszy wniosek dotyczy głównie rozszerzenia wskazań refundowanych i objęcia refundacją innych prezentacji leku.</p>
<p>Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?</p>	<p>NIE</p>	<p>Przy założeniu z analizy wnioskodawcy, że w obu porównywanych scenariuszach leczonych jest tylu samo pacjentów, nie pominięto istotnych kosztów mogących mieć wpływ na wyniki.</p>
<p>Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>-</p>
<p>Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?</p>	<p>NIE</p>	<p>Nie stwierdzono błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy.</p> <p>Jednak warto zwrócić uwagę, że wnioskodawca wycenę ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym dotyczącym lenalidomidu u chorych z MDS, przyjął jako średnią wartość ryczałtu za diagnostykę w aktualnie finansowanych programach lekowych (49,87 zł). Pomimo, że przetestował ten parametr w analizie wrażliwości (10,18 zł), jego podejście nie jest wystarczająco konserwatywne, gdyż zastosowane przez niego wartości, są niższe niż te dotyczące diagnostyki w programach lekowych dotyczących leczenia nowotworów krwi (54 zł), która wydają się najlepiej odzwierciedlać przedmiotową sytuację.</p> <p>W związku z czym, w Agencji przeprowadzono obliczenia własne, z uwzględnieniem tej kwestii.</p> <p>Autorzy analizy wnioskodawcy nie wskazali dokładnie na jakich danych oparli się szacując średnią liczbę cykli lenalidomidu, nie uargumentowali także takiego postępowania. Wskazali jedynie, że pochodzą one z badania MDS-004.</p>
<p>Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?</p>	<p>NIE</p>	<p>-</p>

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym (na podstawie dostępnych danych).

W wyniku przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów w działaniu modelu. Analiza wnioskodawcy jest aktualna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego (tj. dzień 29.08.2014 r.).



W projekcie programu lekowego podano, że długość leczenia pacjentów zależy od decyzji lekarza, zgodnej z kryteriami wyłączenia. W niniejszej analizie wnioskodawcy wzięto pod uwagę tylko 1 z 4 kryteriów wyłączenia, czyli brak co najmniej minimalnej odpowiedzi erytroidalnej po 4 cyklach leczenia. Nie uwzględniono natomiast: ponownego uzależnienia od przetoczeń kcz lub wzrostu zapotrzebowania na przetoczenia kcz, wystąpienia toksyczności na nieakceptowalnym poziomie z ChPL Revlimid czy też progresji choroby podstawowej. Wnioskodawca napisał, że przyjęte przez niego założenie jest konserwatywne, „bo wszyscy chorzy będą leczeni lenalidomidem przez co najmniej 4 cykle. W rzeczywistości przerwanie leczenia możliwe jest również przed ukończeniem 4 cykli, m.in. z powodu progresji choroby i wystąpienia zdarzeń niepożądanych”. Warto zwrócić uwagę, że niniejsze założenie przyjęto zarówno w scenariuszu aktualnym (lek finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej), jak i nowym (lek finansowany w ramach programu lekowego).

W programie chemioterapii niestandardowej o długości leczenia, w tym kontynuacji bądź przerwaniu decyduje również lekarz. Kryteriami wyłączenia z niego są: wystąpienie objawów nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze, toksyczność wg WHO na poziomie powyżej 2, progresja choroby w trakcie stosowania leku. Kryteria te odpowiadają części kryteriów opisanych w projekcie programu lekowego (kryteria zakończenia lub niepozwalające na zakwalifikowanie do leczenia ze względu na bezpieczeństwo). W związku z czym kryteria włączenia do programu lekowego są precyzyjniejsze, jednak trudno stwierdzić, czy pokrywają się one z aktualną praktyką stosowaną przez lekarzy w ramach leczenia pacjentów w programie chemioterapii niestandardowej. Z zasady program chemioterapii niestandardowej nie musi być zgodny z zapisami z ChPL, natomiast zapisy proponowanego programu lekowego są zbieżne z tymi z ChPL Revlimid.

W związku z czym nie wiadomo czy kryteria kwalifikacji do leczenia będą takie same w przypadku obu porównywanych sposobów finansowania.

Jednocześnie wydaje się, że pacjentów leczonych w ramach programu lekowego może być więcej niż w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ze względu na trudniejszy dostęp do tego drugiego. Ponadto zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ nr 85/2014 DGL leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej dotyczy kontynuacji terapii rozpoczętej przed 01.01.2015 r. oraz zgody złożonej w NFZ na realizację tego świadczenia do dnia 31.12.2014 r., w związku z powyższym do scenariusza aktualnego wejście określona liczba pacjentów, która nie będzie się zwiększać w ciągu roku (ew. pacjenci będą wypadać z leczenia). Natomiast przyrost ten może mieć miejsce w scenariuszu nowym.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej.

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	Rok 1: 50 Rok 2: 50
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 50*** (32- Rok 2: 50*** (32-
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 50*** (32- Rok 2: 50*** (32-

\*  chorych ze szpiczakiem mnogim (opinie ekspertów) i 32  chorych z MDS (opinie ekspertów i dane literaturowe, dane sprzedażowe).

\*\*szpiczak mnogi i MDS (dane wnioskodawcy)

\*\*\*wartość przybliżona z liczebności populacji oszacowanej na podstawie danych z badania ankietowego i danych literaturowych (średnia: 32) oraz na podstawie danych sprzedażowych i badania rynkowego ().

Poniższe obliczenia kosztów oparto na oszacowaniach liczebności pacjentów.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [wg modelu finansowego wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Koszt lenalidomidu	<b> </b> / 10 683 662 <sup>z</sup>	<b> </b> 10 683 662 <sup>z</sup>
Koszt podania lenalidomidu	53 976	53 976

Koszt monitorowania leczenia lenalidomidem	61 925	61 925
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>10 799 563*</b>	<b>10 799 563*</b>

\* z RSS / bez RSS.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [wg tab. 25 i 39 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Koszt lenalidomidu		
Koszt podania lenalidomidu	53 976	53 976
Koszt monitorowania leczenia lenalidomidem	103 529	103 529
<b>ŁĄCZNIE</b>		

\* z RSS / bez RSS.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [wg tab. 24 BIA wnioskodawcy i modelu finansowego wnioskodawcy].

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
	Koszt lenalidomidu		
	Koszt podania lenalidomidu	0	0
	Koszt monitorowania leczenia lenalidomidem	+41 604	+41 604
	<b>ŁĄCZNIE</b>		

\* z RSS / bez RSS.

W analizie podstawowej wykazano, że dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania lenalidomidu w ramach dedykowanego programu lekowego leczenia chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q wyniosą: [redacted] zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [wg modelu finansowego wnioskodawcy].

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>WARIANT MINIMALNY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
	Koszt lenalidomidu		
	Koszt podania lenalidomidu	0	0
	Koszt monitorowania leczenia lenalidomidem	+ 26 627	+ 26 627
	<b>ŁĄCZNIE</b>		
<b>WARIANT MAKSYMALNY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
	Koszt lenalidomidu		
	Koszt podania lenalidomidu	0	0
	Koszt monitorowania leczenia lenalidomidem	+48 261	+48 261
	<b>ŁĄCZNIE</b>		

\* z RSS / bez RSS.

W analizie scenariuszy skrajnych dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania lenalidomidu w ramach wnioskowanego programu lekowego wyniosą od [redacted] w wariantcie minimalnym do [redacted] w wariantcie maksymalnym [redacted] w dwóch kolejnych latach.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – analiza wrażliwości [wg modelu finansowego wnioskodawcy].

Testowany parametr	Wartość parametru	Rok 1**	Rok 2**
<b>Koszty łącznie - perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
Analiza podstawowa	-		
Udział dawki 10 mg w sprzedaży			

Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w ciągu pierwszych 4 cykli	51%		
	76,6%		
Liczba cykli stosowania lenalidomidu u chorych z odpowiedzią na leczenie	11		
	17		
Koszt monitorowania 1 chorego w ramach programu lekowego jak w scenariuszu istniejącym	1 496,46 PLN		

‡ RSS / bez RSS. \*\* oszacowania własne analityka AOTMiT.

Analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że wydatki NFZ w kolejnych dwóch latach zmiany sposobu finansowania lenalidomidu będą wahały się od ok. [redacted] (przy minimalnej liczbie cykli leczenia lenalidomidem) do ok. [redacted] (przy maksymalnej liczbie cykli leczenia lenalidomidem).

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W Agencji przeprowadzono wyliczenia własne, z uwzględnieniem: wszystkich wnioskowanych prezentacji leku (10 mg x 21 kaps., 5 mg x 21 kaps., 2,5 mg x 21 kaps., 2,5 mg x 7 kaps.), przy większej liczbie pacjentów oraz wyższej wartości punktu za diagnostykę w programie lekowym niż w analizie wnioskodawcy.

W niniejszych wyliczeniach przyjęto następujące założenia:

- w scenariuszu aktualnym lenalidomid będzie otrzymywało 60 pacjentów, z których 40 chorych (66,67%) będzie odpowiadało na niego i kontynuowało terapię. Natomiast w scenariuszu nowym lenalidomid będzie otrzymywało 80 osób (60 pacjentów wyjściowych + 20 nowych chorych, którzy będą włączani do leczenia w trakcie roku)<sup>8</sup>, z których 53 pacjentów będzie odpowiadało na niego i kontynuowało terapię. Niniejsze dane przyjęto na podstawie informacji od ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję. Na podstawie projektu programu lekowego, podobnie jak w analizie wnioskodawcy, założono że odpowiedź będzie oceniana po 4 cyklach leczenia. Przyjęto, że terapię kontynuuje się przez 13 cykli (maksymalna liczba cykli w roku).
- w obu porównywanych scenariuszach zużycie poszczególnych prezentacji leków będzie takie samo. Wartości te określono na podstawie danych, z wniosku refundacyjnego dla wnioskowanej technologii lekowej, dotyczących wielkości dostaw dla każdej z prezentacji (10 mg x 21 kaps. – [redacted]; 5 mg x 21 kaps. [redacted]; 2,5 mg x 21 kaps. – [redacted]; 2,5 mg x 7 kaps. – [redacted]).
- w scenariuszu nowym wartość punktu za diagnostykę w programie lekowym będzie odpowiadała tej wartości dla programu dotyczącego leczenia szpiczaka plazmocytozy czy leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (54 zł zgodnie z zarządzeniem NFZ nr 2/2015/DGL).

Koszt lenalidomidu oszacowano jako średni koszt ważony zużyciem poszczególnych prezentacji. Wyliczenia podano w jednorocznym horyzoncie czasowym, w powodu niepewności, co do dalszych warunków finansowania programu chemioterapii niestandardowej w kolejnych latach.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy [obliczenia własne].

	Kategoria kosztów	Wyniki
	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
Scenariusz aktualny	Koszt lenalidomidu	[redacted] 12 317 947,96*
	Koszt podania lenalidomidu	62 401,87
	Koszt monitorowania leczenia lenalidomidem	72 686,48
	<b>ŁĄCZNIE</b>	[redacted] 12 453 036,32*
Scenariusz nowy	Koszt lenalidomidu	[redacted]
	Koszt podania lenalidomidu	83 202,50
	Koszt monitorowania leczenia lenalidomidem	172 805,18
	<b>ŁĄCZNIE</b>	[redacted]
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	Koszt lenalidomidu	[redacted]

<sup>8</sup> na podstawie zarządzeniem Prezesa NFZ nr 85/2014 DGL założono, że w trakcie roku nie jest możliwe włączanie do programu chemioterapii niestandardowej nowych pacjentów.

	Koszt podania lenalidomidu	+20 800,62
	Koszt monitorowania leczenia lenalidomidem	+100 118,70
	<b>ŁĄCZNIE</b>	

\*z RSS/bez RSS.

Według obliczeń własnych Agencji wydatki NFZ w związku ze zmianą sposobu finansowania lenalidomidu z programu chemioterapii niestandardowej na program lekowy będą wynosić

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem BIA wnioskodawcy była ocena wpływu wprowadzenia finansowania lenalidomidu (Revlimid) w ramach programu lekowego w populacji chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe. Analizę wykonano z perspektywy NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym.

W scenariuszu istniejącym założono, że lenalidomid jest finansowany ze środków publicznych w ramach chemioterapii niestandardowej u wszystkich pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, a w scenariuszu nowym przyjęto, że będzie on refundowany w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Wyliczenia autorów BIA wnioskodawcy wykazały, że wprowadzenie finansowania lenalidomidu w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie związane z wydatkami NFZ w wysokości: w kolejnych dwóch latach analizy.

Wyliczenia analityka Agencji wykazały, że objęcie lenalidomidu finansowaniem w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie związane z wydatkami NFZ w wysokości: Są to wydatki wynikające nie tylko ze zmiany sposobu finansowania monitorowania leczenia pacjentów, ale głównie z przyrostu pacjentów w ramach programu lekowego.

#### 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Instrument podziału ryzyka zaproponowany przez wnioskodawcę polega na

Tym sposobem przy cenie zbytu netto zaproponowanej przez wnioskodawcę (patrz tab. 5 niniejszej AWA) cena ta z uwzględnieniem RSS wyniesie dla opakowania zawierającego:

- 10 mg x 21 kaps. –
- 5 mg x 21 kaps. –
- 2,5 mg x 21 kaps. –
- 2,5 mg x 7 kaps. –

W podstawowej analizie ekonomicznej ICUR spadał przy zastosowaniu RSS o z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej. W przypadku oszacowań własnych Agencji, ICUR przy zastosowaniu RSS spadał o z perspektywy NFZ oraz o z perspektywy wspólnej.

#### 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, nie zgłosili uwag do projektu programu lekowego.

Analitycy Agencji także nie zgłaszają uwag do ww. dokumentu, mają jednak wątpliwości do zapisów w części dotyczącej schematu dawkowania leków, w której poinformowano, że „liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21”. Natomiast zgodnie z ChPL Revlimid lek ten w niższych dawkach może być podawany przez 28 dni w cyklu.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) jest przedstawienie rozwiązania, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości odpowiadającej dodatkowym kosztom finansowania lenalidomidu we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach.

Rozwiązanie polega na wprowadzeniu odpowiedników dla trastuzumabu (Herceptin®; grupa limitowa 1082.0). Lek ten stosowany jest w programie lekowym, co oznacza 100% poziom refundacji (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne). W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników leków spowoduje obniżenie limitu finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 ustawy o refundacji, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leku Herceptin.

Wybór leku wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla substancji, w związku z czym oszczędności będą generowane w większości już pod koniec 2014 r.

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat. Założono, że uwolnione środki będą na stałym poziomie w kolejnych latach. Symulację przeprowadzono z uwzględnieniem jedynie kosztów leku, co wynika z braku wpływu proponowanego rozwiązania na inne obszary ochrony zdrowia. Koszty refundacji trastuzumabu z perspektywy NFZ w ciągu roku przyjęto na podstawie komunikatów DGL z ostatnich 12 miesięcy (kwiecień 2013-marzec 2014).

Tabela 37. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków [PLN]	
	I rok	II rok
Lek oryginalny	233 496 941	233 496 941
Odpowiednik	175 122 706	175 122 706
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>58 374 235</b>	<b>58 374 235</b>

Wprowadzenie powyżej opisanego rozwiązania spowoduje uwolnienie ok 58,37 mln zł w kolejnych dwóch latach analizy, co kompensuje wydatki NFZ spowodowane wprowadzeniem refundacji lenalidomidu w ramach programu lekowego.

Wyniki autorów AR wnioskodawcy zweryfikowano i nie odnaleziono błędów w ekstrakcji danych czy w obliczeniach.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

W AOTMiT przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji dotyczących stosowania w praktyce klinicznej (rekomendacje kliniczne) lenalidomidu i finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Revlimid (rekomendacje refundacyjne) we wnioskowanym wskazaniu w bazach bibliograficznych, serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych oraz stronach agencji HTA. Wytyczne kliniczne wyszukiwano w dniu 19.02.2015 r., a rekomendacje refundacyjne w dniu 26.02.2015 r. W przypadku rekomendacji klinicznych poszukiwano informacji o MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, w przypadku rekomendacji refundacyjnych wyszukiwano rekomendacji dotyczących Revlimidu w zespołach mielodysplastycznych o niskim bądź pośrednim-1 ryzyku.

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 38 Rekomendacje kliniczne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polska, PTOK, 2013 Źródło finansowania: brak danych	Zespoły mielodysplastyczne	Brak danych	Lenalidomid jest lekiem z wyboru u chorych z MDS z izolowaną del(5q) z grupy niskiego ryzyka.

Polska, IHIT, 2010 Źródło finansowania: brak danych	Leczenie zespołów mielodysplastycznych ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania lenalidomidu w przypadku obecności del(5q)	Brak danych	Osoby z MDS z grupy niskiego i pośrednio niskiego ryzyka wg IPSS z anomalią cytogenetyczną del(5q) oraz objawową niedokrwistością powinny otrzymywać lenalidomid.
Europa, ESMO, 2014 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów niektórych autorów)	Zespoły mielodysplastyczne: diagnostyka, leczenie i monitorowanie	Przegląd dowodów naukowych (wg zasad EBM)	Lenalidomid jest zalecany u pacjentów z MDS z del(5q), z grupy niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS, z objawową anemią, gdy sEPO >500U/l i ≥2 U/miesiąc transfuzji kkcż lub po niepowodzeniu leczenia lub braku odpowiedzi na EPO +-G-CSF, gdy sEPO <500U/l lub <2 U/miesiąc transfuzji kkcż.
Europa, ELN, 2014 Źródło finansowania: Unia Europejska (konflikt interesów jednego autora)	Diagnostyka i leczenie początkowych zespołów mielodysplastycznych u osób dorosłych	Przegląd systematyczny literatury	Lenalidomid zalecany jest u pacjentów z MDS z del(5q) z grupy niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS przy objawowej anemii, gdy sEPO >500mU/ml i ≥2 U/miesiąc transfuzji kkcż (w obrębie prospektywnego rejestru lub badania klinicznego).
Wielka Brytania, BCSH, 2014 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów niektórych autorów)	Diagnostyka i leczenie zespołów mielodysplastycznych u osób dorosłych	Konsensus ekspertów na podstawie przeglądu literatury (zalecenie stopnia 1b: ≥ 1 RCT)	U pacjentów z MDS z del(5q) z grupy niskiego lub pośredniego-1 ryzyka, z objawową anemią zależną od transfuzji, dla których nieodpowiednie jest leczenie ESA, lub którzy nie odpowiadają na to leczenie, należy rozważyć podanie lenalidomidu.
Kraje skandynawskie, NMDSG 2014 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów niektórych autorów)	Diagnostyka i leczenie zespołów mielodysplastycznych i przewlekłej białaczki	Przegląd literatury (zalecenie stopnia A, z poziomu dowodów 1b: ≥1 RCT dobrej jakości)	Terapia lenalidomidem jest zalecana u chorych, którzy nie kwalifikują się do transplantacji, z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1 MDS z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci del(5q), po niepowodzeniu leczenia ESA lub kiedy istnieje podejrzenie nieskuteczności ESA.
Włochy, SIE, SIES, GITMO, 2010 Źródło finansowania: Celgene, Amgen-Dompè	Leczenie zespołów mielodysplastycznych	Konsensus ekspertów na podstawie przeglądu literatury	Chorzy z ryzykiem niskim i pośrednim-1 wg IPSS, zależni od przetoczeń z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (± inne nieprawidłowości cytogenetyczne) są kandydatami do kontrolowanej terapii lenalidomidem w I linii leczenia w ramach rejestru lub badania klinicznego.
USA, NCCN, 2015 Źródło finansowania: NCCN	Zespoły mielodysplastyczne	Konsensus ekspertów na podstawie przeglądu literatury (zalecenia kategorii 2a: dowody naukowe niższej jakości, jednolite stanowisko NCCN, że interwencja jest właściwa)	Chorzy z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1 oraz z objawową anemią i del(5q) (z/lub bez innych nieprawidłowości cytogenetycznych) powinni otrzymać lenalidomid (za wyjątkiem pacjentów z niską liczbą neutrofilii lub płytek krwi), po 2-4 miesiącach powinno się ocenić odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWG. W przypadku odpowiedzi na leczenie lenalidomidem zalecana jest kontynuacja terapii.

We wszystkich ośmiu odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca się do stosowania lenalidomid u pacjentów z MDS z del(5q) z grupy niskiego i pośredniego-1 ryzyka z objawową anemią, w tym w trzech z nich wskazano, że po niepowodzeniu lub nieskuteczności wcześniejszego leczenia.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS, 2014	Dopisanie Revlimid 2,5 mg i 5 mg Revlimid	Komisja opowiada się za umieszczenie Revlimidu na liście leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale we wskazaniu "leczenie pacjentów z anemią

	(opakowanie 7 szt.) Rozszerzenie wskazań dla Revlimid 5 mg (opakowanie 21 szt.) i Revlimid 10 mg	zależną od przetoczeń z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku związanego nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, gdy inne sposoby leczenia są niewystarczające lub nieodpowiednie". Proponowany zwrot kosztów: 100%. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dane kliniczne (wzrost odsetka pacjentów niezależniących się od transfuzji, z odpowiedzią cytogenetyczną i korzyścią w czasie całkowitego przeżycia vs placebo) i obecne opcje terapeutyczne wskazują umiarkowany wpływ pod względem zachorowalności, śmiertelności i jakości życia ocenianej technologii medycznej. Produkt leczniczy Revlimid powinien zapełnić częściową odpowiedź na potrzeby zdrowia publicznego. Ze względu na zmniejszenie: zapotrzebowania na transfuzje i liczby dni hospitalizacji, możliwe jest, że mniejszy od korzystanie z systemu opieki zdrowotnej.
NICE, 2014	Lenalidomid w leczeniu zespołów mielodysplastycznych powiązanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q	Lenalidomid jest rekomendowany jako opcja w leczeniu anemii zależnej od przetoczeń spowodowanej zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, powiązanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, kiedy inne opcje terapeutyczne są niewystarczające lub nieodpowiednie, pod warunkiem, że zostaną spełnione warunki zaproponowane przez firmę farmaceutyczną w instrumencie podziału ryzyka [zwrot kosztu lenalidomidu (bez innych powiązanych kosztów) u pacjentów, którzy pozostają w leczeniu przez więcej niż 26 cykle (każdy 28 dniowy; okres ok 2 lat)]. <u>Uzasadnienie:</u> Lenalidomid jest klinicznie skuteczną terapią, związaną z pewnymi działaniami niepożądanymi, z którymi można sobie poradzić poprzez przerwanie leczenia. Wykazano, że jest to technologia opłacalna przy zastosowaniu zaproponowanego RSS (24 544 £/QALY) i nieopłacalna przy jego braku (68 125 £/QALY).
SMC, 2014	Ocena produktu Revlimid 2,5 mg, 5 mg, 10 mg we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne.	SMC zaakceptowała lenalidomid do refundowania w ramach <i>NHS Scotland</i> w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe. <u>Uzasadnienie:</u> Podczas terapii lenalidomidem u istotnie większego odsetka chorych osiągnęto utrzymujące się niezależnienie od transfuzji niż w przypadku BSC obserwowano trwałą niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. Nie stwierdzono jednak znaczącej poprawy przeżycia całkowitego. Pomimo ograniczeń w analizie ekonomicznej, komisja zgodziła się, że stosunkowo wysoki koszt za QALY (57,930 £/QALY) jest akceptowalny, ze względu na oczekiwane korzyści leczenia i w kontekście statusu sierocęgo leku.
PBAC, 2013, 2011, 2011	Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q.	Na podstawie opinii z marca 2013 roku PBAC rekomenduje refundację lenalidomidu ze środków publicznych w ramach sekcji 100 (wysocze wyspecjalizowany program lekowy; <i>Highly Specialised Drugs Program</i> ), w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q. <u>Uzasadnienie:</u> większa skuteczność leczenia lenalidomidem w porównaniu do stosowania BSC, przy zwiększonej toksyczności leczenia i akceptowalnej efektywności kosztowej.
MH&LTCOPDP 2009	CED	Leczenie anemii spowodowanej zespołami mielodysplastycznym.  CED zaleca aby lenalidomid nie był refundowany, chyba że cena zostanie zmniejszona. <u>Uzasadnienie:</u> CED zauważa, że obecne dowody na używanie lenalidomidu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych są obiecujące, jednak potrzebne są dodatkowe dane, aby w pełni określić korzyści kliniczne i ich stosunek do wydatków. CED wskazuje również aby w przypadku decyzji o refundacji, do leczenia powinni być kwalifikowani pacjenci, u których występuje największe prawdopodobieństwo wystąpienia korzyści z terapii.
	EOD	Podjęto decyzję o refundacji lenalidomidu w ramach Exceptional Access Programme (wyjątkowy program dostępu) u pacjentów spełniających następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy na MDS,</li> <li>• delecja 5q,</li> <li>• niskie lub pośrednie-1 ryzyko według skali IPSS,</li> <li>• objawowa anemia.</li> </ul>

Z pięciu znalezionych rekomendacji cztery (francuska, brytyjska, australijska oraz szkocka) zalecały refundację lenalidomidu 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, w tym jedna z nich pod warunkiem zastosowania zaproponowanego przez

firmę instrumentu podziału ryzyka. Pozostała rekomendacja kanadyjska zalecała, aby niniejszy produkt leczniczy nie był refundowany, jeśli cena nie zostanie obniżona, jednakże ostateczną decyzją lenalidomid został refundowany w ramach Exceptional Access Programme.

Ponadto lenalidomid został wykluczony z oceny przez AWMSG (Walia) w 2013 roku, ze względu na trwające prace nad rekomendacją NICE.

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 40. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące lenalidomidu w anemii zależnej od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q – podsumowanie [opracowanie własne].

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTOK, 2013	+			MDS z del(5q) niskiego ryzyka.
		IHiT 2010	+			MDS z del(5q) z objawową anemią.
	Europa	ESMO, 2014	+			MDS z del(5q) z objawową anemią.
		ELN, 2014	+			MDS z del(5q) niskiego oraz pośredniego-1 ryzyka, z anemią (sEPO >500mU/ml i ≥2 U/miesiąc transfuzji kkcż)
	Wielka Brytania	BJH, 2014	+			MDS niskiego lub pośredniego-1 ryzyka, po niepowodzeniu ESA - pacjenci zależni od transfuzji
	Kraje skandynawskie	NMDSG, 2014	+			MDS z del(5q) niskiego i pośredniego-1 ryzyka, po niepowodzeniu leczenia ESA - chorzy nie kwalifikujący się do transplantacji
	Włochy	SIE, SIES, GITMO, 2010	+			MDS z del(5q) niskiego i pośredniego-1 ryzyka – chorzy zależni od przetoczeń.
USA	NCCN, 2015	+			MDS z del(5q) z grupy niskiego oraz pośredniego-1 ryzyka, z anemią (wyjątek pacjenci z niską liczbą neutrofilii lub płytek krwi).	
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2014	+			MDS z del(5q) niskiego lub pośredniego-1 ryzyka, z anemią zależną od przetoczeń, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia;
	Wielka Brytania	NICE 2014		+		MDS z del(5q) niskiego lub pośredniego-1 ryzyka, z anemią zależną od przetoczeń, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; pod warunkiem zastosowania RSS
	Szkocja	SMC, 2014	+			MDS z del(5q) niskiego lub pośredniego-1 ryzyka, z anemią zależną od przetoczeń, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; akceptowalny ICER, lek skuteczny, sierocy.
	Australia	PBAC, 2013	+			MDS z del(5q) o niskim lub pośrednim-1 ryzyku; akceptowalny ICER, lek skuteczny
	Kanada	CED 2009			+	
EOD 2009		+				MDS z del(5q) niskiego lub pośredniego-1 ryzyka, z anemią.



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA - 2,5 mg x 7 szt.

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	brak informacji			
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Estonia</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Węgry</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA - 2,5 mg x 21 szt.

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	brak informacji			
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
<b>Estonia</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Norwegia	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
<b>Portugalia</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
<b>Węgry</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania, koszt leku lenalidomid (z wyłączeniem innych kosztów leczenia) dla chorych, którzy są leczeni powyżej 26 cyklu (każde 28 dni-zazwyczaj przez okres 2 lat) zostanie pokryty przez producenta	tak
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA - 5 mg x 21 szt.

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	
Belgia	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>			brak informacji	
Cypr	TAK	pełna refundacja	lek na rynku, indywidualny dostęp dla chorych	brak informacji
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
<b>Estonia</b>	TAK	pełna refundacja	lek na rynku, indywidualny dostęp dla chorych	brak informacji
Finlandia	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Francja	TAK	pełna refundacja	lek na rynku, indywidualny dostęp dla chorych	brak informacji

<b>Grecja</b>	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Hiszpania	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Holandia	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Irlandia	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Islandia	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	pacjenci leczeni w Szwajcarii	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	NIE	nie refundowany	lek nie jest objęty refundacją	nie
Luksemburg	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
<b>Łotwa</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Niemcy	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Norwegia	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
<b>Portugalia</b>	TAK	pełna refundacja	lek na rynku, indywidualny dostęp dla chorych	brak informacji
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	TAK	pełna refundacja	lek na rynku, indywidualny dostęp dla chorych	brak informacji
Słowenia	TAK	pełna refundacja	lek na rynku, indywidualny dostęp dla chorych	brak informacji
Szwajcaria	TAK	pełna refundacja	lek na rynku, indywidualny dostęp dla chorych	brak informacji
Szwecja	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
<b>Węgry</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania, koszt leku lenalidomid (z wyłączeniem innych kosztów leczenia) dla chorych, którzy są leczeni powyżej 26 cyklu (każde 28 dni-zazwyczaj przez okres 2 lat) zostanie pokryty przez producenta	tak
Włochy	TAK	pełna refundacja	lek na rynku, indywidualny dostęp dla chorych	brak informacji

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA - 10 mg x 21 szt.

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Belgia	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>			brak informacji	
Cypr	TAK	pełna refundacja	lek na rynku, indywidualny dostęp dla chorych	brak informacji
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
<b>Estonia</b>	TAK	pełna refundacja	lek na rynku, indywidualny dostęp dla chorych	brak informacji
Finlandia	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Francja	TAK	pełna refundacja	lek na rynku, indywidualny dostęp dla chorych	brak informacji

<b>Grecja</b>	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Hiszpania	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Holandia	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Irlandia	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Islandia	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	pacjenci leczeni w Szwajcarii	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	NIE	nie refundowany	lek nie jest objęty refundacją	nie
Luksemburg	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
<b>Łotwa</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Niemcy	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
Norwegia	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
<b>Portugalia</b>	TAK	pełna refundacja	lek na rynku, indywidualny dostęp dla chorych	brak informacji
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	TAK	pełna refundacja	lek na rynku, indywidualny dostęp dla chorych	brak informacji
Słowenia	TAK	pełna refundacja	lek na rynku, indywidualny dostęp dla chorych	brak informacji
Szwajcaria	TAK	pełna refundacja	lek na rynku, indywidualny dostęp dla chorych	brak informacji
Szwecja	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania	brak informacji
<b>Węgry</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	TAK	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanego wskazania, koszt leku lenalidomid (z wyłączeniem innych kosztów leczenia) dla chorych, którzy są leczeni powyżej 26 cyklu (każde 28 dni-zazwyczaj przez okres 2 lat) zostanie pokryty przez producenta	tak
Włochy	TAK	pełna refundacja	lek na rynku, indywidualny dostęp dla chorych	brak informacji

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Revlimid w opakowaniu 7 kapsułek w dawce 2,5 mg nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Revlimid w opakowaniu 21 kapsułek w dawce 2,5 mg jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano) z pełną refundacją. We wszystkich krajach w których lek jest refundowany, refundacja jest ograniczona do zarejestrowanych wskazań. Instrument dzielenia ryzyka funkcjonuje w Wielkiej Brytanii, a dla innych krajów wnioskodawca nie przedstawił informacji na temat istnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

Rozpatrywany lek w opakowaniu 21 kapsułek w dawce 2,5 mg nie jest finansowany w żadnym z 7 krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>9</sup> (w tabeli oznaczone czcionką bold), dla których wnioskodawca przekazał dane na temat refundacji.

<sup>9</sup> Na podstawie danych publ kowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

---

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Revlimid w opakowaniach 21 kapsulek w dawce 5 mg oraz w dawce 10 mg jest finansowany w 23 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano) z pełną refundacją. W krajach w których jest refundowany finansowanie Revlimidu jest ograniczone do zarejestrowanych wskazań lub dostęp do niego jest indywidualny dla chorych. Instrument dzielenia ryzyka funkcjonuje w Wielkiej Brytanii, a dla innych krajów wnioskodawca nie przedstawił informacji na temat istnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

Rozpatrywany lek w opakowaniach 21 kapsulek w dawce 5 mg oraz w dawce 10 mg jest finansowany w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>10</sup> (w tabeli oznaczone czcionką bold), a w 4 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych (brak informacji dla Chorwacji). We wspomnianych krajach lek jest finansowany w pełni. W Estonii i na Słowacji dostęp do leku jest indywidualny dla chorych, a w Grecji finansowanie ograniczone jest do zarejestrowanych wskazań.


Wnioskodawca w przypadku wszystkich wnioskowanych opakowań nie przedstawił warunków refundacji leku w Chorwacji.

---

<sup>10</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

## 11. Opinie ekspertów

Tabela 45. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Revlimid we wnioskowanym wskazaniu.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. Dariusz Wołowicz	„Nie ma innych technologii medycznych o skuteczności podobnej do przedmiotowej technologii mogących mieć zastosowanie w tym stanie chorobowym (możliwe jest jeszcze stosowanie erytropoetyn, ale są one mniej skuteczne w MDS niskiego/pośredniego 1 ryzyka z izolowaną del 5q niż w innych postaciach MDS niskiego/pośredniego 1 ryzyka”	„Nie znam takich argumentów”	„Powyższa technologia winna być finansowana ze środków publicznych”
	„Lek jest standardem postępowania w proponowanych sytuacjach klinicznych i jego skuteczność jest potwierdzona. Wskazania są bardzo rygorystyczne i eliminują znacznie częstsze występowanie delecji 5q we współistnieniu z innymi zaburzeniami cytogenetycznymi. Podstawową jest tutaj opinia grupy czołowych specjalistów w dziedzinie MDS działającej pod egidą Europejskiej Sieci Białaczkowej European Leukemia Net opublikowana w Blood w 2013 roku. Warto zaznaczyć, że chodzi o niewielką liczbę chorych w skali Polski.”	„Nie znam takich powodów”	„Moim zdaniem lek w tym wskazaniu powinien być w katalogu chemioterapii”

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) w opakowaniach: 2,5 mg, 7 kaps., EAN 5909991185633, 2,5 mg, 21 kaps., EAN 5909991185626, 5 mg, 21 kaps., EAN 5909990086696, 10 mg, 21 kaps., EAN 5909990086702 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, dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

Lek miałby być dostępny w ramach programu lekowego z bezpłatną odpłatnością. Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań, w których produkt leczniczy ma być refundowany. Zaproponowano instrument podziału ryzyka.

### Problem zdrowotny

MDS z izolowaną del(5q) należy do chorób klonalnych układu krwiotwórczego. Ten rodzaj MDS wg WHO 2008 charakteryzuje się: anemią, ew. trombocytopenią, małą ilością blastów (<1%) we krwi oraz zmianą cytogenetyczną w postaci izolowanej del(5q), ew. podwyższoną liczbą megakariocytów z hipolobulacją jąder, liczbą blastów <5% oraz brakiem pałeczek *Auera* w szpiku kostnym. MDS niskiego i pośrednio-1 ryzyka wg IPSS cechuje się dobrym rokowaniem.

W Polsce izolowana del(5q) dotyczy 5% pacjentów z MDS. Szacuje się, że dla tego zespołu chorobowość wynosi 50-60 pacjentów, a zapadalność <20 chorych rocznie.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla lenalidomidu we wnioskowanym wskazaniu wskazał najlepsze leczenie objawowe (BSC). Jest to postępowanie zalecane w wytycznych klinicznych oraz aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu. Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, które wchodzi w skład BSC, uznano za technologię, która może zostać częściowo zastąpiona przez wnioskowany lek.

## Skuteczność kliniczna

Na podstawie analizy retrospektywnej (Giagounidis 2014) dla populacji chorych z izolowaną delecją 5q wykazano istotnie statystycznie wyższą różnicę prawdopodobieństw oraz wyższe prawdopodobieństwo występowania niezależności od przetoczeń  $\geq 26$  tygodni w grupie lenalidomidu 10 mg oraz 5 mg w porównaniu do placebo. W grupie chorych leczonych lenalidomidem 10 mg wykazano istotnie statystycznie wyższą różnicę prawdopodobieństw oraz wyższe prawdopodobieństwo występowania odpowiedzi cytogenetycznej łącznie (całkowita + częściowa) oraz całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w porównaniu do placebo. Natomiast wyniki dla tej dawki odnośnie częściowej odpowiedzi cytogenetycznej były rozbieżne: wykazano istotnie statystycznie wyższą różnicę prawdopodobieństw, jednak bez osiągnięcia istotności dla prawdopodobieństwa wystąpienia tego punktu końcowego. Dla dawki 5 mg wykazano nieistotną statystycznie różnicę prawdopodobieństw oraz nieistotne statystycznie prawdopodobieństwo występowania całkowitej oraz częściowej odpowiedzi cytogenetycznej w porównaniu do placebo. Dla dawki 5mg wyniki były rozbieżne odnośnie odpowiedzi cytogenetycznej łącznie: wykazano istotnie statystycznie wyższą różnicę prawdopodobieństw, jednak bez osiągnięcia istotności dla prawdopodobieństwa wystąpienia tego punktu końcowego. Można przypuszczać, że wspomniane rozbieżności wynikają z małej populacji pacjentów (N= 26), u której oceniana była odpowiedź cytogenetyczna. Wykazano ponadto, że mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (niezależność od przetoczeń trwająca  $\geq 26$  tygodni) wyniosła 4,3 tygodnia (zakres: 0,3 - 14,7) w grupie LEN 10 mg oraz 4,2 tygodnia (zakres: 0,3 - 12,3) w grupie LEN 5 mg vs. 0,3 (0,3 - 0,3) w grupie placebo. Natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta dla żadnej dawki, ale dolna granica 95%CI wyniosła 1,6 roku i 0,8 roku, odpowiednio w grupie LEN 10 mg i 5 mg. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 4,0 lata [95%CI: 2,5; NR]; 3,5 roku [95%CI: 1,7; 4,8] oraz 2,9 roku [95%CI: 2,2; 4,2] odpowiednio w grupie LEN 10 mg, LEN 5 mg oraz w grupie placebo. Ryzyko wystąpienia progresji do AML w ciągu 2 lat wynosiło: 12,6% [95%CI: 5,4; 27,7]; 17,4% [95%CI: 8,7; 33,3] oraz 16,7% [95%CI: 8,3; 32,0] odpowiednio: w grupie LEN 10 mg; 5 mg oraz placebo, a w ciągu 4 lat: odpowiednio: 30,6% [95%CI: 18,1; 48,8], 35,4% [21,4; 54,6] oraz 43,3% [95%CI: 27,6; 63,1]. Mediana czasu do progresji do ostrej białaczki szpikowej nie została osiągnięta w grupach lenalidomidu.

Badanie MDS-003 (badanie otwarte, II fazy) wykazało, że mediana przeżycia całkowitego od rozpoznania zespołów mielodysplastycznych wynosiła 7,6 roku. Niezależność od przetoczeń trwająca  $\geq 8$  tygodni obserwowano u 72% chorych. Wśród chorych odpowiedź cytogenetyczną łącznie (całkowita oraz częściowa) obserwowano u 77%, natomiast całkowitą remisję cytogenetyczną u 45%. Przedłużona obserwacja badania MDS-003 (List 2014) wykazała, że niezależność od przetoczeń trwająca  $\geq 8$  tygodni wystąpiła u 85% chorych. Mediana czasu trwania odpowiedzi I-rzędowego punktu końcowego wyniosła 2,3 roku, a mediana przeżycia całkowitego wyniosła 3,9 roku [95%CI: 3,1; 4,7]. Również podczas tego badania mediana czasu do progresji do AML nie została osiągnięta.

## Skuteczność praktyczna

Badanie Kuendgen 2013 - częstość występowania progresji do AML w ciągu 2 i 5 lat wynosiły odpowiednio 6,6% i 18,1% u chorych leczonych LEN oraz vs. 7,4% i 16,9% u chorych nieleczonych lenalidomidem, natomiast mediana czasu do progresji do AML nie została osiągnięta w obu grupach chorych. Prawdopodobieństwo przeżycia w ciągu 2 i 5 lat wynosiły odpowiednio 93,5% i 60,2% w grupie LEN vs. 76,1% i 44,4% w grupie chorych nieleczonych. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 6,1 roku [95%CI: 5,1; 6,8] w grupie LEN oraz 4,6 roku [95%CI: 3,2; 6,1] u chorych nieleczonych.

Badanie Mallo 2013 - według autorów badania występowanie izolowanej delecji 5q nie było związane z częstszym występowaniem odpowiedzi na leczenie, niezależności od przetoczeń lub całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w porównaniu do delecji 5q a jedynie była związana z występowaniem poprawy odpowiedzi hematologicznej.

Badanie Le Bras 2011 - niezależność od przetoczeń trwająca  $\geq 8$  tygodni wystąpiła u 65% chorych, odpowiedź cytogenetyczną (całkowitą lub częściową) obserwowano u 63% chorych.

## Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki analizy post hoc dla populacji z izolowaną del(5q) wykazały istotnie statystycznie wyższą różnicę ryzyk (RD) oraz istotnie statystycznie wyższe ryzyko (RR) występowania infekcji oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 łącznie w grupie LEN 10 mg oraz 5 mg w porównaniu do grupy placebo. Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4. (> 5% chorych) w grupie LEN 10 mg i 5 mg w porównaniu z placebo wykazano istotnie statystycznie wyższe różnice ryzyk oraz wyższe ryzyko wystąpienia: neutropenii, trombocytopenii oraz dla leukopenii odnośnie istotnie wyższej różnicy ryzyk (wyjątek: brak różnic istotnych statystycznie dla ryzyka wystąpienia leukopenii stosunku do obu dawek).

W ww. populacji chorych pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazano istotności statystycznej dla różnicy ryzyk oraz ryzyka występowania: krwotocznych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, anemii 3/4 stopnia, zakrzepicy żył głębokich 3/4 stopnia.

Ponadto odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki lenalidomidu wyniósł 60% oraz 58% odpowiednio w grupie LEN 10 mg i LEN 5mg.

Wg ChPL Revlimid do najczęstszych działań niepożądanych lenalidomidu należą: zapalenia i zakażenia, mielosupresja, epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, układu nerwowego, układu oddechowego, żołądkowo-jelitowe, skórne, mięśniowo-szkieletowe, widzenia oraz ogólne (zmęczenie, obrzęk, gorączka, objawy grypopodobne).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

W analizie podstawowej wnioskodawcy ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 396 130 zł/QALY bez RSS oraz [redacted] zł/QALY z RSS, a z perspektywy wspólnej 374 453 zł/QALY bez RSS oraz [redacted] zł/QALY z RSS. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revlimid 10 mg wynosi 8 714,77 zł bez RSS oraz [redacted] zł z RSS z perspektywy NFZ i 9 413,25 zł bez RSS oraz [redacted] zł z RSS z perspektywy wspólnej. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revlimid 5 mg oraz 2,5 mg w opakowaniu zawierającym 21 kapsułek wynosi 8 311,83 zł bez RSS oraz [redacted] zł z RSS z perspektywy NFZ i 8 978,02 zł bez RSS oraz [redacted] zł z RSS z perspektywy wspólnej. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revlimid 2,5 mg w opakowaniu zawierającym 7 kapsułek wynosi 2770,61 zł bez RSS oraz [redacted] zł z RSS z perspektywy NFZ i 2992,67 zł bez RSS oraz [redacted] zł z RSS z perspektywy wspólnej. Niezależnie od perspektywy oraz zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka wnioskowana technologia była nieefektywna kosztowo. Wniosek nie zmieniał się w żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości.

Ze względu na rozbieżności schematu dawkowania w modelu ze schematem określonym w ChPL, analityk Agencji przeprowadził oszacowania własne, uwzględniający schemat dawkowania bliższy określonymu w ChPL leku Revlimid, w których ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 520 622 zł/QALY bez RSS i [redacted] zł/QALY z RSS, a z perspektywy wspólnej 498 944 zł/QALY bez RSS i [redacted] zł/QALY z RSS. Cena progowa zbytu netto w tym scenariuszu w przypadku produktu Revlimid 10 mg wynosi 7088,53 zł bez RSS oraz [redacted] zł z RSS z perspektywy NFZ i 7658,09 zł bez RSS oraz [redacted] zł z RSS z perspektywy wspólnej. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revlimid 5 mg oraz 2,5 mg w opakowaniu zawierającym 21 kapsułek wynosi 6760,78 zł bez RSS oraz [redacted] zł z RSS z perspektywy NFZ i 7304,01 zł bez RSS oraz [redacted] zł z RSS z perspektywy wspólnej. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revlimid 2,5 mg w opakowaniu zawierającym 7 kapsułek wynosi 2253,59 zł bez RSS oraz [redacted] zł z RSS z perspektywy NFZ i 2434,67 zł bez RSS oraz [redacted] zł z RSS z perspektywy wspólnej.

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

Wyliczenia autorów BIA wnioskodawcy wykazały, że zmiana sposobu finansowania lenalidomidu z chemioterapii niestandardowej na wnioskowany program lekowy będzie związana z wydatkami NFZ w wysokości: [redacted] w kolejnych dwóch latach analizy.

Wyliczenia analityka Agencji (uwzględniono wszystkie wnioskowane prezentacje leku Revlimid, większą liczbę pacjentów i wyższą wartość punktu za diagnostykę w programie lekowym niż w analizie wnioskodawcy) wykazały, że zmiana sposobu finansowania lenalidomidu z chemioterapii niestandardowej na wnioskowany program lekowy będzie związana z wydatkami NFZ w wysokości: [redacted]. Są to wydatki wynikające nie tylko ze zmiany sposobu finansowania monitorowania leczenia pacjentów, ale głównie z przyrostu pacjentów w ramach programu lekowego.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie zgłoszono uwag. W opinii analityków Agencji istnieją pewne wątpliwości do zapisów w części dotyczącej schematu dawkowania leków, w której poinformowano, że „liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21”. Natomiast zgodnie z ChPL Revlimid lek ten w niższych dawkach może być podawany przez 28 dni w cyklu.

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

We wszystkich ośmiu odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca się do stosowania lenalidomidu u pacjentów z MDS z del(5q) z grupy niskiego i pośredniego-1 ryzyka z objawową anemią, w tym w trzech z nich wskazano, że po niepowodzeniu lub nieskuteczności wcześniejszego leczenia.



---

Z pięciu znalezionych rekomendacji cztery (francuska, brytyjska, australijska oraz szkocka) zalecały refundację lenalidomidu 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, w tym jedna z nich pod warunkiem zastosowania zaproponowanego przez firmę instrumentu podziału ryzyka. Pozostała rekomendacja kanadyjska zalecała, aby niniejszy produkt leczniczy nie był refundowany, jeśli cena nie zostanie obniżona, jednakże ostateczną decyzją lenalidomid został refundowany w ramach Exceptional Access Programme.

#### **Uwagi dodatkowe**

Należy mieć na uwadze, że przedstawione w analizie klinicznej wyniki nie odpowiadają całkowicie wnioskowanej populacji. Populacja włączona do badań (zarówno analizy post-hoc, jak i badań o niższej jakości) dotyczyła pacjentów z MDS z del(5q), jednak nie wszyscy z nich mieli np. niskie/pośrednie-1 ryzyko wg IPSS (z wyjątkiem badania Le Bras 2011). Nie jest też jasne, czy włączani do badań pacjenci mieli podawany lenalidomid, w sytuacji gdy inne sposoby leczenia były niewystarczające lub niewłaściwe.

Wnioskodawca nie uwzględnił w swoich analizach wszystkich wnioskowanych dawek leków – 2,5 mg, argumentując to brakiem danych i jego prawdopodobnie nieznacznym zużyciem w praktyce.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

<b>BJH 2014</b>	Sally B. Killick, Chris Carter, Dominic Culligan, Christopher Dalley, Emma Das-Gupta, Mark Drummond, Helen Enright, Gail L. Jones, Jonathan Kell, Juliet Mills, Ghulam Mufti, Jane Parker, Kavita Raj, Alexander Sternberg, Paresh Vyas, David Bowen and British Committee for Standards in Haematology Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes
<b>Bozkaya 2011</b>	Bozkaya D, Mahmoud D et al, Cost Savings Associated with Transfusion Independence in Patients with Myelodysplastic Syndrome with a 5qdeletion, Value in Health 2011;14(3):A160,
<b>Buckstein 2011</b>	Buckstein R, Alibhai SM, Lam A, Mamedov A, Zhang L, Lee C et al. The health-related quality of life of MDS patients is impaired and most predicted by transfusion dependence, hemoglobin and age. Leuk Res 2011;35.
<b>Buckstein 2009</b>	Buckstein R, Alibhai S, Lam A,Zhang L, Mamedov A, Cheung MC, Callum J, Piliotis E, Tsiao J, Lin Y, Wells RA. Transfusion Dependence and Low Hemoglobin Have the Greatest Impact On Quality of Life (QOL) in MDS Patients - a Tertiary Care Cross Sectional and Longitudinal Study. %1st ASH AnnualMeeting and Exposition: abstract 2500. <a href="https://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Paper22870.html">https://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Paper22870.html</a> [stan na 10.06.2014].
<b>CADTH</b>	Strona internetowa CADTH <a href="http://www.cadth.ca/">http://www.cadth.ca/</a>
<b>Dwilewicz-Trojaczek 2008</b>	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)
<b>ELN 2014</b>	Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes (MDS) in adults. Recommendations from the European LeukemiaNet, European LeukemiaNetMalcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, Della Porta MG, Fenaux P, Gattermann N, Germing U, Jansen JH, Mittelman M, Mufti G, Platzbecker U, Sanz GF, Selleslag D, Skov-Holm M, Stauder R, Symeonidis A, van de Loosdrecht AA, de Witte T, Cazzola M; European Leukemia Net, Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet.
<b>EMA 2011</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/09/news_detail_001343.jsp&amp;mid=WC0b01ac058004d5c">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/09/news_detail_001343.jsp&amp;mid=WC0b01ac058004d5c</a> [z dn. 26.02.2015 r.]
<b>EMA 2013</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000717/WC500146340.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000717/WC500146340.pdf</a> [data dostępu: 25.02.2014]
<b>EMA 2013</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150639.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150639.pdf</a> , [z dn. 26.02.2015 r.]
<b>ESMO 2014</b>	P. Fenaux, D. Haase, G. F. Sanz, V. Santini, C. Buske, Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii57-iii69.
<b>ESMO 2014</b>	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
<b>FDA 2009</b>	<a href="http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafetynewsletter/ucm168112.htm">http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafetynewsletter/ucm168112.htm</a> [z dn. 26.02.2015 r.]
<b>FDA 2011</b>	<a href="http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm250575.htm">http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm250575.htm</a> [z dn. 26.02.2015 r.]
<b>FDA 2012</b>	<a href="http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm302939.htm">http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm302939.htm</a> [z dn. 26.02.2015 r.]
<b>FDA 2013</b>	<a href="http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm109337.htm">http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm109337.htm</a> <a href="http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafetynewsletter/ucm168112.htm">http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafetynewsletter/ucm168112.htm</a> [z dn. 26.02.2015 r.]
<b>FDA 2014</b>	<a href="http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm299519.htm">http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm299519.htm</a> [z dn. 26.02.2015 r.]
<b>Fenaux 2011</b>	Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, Muus P, Te Boekhorst P, Sanz G, Del Cañizo C, Guerci-Bresler A, Nilsson L, Platzbecker U, Lübbert M, Quesnel B, Cazzola M, Ganser A, Bowen D, Schlegelberger B, Aul C, Knight R, Francis J, Fu T, Hellström-Lindberg E; MDS-004 Lenalidomide del5q Study Group. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood. 2011 Oct 6;118(14):3765-76.
<b>Giagounidis 2014</b>	Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, Sanz G, Platzbecker U, Muus P, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Te Boekhorst P, Del Cañizo C, Guerci-Bresler A, Nilsson L, Lübbert M, Quesnel B, Ganser A, Bowen D, Schlegelberger B, Göhring G, Fu T, Benettaib B, Hellström-Lindberg E, Fenaux P. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. Eur J Haematol. 2014 May 10. doi: 10.1111/ejh.12380. [Epub ahead of print]
<b>Goss 2006</b>	Goss TF, Szende A, et al, Cost Effectiveness of Lenalidomide in the Treatment of Transfusion- Dependent Myelodysplastic Syndromes in the United States, Cancer Control 2006;13(SUPPL.):17-25,
<b>HAS</b>	Strona internetowa HAS <a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil</a>
<b>IHiT 2010</b>	Praktyczne zalecenia leczenia zespołów mielodysplastycznych ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania lenalidomidu w przypadku obecności del(5q)Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych 2013 2010 rok, . Tom II. Krzakowski M, Warzocha K (red, Hematologia;2010, tom 1, nr 1, 71–79). Gdańsk 2013. Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne
<b>Informator NFZ</b>	Informacja o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w latach 2008-2015 <a href="http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&amp;dzialnr=19&amp;artnr=1483">http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&amp;dzialnr=19&amp;artnr=1483</a>
<b>Interna</b>	Andrzej Szczeklik, Piotr Gajewski, Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2014 - Choroby wewnętrzne

<b>Szczeklika 2014</b>	s.1653-1659
<b>Kuendgen 2013</b>	Kuendgen A1, Lauseker M, List AF, Fenaux P, Giagounidis AA, Brandenburg NA, Backstrom J, Glasmacher A, Hasford J, Germing U; International Working Group on MDS with del(5q). Lenalidomide does not increase AML progression risk in RBC transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk MDS with del(5q): a comparative analysis. <i>Leukemia</i> . 2013 Apr;27(5):1072-9
<b>Le Bras 2011</b>	Le Bras F, Sebert M, Kelaidi C, Lamy T, Dreyfus F, Delaunay J, Banos A, Blanc M, Vey N, Schmidt A, Visanica S, Eclache V, Turlure P, Beyne-Rauzy O, Guerci A, Delmer A, de Botton S, Rea D, Fenaux P, Adès L. Treatment by Lenalidomide in lower risk myelodysplastic syndrome with 5q deletion--the GFM experience. <i>Leuk Res</i> . 2011 Nov;35(11):1444-8.
<b>Leitch 2013</b>	Leitch HA, Buckstein R, Shamy A, Storrington JM. The immunomodulatory agents lenalidomide and thalidomide for treatment of the myelodysplastic syndromes: a clinical practice guideline. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2013 Feb;85(2):162-92.
<b>Mallo 2013</b>	Mallo M, Del Rey M, Ibáñez M, Calasanz MJ, Arenillas L, Larráyoiz MJ, Pedro C, Jerez A, Maciejewski J, Costa D, Nomdedeu M, Diez-Campelo M, Lumberras E, González-Martínez T, Marugán I, Such E, Cervera J, Cigudosa JC, Alvarez S, Florensa L, Hernández JM, Solé F. Re-sponse to lenalidomide in myelodysplastic syndromes with del(5q): influence of cytogenetics and mutations. <i>Br J Haematol</i> . 2013 Jul;162(1):74-86.
<b>MDS-003</b>	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. <i>N Engl J Med</i> . 2006 Oct 5;355(14):1456-65.
<b>MDS-003</b>	List AF, Bennett JM, Sekeres MA, Skikne B, Fu T, Shammo JM, Nimer SD, Knight RD, Gi-agounidis A. Extended survival and reduced risk of AML progression in erythroid-responsive lenalidomide-treated patients with lower-risk del(5q) MDS. <i>Leukemia</i> . 2014 May;28(5):1033-40.
<b>MZ 03.2015</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r.
<b>Nachtnebel 2012</b>	Nachtnebel A, Maran PR, Alberti Ch, Garbaty T, Czeczot J. Lenalidomide (Revlimid®) for the treatment of low/intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. Ludwig Boltzmann Institute of Health Technology Assessment. Horizon Scanning in On-cology Nr. 28. Vienna, May 2012.
<b>NCCN 2015</b>	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myelodysplastic syndromes. Version 2.20142015. <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf</a> <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf</a> [dostęp 14.16.037.2015 r.]
<b>NFZ</b>	Strona internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia <a href="http://www.nfz.gov.pl/new/index.php">http://www.nfz.gov.pl/new/index.php</a>
<b>NFZ nr 15/2014/DGL</b>	Zarządzenie Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) <a href="http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=6066">http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=6066</a>
<b>NFZ nr 2/2015/DGL</b>	Zarządzenie Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne <a href="http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=6469">http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=6469</a>
<b>NFZ nr 28/2012/DGL</b>	Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne <a href="http://nfz.gov.pl/new/?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=4912">http://nfz.gov.pl/new/?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=4912</a>
<b>NFZ nr 82/2013/DS OZ</b>	Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna <a href="http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=5843">http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=5843</a>
<b>NFZ nr 85/2014 DGL</b>	Zarządzenie Nr 85/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2014 r. w sprawie warunków realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne - program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej <a href="http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=6434">http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=6434</a>
<b>NICE</b>	Strona internetowa NICE <a href="http://guidance.nice.org.uk/Type">http://guidance.nice.org.uk/Type</a>
<b>Nordic MDS Group 2014</b>	Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia Nordic MDS Group Issue 7, 6th update, 1st of February 2014
<b>Obwieszczenie MZ z dnia 24.06.2014 r</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56) <a href="http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0009/20205/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf">http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0009/20205/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf</a>
<b>Ontario</b>	Strona internetowa Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care <a href="http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced_rec_table.html">http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced_rec_table.html</a>
<b>orpha.net</b>	<a href="http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_Search.php?lng=EN&amp;data_id=57610&amp;search=Drugs_Search_Simple&amp;data_type=Status&amp;Typ=Sub">http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_Search.php?lng=EN&amp;data_id=57610&amp;search=Drugs_Search_Simple&amp;data_type=Status&amp;Typ=Sub</a> [data dostępu: 25.02.2014]

<b>PBAC</b>	Strona internetowa PBAC <a href="http://www.pbac.pbs.gov.au/">http://www.pbac.pbs.gov.au/</a>
<b>Prescrire</b>	Prescrire 2012; lenalidomid - second cancers.
<b>PTAC</b>	Strona internetowa PTAC <a href="http://www.pharmac.health.nz/">http://www.pharmac.health.nz/</a>
<b>PTOK 2013</b>	Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek, Zespoły mielodysplastyczne
<b>Revicki 2013</b>	Revicki DA, Brandenburg NA, Muus P, Yu R, Knight R, Fenaux P. Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: results from a randomized clinical trial. <i>Leuk Res.</i> 2013 Mar;37(3):259-65.
<b>NICE 2013</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence, Lenalidomide for the treatment of myelodysplastic syndromes associated with deletion 5q cytogenetic abnormality, Single Technology Appraisal, January 2013,*
	Riemsma R, Al M, Blommestein H, Deshpande S, Ryder S, Worthy G, Noake C, Armstrong N, Severens JL, Kleijnen J. Lenalidomide for the treatment of myelodysplastic syndromes associated with deletion 5q cytogenetic abnormality: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2013. (Riemsma 2013a)
	Lenalidomide for the treatment of myelodysplastic syndromes associated with deletion 5q cytogenetic abnormality Addendum to Evidence Review Group's Report following Celgene's new evidence submission with approved patient access scheme of 8th November 2013 (Riemsma 2013b)
<b>SIE, SIES, GITMO 2010</b>	Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, Barosi G, Billio A, Di Maio M, Finelli C, Locatelli F, Marchetti M, Morra E, Musto P, Visani G, Tura S; Italian Society of Hematology, Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines.
<b>SMC</b>	Strona internetowa SMC <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice_Directory/SMC_Advice_Directory">http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice_Directory/SMC_Advice_Directory</a>
<b>SMC 2014</b>	Scottish Medicines Consortium, Lenalidomide 2,5mg, 5mg, and , 10mg, hard capsules (Revlimid®), SMC No, (942/14), February 2014,
<b>SMC 2014</b>	SMC. SMC Advice No. (942/14) lenalidomide 2.5mg, 5mg, and , 10mg, hard capsules (Revlimid®).
<b>Szende 2009</b>	Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. <i>Health Qual Life Outcomes</i> 2009;7:81.
<b>URPL 2011</b>	<a href="http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1692/original/Revlimid_-_DHPC_PL_FINAL.pdf?1303204753">http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1692/original/Revlimid_-_DHPC_PL_FINAL.pdf?1303204753</a> ; data dostępu: 26.02.2015 r.
<b>URPL 2012</b>	<a href="http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3805/original/DDL_2012_02_Final.pdf?1354002358">http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3805/original/DDL_2012_02_Final.pdf?1354002358</a> ,
<b>URPL 2012b</b>	<a href="http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2990/original/DDL_2011_03_Final.pdf?1329407668">http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2990/original/DDL_2011_03_Final.pdf?1329407668</a> ; data dostępu: 26.02.2015 r.
<b>URPL 2013</b>	<a href="http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4503/original/DDL_2013_02_MDS_PL_Final_Ref.pdf?1372251575">http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4503/original/DDL_2013_02_MDS_PL_Final_Ref.pdf?1372251575</a> , data dostępu: 26.02.2015 r.

## 14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, lipiec 2014.
- Zal. 2. ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza kliniczna. Warszawa, lipiec 2014.
- Zal. 3. ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza ekonomiczna. Warszawa, lipiec 2014.
- Zal. 4. ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, lipiec 2014.
- Zal. 5. ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, lipiec 2014.
- Zal. 6. ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z izolowaną delecją 5q. Uzupelnienie. Warszawa, luty 2015.