



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Darbepoetyna alfa, epoetyna alfa we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46 (zespoły mielodysplastyczne) D46.0 (oporna niedokrwistość bez syderoblastów), D46.1 (oporna niedokrwistość z syderoblastami), D46.2 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów), D46.3 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją), D46.4 (oporna niedokrwistość, nieokreślona), D46.7 (inne zespoły mielodysplastyczne), D46.9 (zespół mielodysplastyczny, nieokreślony) w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS bez del(5q)

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Raport Nr: AOTMiT-BOR-434-4/2015

Warszawa, marzec 2015 r.

Zastosowane skróty:

AML - acute myeloid leukemia, ostra białaczka szpikowa

CMML – przewlekła białaczka mielomonocytowa

ESA – czynnik stymulujący erytropoezę

FAB – Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska

G-CSF – czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów

IPSS – International Prognostic Scoring System

MDS – zespoły mielosysplastyczne

r-HuEPO – rekombinowane ludzkie poetyny

RA – niedokrwistość oporna na leczenie

RAEB – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów

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

RARS – niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu.....	4
2. Problem decyzyjny	5
3. Problem zdrowotny.....	5
3.1. Interwencje wnioskowane i komparatory	9
3.1.1. Interwencje	9
3.1.2. Wskazania zarejestrowane	9
3.1.3. Komparatory	10
3.1.4. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	11
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	11
4.1. Rekomendacje kliniczne	11
4.2. Rekomendacje refundacyjne	16
5. Analiza kliniczna	16
5.1. Metodologia analizy klinicznej.....	16
5.2. Badania włączone do analizy.....	17
5.3. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo	17
5.4. Bezpieczeństwo wg Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	19
5.5. Podsumowanie analizy klinicznej.....	20
6. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	21
7. Podsumowanie – kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	21
Piśmiennictwo	23

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

11-03-2015
PLA.4600.108.2015.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Darbepoetyna alfa, epoetyna alfa we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

- D46 (zespoły mielodysplastyczne)
- D46.0 (oporna niedokrwistość bez syderoblastów),
- D46.1 (oporna niedokrwistość z syderoblastami),
- D46.2 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów),
- D46.3 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją),
- D46.4 (oporna niedokrwistość, nieokreślona),
- D46.7 (inne zespoły mielodysplastyczne),
- D46.9 (zespół mielodysplastyczny, nieokreślony)

w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS bez del(5q)

Typ zlecenia: przygotowanie przeglądu systematycznego w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Oceniana technologia medyczna:

Substancja czynna, nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, Kod EAN

Darbepoetinum alfa	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 500 µg/ml	1 wstrz. 1 ml	5909990340330
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 500 µg/ml	1 amp.-strz.a 1 ml	5909990739035
	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m.	6 amp.-strz.	5909990072477
Epoetinum alfa	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m.	6 amp.-strz.	5909990072552
	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 40000 j.m./ml	6 amp.-strz.a 1 ml	5909990845170

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa	Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna
Aranesp	Amgen Europe B.V.	koncentrat do wstrzykiwań
Binocrit	Sandoz GmbH	koncentrat do wstrzykiwań

2. Problem decyzyjny

W dniu 11.03.2015 r. wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia pismem z dnia 11.03.2015 r., znak PLA.4600.108.2015.1.ISU dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne darbepoetyna alfa, epoetyna alfa w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych 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)

w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS bez del(5q).

3. Problem zdrowotny

ICD-10:

D46 (zespoły mielodysplastyczne)

D46.0 (oporna niedokrwistość bez syderoblastów),

D46.1 (oporna niedokrwistość z syderoblastami),

D46.2 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów),

D46.3 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją),

D46.4 (oporna niedokrwistość, nieokreślona),

D46.7 (inne zespoły mielodysplastyczne),

D46.9 (zespół mielodysplastyczny, nieokreślony)

Definicja

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

Klasyfikacje MDS

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

Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB)

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

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

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

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

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

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

Zespoły mielodysplastyczne	Krew obwodowa	Szpik
Cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją (RCUD, <i>refractory cytopenia with unilineage dysplasia</i>): niedokrwistość oporna na leczenie (RA, <i>refractory anemia</i>) neutropenia oporna na leczenie (RN, <i>refractory neutropenia</i>) małopłytkowość oporna na leczenie (RT, <i>refractory thrombocytopenia</i>)	Monocytopenia lub duocytopenia* Blasty < 1%	Jednoliniowa dysplazja ($\geq 10\%$ komórek danej linii) < 5% blastów < 15% pierścieniowatych syderoblastów
Niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS, <i>refractory anemia with ring sideroblasts</i>)	Niedokrwistość Brak blastów	Dysplazja tylko linii czerwono krwinkowej < 5% blastów > 15% pierścieniowatych syderoblastów
Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (RCMD, <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i>)	Cytopenia (e)** , *** Blasty < 1% Brak pałeczek Auera < 1 g/l monocytów	Dysplazja ≥ 2 linii komórkowych (> 10% komórek) < 5% blastów Brak pałeczek Auera \pm 15% pierścieniowatych syderoblastów
Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB, <i>refractory anemia with excess blasts</i>)	RAEB-1: Cytopenia (e) Blasty < 5%** Brak pałeczek Auera < 1 g/l monocytów	RAEB-1: Jedno- lub wieloliniowa dysplazja 5-9% blastów Brak pałeczek Auera
	RAEB-2: Cytopenia (e) 5–19% blastów Pałeczki Auera (\pm) < 1 g/l monocytów	RAEB-2: Jedno- lub wieloliniowa dysplazja 10-19% blastów Pałeczki Auera (\pm)
Zespół mielodysplastyczny związany z izolowaną delecją chromosomu 5q (<i>myelodysplastic syndrome associated with isolated del[5q]</i>)	Cytopenia (e) $\leq 1\%$ blastów***	Dysplazja < 10% komórek jednej lub więcej linii krwiotworzenia Obecność zmian cytogenetycznych potwierdzających rozpoznanie MDS < 5% blastów
Nieklasyfikowalny zespół mielodysplastyczny (MDS-U, <i>myelodysplastic syndrome, unclassifiable</i>)	Niedokrwistość Prawidłowa lub zwiększona liczba płytek krwi Blasty < 1%	Prawidłowa lub zwiększona liczba megakariocytów z hipolobulacją jąder < 5% blastów Izolowana delecja 5q Brak pałeczek Auera

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

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

International Prognostic Scoring System (IPSS)

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

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

Punktacja					
Zmienna prognostyczna	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blasty w szpiku (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Kariotyp*	Dobry	Pośredni	Zły	-	-
Cytopenia**	0/1	2/3	-	-	-

Tabela 3. Międzynarodowy system prognostyczny IPSS dla zespołów mielodysplastycznych a czas przeżycia chorych i ryzyko transformacji w AML.

Kategoria ryzyka (% IPSS)	Ogólny wynik	Mediana przeżycia (lata)	25% transformacji w AML (lata) przy braku leczenia
Niskie (33)	0	5,7	9,4
Pośrednio niskie (38)	0,5-1,0	3,5	3,3
Pośrednio wysokie (22)	1,5-2,0	1,1	1,1
Wysokie (7)	≥2,5	0,4	0,2

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

WHO Prognostic Scoring System (WPSS)

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

Tabela 4. Indeks prognostyczny zespołów mielodysplastycznych oparty na klasyfikacji WHO (WPSS).

Punktacja	0	1	2	3
Podtyp MDS wg klasyfikacji WHO z 2008 r.	RCUD, RARS, zespół 5q-	RCMD RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Kariotyp	Prawidłowy; del(5q); -Y; del(20q)	Inne zmiany	Zaburzenia chromosomu 7. ≥3 nieprawidłowości	-
Zapotrzebowanie na przetoczenia kkc	Bez przetoczeń	Regularne przetoczenia*		

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

Kategoria ryzyka	Ogólny wynik	Mediana przeżycia (lata)
Bardzo niskie	0	>10
Niskie	1	>5
Pośrednie	2 lub 1 i włóknienie szpiku	4
Wysokie	3-4 lub 2 i włóknienie szpiku	2
Bardzo wysokie	5-6 lub 3-4 i włóknienie szpiku	1

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

kkcz – koncentrat krwinek czerwonych; MDS – zespoły mielodysplastyczne; RAEB – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów; RARS – niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCMD – cytopenia oporna na

leczenie z wieloliniową dysplazją; RCMD-RS – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCUd – cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia; WPSS – *WHO prognostic scoring system* (Interna Szczeklika 2014).

Epidemiologia

Zapadalność roczna w Europie wynosi 2,1–12,6/100000, a w grupie wiekowej >70 lat – 15–50/100000. Mediana wieku zachorowań wynosi 60–75 lat. Mężczyźni chorują ~2 razy częściej niż kobiety (Interna Szczeklika 2014).

Etiologia i patogeneza

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

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

MDS może się też rozwinąć w przebiegu niedokrwistości aplastycznej.

Rozwój MDS jest związany z nieprawidłowościami proliferacji, dojrzewania i apoptozy komórek hematopoezy. Komórkowość szpiku jest prawidłowa lub zwiększona, a mimo to we krwi obwodowej stwierdza się cytopenie. Jest to wynikiem nasilonej apoptozy (związanej z działaniem TNF- α) i występuje przede wszystkim we „wczesnych MDS”, tj. RA, RARS, RCMD. W postaciach zaawansowanych nasila się proliferacja i wydłuża czas przeżycia komórek (RAEB-1 i -2). W rozwoju nieefektywnej hematopoezy podejrzewa się rolę autoreaktywnego klonu limfocytów T oraz niekorzystnego wpływu nasilonej angiogenezy. Progresja MDS do postaci bardziej zaawansowanych wiąże się ze skróceniem długości telomerów, nasiloną metylacją i inaktywacją genu p15^{INK4b}, który odgrywa zasadniczą rolę w regulacji cyklu komórkowego (Interna Szczeklika 2014).

Obraz kliniczny

Objawy są niecharakterystyczne i związane z:

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

Powiększenie wątroby, śledziony lub węzłów chłonnych występuje rzadko (Interna Szczeklika 2014).

Diagnostyka

W rozpoznaniu MDS przeprowadza się następujące badania pomocnicze:

1. Morfologia krwi obwodowej: u ~1/2 chorych pancytopenia, prawie u wszystkich chorych niedokrwistość (zwykle makrocytowa), u większości leukopenia z neutropenią; odsetek blastów 0–19%, nieprawidłowości morfologiczne neutrofilów, małopłytkowość, retikulocytopenia.
2. Badanie szpiku: cechy zaburzeń hematopoezy dotyczących od jednej do wszystkich linii krwinkotwórczych, w niektórych podtypach zwiększony odsetek blastów, w biopsji aspiracyjnej komórkowość szpiku zwykle prawidłowa lub zwiększona, w trepanobiopsji nieprawidłowe rozmieszczenie komórek prekursorowych, czasem włóknienie; w badaniu cytochemicznym w niektórych podtypach obecne złogi żelaza w erytoblastach (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 (Interna Szczeklika 2014).

Leczenie i jego cele

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

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

1. Leczenie postaci wczesnych: u chorych o pośrednim/małym ryzyku wg IPSS obejmuje podawanie czynników stymulujących erytropoezę (+/- G-CSF), leków immunosupresyjnych (ATG, cyklosporyna), talidomidu, lenalidomidu.
2. Leczenie intensywne: chemioterapia skojarzona (leki jak w ostrej białaczce szpikowej), leki demetylujące (azacytydyna, decytabina), allo-HCT (jedyna metoda zapewniająca wyleczenie).
3. Leczenie wspomagające: podstawowa metoda leczenia:
 - a. niedokrwistość → przetoczenia KKCz (preparaty ubogoleukocytarne), leki stymulujące erytropoezę (dobrej odpowiedzi na leczenie można się spodziewać u chorych wymagających miesięcznie <2 j. KKCz, ze stężeniem endogennej erytropoetyny <500 j.),
 - b. neutropenia → G-CSF, skaza krwotoczna małopłytkowa → przetoczenia KKP (Interna Szczeklika 2014).

3.1. Interwencje wnioskowane i komparatory

3.1.1. Interwencje

Darbepoetyna alfa

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości, Inne leki stosowane w leczeniu niedokrwistości. Kod ATC: B03XA02.

Mechanizm działania: Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormone glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę. Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenne i rekombinowane ludzkie erytropoetyny (r-HuEPO) posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogenne hormone. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach in vivo. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny. (ChPL Aranesp).

Epoetyna alfa

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA01

Mechanizm działania: erytropoetyna jest glikoproteiną, która jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicujący stymuluje tworzenie erytrocytów z erytroidalnych komórek prekursorowych (komórek macierzystych).

Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 do 40 000 daltonów. Frakcja białkowa cząsteczki stanowi około 58% i składa się z 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe są połączone z cząsteczką białka przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna alfa uzyskana metodą inżynierii genetycznej jest glikozylowana i identyczna pod względem składu aminokwasowego i węglowodanowego z endogenną erytropoetyną ludzką, która została wyizolowana z moczu pacjentów z niedokrwistością (ChPL Binocrit).

3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Darbepoetyna alfa

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego) (ChPL Aranesp).

Epoetyna alfa

Leczenie niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i pediatrycznych:

- Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów pediatrycznych i dorosłych poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej.
- Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą.

Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie ilości przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów łitych, 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).

Produkt Binocrit może być stosowany w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń. Należy rozważyć jego zastosowanie w tym wskazaniu z uwagi na doniesienia o ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych. Leczenie należy stosować jedynie u 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 nie mniej niż 5 jednostek dla mężczyzn).

Produkt Binocrit może być stosowany w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi od 900 do 1800 ml.

W postępowaniu okołoperacyjnym należy zawsze stosować zasady dobrej praktyki zarządzania produktami krwi (ChPL Binocrit).

3.1.3. Komparatory

Obecnie w Polsce w ocenianych rozpoznaniach wg ICD-10 ze środków publicznych finansowane są następujące substancje czynne: busulfan, deferazyroks, azacytydyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, etoposyd, fludarabina, hydroksykarbamid, idarubicyna, merkaptopuryna, metotreksat i tioguanina (Obwieszczenie MZ z dnia 20.02.2015 r.)

W ramach raportu oceny świadczenia świadczenia opieki zdrowotnej, nr AOTM-OT-431-33/2014 (27.08.2014 r.): *Lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9 – Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej*, przedstawiono następujące dane dotyczące finansowanych technologii we wnioskowanych rozpoznaniach:

- 1) w ramach chemioterapii stosowano następujące refundowane substancje czynne (podano w zmniejszającej się kolejności) w okresie od stycznia do maja 2014 r.:
 - D46: epoetyna beta p, azacytydyna, ondansetron,
 - D46.0: darbepoetyna alfa p, azacytydyna, epoetyna beta p, ondansetron,
 - D46.1: azacytydyna,
 - D46.2: azacytydyna, cytarabina, ondansetron, filgrastim,
 - D46.3: cytarabina, azacytydyna, filgrastim, ondansetron,
 - D46.4: cyklofosfamid, darbepoetyna alfa p,
 - D46.7: azacytydyna, epoetyna beta p, darbepoetyna alfa p, ondansetron, cytarabina, hydroksykarbamid, fludarabina,
 - D46.9: azacytydyna, ondansetron, filgrastim, darbepoetyna alfa p, hydroksykarbamid;

W ramach chemioterapii niestandardowej stosowano również w 2014 r. (styczeń-maj): darbepoetynę alfa w rozpoznaniu: D46.9, azacytydynę w rozpoznaniach: D46.1, D46.7, deferazyroks w rozpoznaniach: D46, D46.0, D46.7, D46.9, a w 2013 r.: darbepoetynę alfa w rozpoznaniu: D46.9, azacytydynę w rozpoznaniach: D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.7, D46.9, deferazyroks w rozpoznaniach: D46, D46.0, D46.2, D46.4, D46.7. Źródło: raport AOTM-OT-431-33/2014 (korespondencja NFZ)

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

Polskie wytyczne zalecają:

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

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

W Agencji nie oceniano dotychczas darbepoetyny alfa i epoetyny alfa w przedmiotowych wskazaniach.

Dotychczas Rada oceniała lek lenalidomid w podobnym wskazaniu, tj.: w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46 (zespoły mielodysplastyczne), D46.0 (oporna niedokrwistość bez syderoblastów), D46.1 (oporna niedokrwistość z syderoblastami), D46.2 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów), D46.3 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją), D46.4 (oporna niedokrwistość, nieokreślona), D46.7 (inne zespoły mielodysplastyczne), D46.9 (zespół mielodysplastyczny, nieokreślony) z delecją ramienia długiego chromosomu 5-iego (tzw. del 5q) z grupy niskiego ryzyka lub pośredniego-1 ryzyka.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 18 marca 2015 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia. Łącznie odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych (w tym 2 polskie rekomendacje – PUO 2013 i IHiT 2010) dotyczące leczenia MDS. Jedna z rekomendacji (ESMO 2014) przedstawia szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS, MDS, u których nie występuje delecja 5q. Epoetyna zalecana jest w pierwszej linii leczenia u pacjentów z brakiem delecji 5q w schemacie EPO +/- G-CSF. W przypadku niepowodzenia terapii w drugiej linii leczenia zaleca się terapie eksperymentalne (z azacytydyną, lenalidomidem +/- EPO lub lekami eksperymentalnymi).

Tabela 6. Rekomendacje kliniczne i wytyczne leczenia MDS

Kraj/region, organizacja, rok	Rekomendacje kliniczne	Darbepoetyna, epoetyna
Polska PTOK, 2013	<p>W planowaniu leczenia chorych na MDS decydującą rolę odgrywa określona kategoria ryzyka. Ponadto ważnymi determinantami są wiek i stan pacjenta, ponieważ wpływają na tolerancję określonych metod leczenia. Opcje terapeutyczne obejmują leczenie objawowe oraz cytoredukcyjne o niskiej i wysokiej intensywności. Wszyscy chorzy powinni otrzymywać odpowiednie leczenie objawowe i zostać zakwalifikowani do jednej z 2 głównych grup:</p> <p>1) niskiego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS niskiego i pośrednio niskiego ryzyka (pośrednio-1);</p> <p>2) wysokiego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS pośrednio wysokiego (pośrednio-2) i wysokiego ryzyka.</p> <p>W przypadku chorych z grupy niskiego ryzyka głównym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie poprawy hematologicznej, podczas gdy u chorych z grupy wysokiego ryzyka za cel nadrzędny uznaje się zmianę naturalnego przebiegu choroby, a nawet wyleczenie. Jedyną metodą, która może prowadzić do wyleczenia, jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation).</p> <p><u>Leczenie objawowe</u> Leczenie objawowe MDS obejmuje przetaczanie ubogoleukocytarnych kkcw w przypadku objawowej niedokrwistości lub koncentratu krwinek płytkowych w przypadku ciężkiej trombocytopenii albo krwawień spowodowanych trombocytopenią. Jeśli pacjent jest potencjalnym kandydatem do allo-HSCT, zaleca się rozważenie zastosowania preparatów</p>	<p>Czynnik stymulujący erytropoezę (epoetyna, darbepoetyna) stosowane są w leczeniu pacjentów z MDS w ramach leczenia objawowego u pacjentów z niskim stężeniem endogennej erytropoetyny (sEpo, ang. serum erythropoietin; ≤500 mjm./ml).</p> <p>W przypadku chorych z grupy niskiego ryzyka, u których stężenie sEpo w surowicy wynosi 500</p>

Kraj/region, organizacja, rok	Rekomendacje kliniczne	Darbepoetyna, epoetyna
	<p>napromienianych. W przypadku krwawień opornych na przetaczanie płytek krwi lub ciężkiej trombocytopenii można rozważyć podanie kwasu aminokapronowego lub innych leków o działaniu antyfibrynolitycznym.</p> <p>W przypadku nadmiernej akumulacji żelaza należy prowadzić jego stałą chelatację. Deferoksaminę podaje się chorym, którzy otrzymali powyżej 20 j. kkc, u których należy się spodziewać dalszych przetoczeń oraz u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi powyżej 1000 ng/ml. Leczenie z użyciem czynników wzrostu należy rozważyć w przypadku opornych na leczenie objawowych cytopenii. Na przykład, leczenie rekombinowanym czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor) lub czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, granulocyte-monocyte-colony stimulating factor) należy rozważyć u chorych z neutropenią oraz nawracającymi lub opornymi na leczenie zakażeniami bakteryjnymi.</p> <p>Zastosowanie czynników stymulujących erytropoezę (ESA, erythroid stimulating agents) w leczeniu objawowej niedokrwistości zaleca się szczególnie u pacjentów z niskim stężeniem endogennej erytropoetyny (sEpo, ang. serum erythropoietin; ≤ 500 mjm./ml). W każdym przypadku należy ocenić stężenie żelaza, kwasu foliowego oraz witaminy B12 i w miarę możliwości skorygować ich niedobór. Odpowiedź erytroidalna występuje zwykle w ciągu 6-8 tygodni leczenia. Szybszą odpowiedź można uzyskać, rozpoczynając leczenie od większych dawek. Brak odpowiedzi na leczenie ESA może być wskazaniem do łącznego zastosowania G-CSF. W RARS zaleca się rozpoczynanie leczenia kombinacją ESA i G-CSF. Docelowe stężenie hemoglobiny to wartości nieprzekraczające 12 g/dl, odpowiedź uzyskuje się u 30-60% chorych z czasem trwania przez około 24 miesiące. Brak odpowiedzi po kolejnych 2 miesiącach od zwiększenia dawki ESA \pm G-CSF jest wskazaniem do zakończenia tego leczenia. Stosowanie ESA w leczeniu niedokrwistości w MDS nie skraca przeżycia. W retrospektywnych badaniach skandynawskich i w badaniu francuskim wykazano wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia.</p> <p><u>Leczenie chorych na MDS z grupy niskiego ryzyka</u></p> <p>Chorzy z cytopeniami niewielkiego stopnia nie wymagają leczenia. Osoby z objawową niedokrwistością są klasyfikowane na podstawie stężenia sEpo. Pacjenci, u których stężenie sEpo w surowicy wynosi 500 mjm./ml lub mniej, powinni być leczeni przy użyciu ESA \pm G-CSF. U osób, które nie odpowiadają na leczenie, należy rozważyć zastosowanie 5-azacytydyny (Aza-C), decytabiny (5-aza-2'-deoksycytydina) lub lenalidomidu. Lenalidomid jest także lekiem z wyboru w zespole del(5q). W przypadku chorych, u których nie uzyska się odpowiedzi na to leczenie, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, a w przypadku głębokiej cytopenii opornej na leczenie – allo-HSCT.</p> <p>Chorzy z niedokrwistością i sEpo wynoszącym ponad 500 mogą być poddani próbie leczenia immunosupresyjnego. Dotyczy to zwłaszcza chorych w wieku poniżej 60 lat i nosicieli HLA-DR15+ (HLA – ludzkie antygeny leukocytarne, ang. human leukocyte antigens) oraz MDS przebiegającego z obecnością klonu komórek PNH+ i/lub hipoplastycznej postaci MDS. Leczenie immunosupresyjne obejmuje podawanie globuliny antytymocytowej (40 mg/dobę i.v. przez kolejne 4 dni) z cyklosporyną lub bez niej, lub samej cyklosporyny. W przypadku osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć leczenie Aza-C, decytabiną lub udział w badaniu klinicznym.</p> <p>W przypadku chorych, u których stężenie sEpo w surowicy wynosi powyżej 500 mjm./ml, a którzy mają niskie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć leczenie Aza-C, decytabiną lub lenalidomidem. W przypadku pozostałych pacjentów lub osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na to leczenie, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub allo-HSCT.</p> <p><u>Leczenie chorych na MDS z grupy wysokiego ryzyka</u></p> <p>Rodzaj leczenia zależy od tego, czy chorzy mogą być kandydatami do intensywnej chemioterapii i allo-HSCT, czyli od wieku i stanu ogólnego, obecności chorób towarzyszących, dostępności odpowiedniego dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych i osobistych preferencji pacjenta dotyczących leczenia. W przypadku chorych będących kandydatami do allo-HSCT, dla których dostępny jest dawca, preferuje się zgodnego dawcę spokrewnionego. Kondycjonowanie mieloablacyjne stosuje się u młodych pacjentów, podczas gdy allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, reduced-intensity conditioning) jest preferowane u osób w starszym wieku. U chorych z grup ryzyka pośrednio wysokiego i wysokiego według IPSS poniżej 65. roku życia allo-HSCT powinno być wykonywane w możliwie krótkim czasie od rozpoznania MDS, zaś w przypadku chorych z grup mniejszego ryzyka korzystne może być odroczenie transplantacji na okres kilku lat, do czasu progresji choroby.</p> <p>U chorych spełniających wymogi intensywnej terapii, dla których dawca krwiotwórczych komórek macierzystych nie jest dostępny lub u których liczba blastów w szpiku kostnym wymaga redukcji, należy rozważyć zastosowanie intensywnej chemioterapii indukującej remisję, podobnie jak w AML: antybiotyk antracyklinowy (daunorubicyna) w połączeniu z arabinozydem cytozyny. Chociaż odsetek odpowiedzi jest mniejszy, a czas utrzymywania się efektów tej metody leczenia jest krótszy w porównaniu ze standardem leczenia AML, terapia ta może być korzystna u części pacjentów. W przypadku chorych, dla których dostępny jest potencjalny dawca komórek macierzystych i którzy wymagają zmniejszenia blastozy w szpiku kostnym, uzyskanie nawet częściowej remisji ($\leq 10\%$ blastów w szpiku) może być wystarczające do przeprowadzenia allo-HSCT.</p> <p>Chorzy w starszym wieku niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii mogą otrzymać</p>	<p>mjm./ml lub mniej, rekomenduje się leczenie przy użyciu ESA \pm G-CSF.</p>

Kraj/region, organizacja, rok	Rekomendacje kliniczne	Darbepoetyna, epoetyna
	<p>leki o działaniu hipometylującym, zaliczane do grupy inhibitorów metylotransferazy DNA (DMTI, DNA methyl transferase inhibitor): Aza-C oraz decytabinę. Leczenie należy stosować do progresji lub do wystąpienia nasilonych działań niepożądanych. Minimalna liczba cykli przed uznaniem leczenia Aza-C lub decytabiną za nieskuteczne powinna wynosić 4-6. Ponieważ dane w dużej mierze wskazują, że u osób, które uzyskały odpowiedź na leczenie, dochodzi do zmiany naturalnego przebiegu choroby oraz zmniejszenia częstości progresji w AML, głównymi kandydatami do leczenia tymi lekami są chorzy na MDS z grupy wysokiego ryzyka oraz chorzy, którzy nie są kandydatami do bardziej intensywnej terapii, i/lub pacjenci będący potencjalnymi kandydatami do allo-HSCT, ale u których należy się spodziewać opóźnienia tej procedury, wynikającego na przykład z niedostępności dawcy. Leki demetylujące wydłużają czas do transformacji w AML, dlatego są szczególnie wskazane jako terapia pomostowa przed planowanym allo-HSCT.</p>	
Polska IHIT, 2010	<p><u>Leczenie pacjentów z grupy niskiego ryzyka</u> (IPSS niskiego i pośrednio niskiego ryzyka). Osoby z anomalią cytogenetyczną del(5q) oraz objawową niedokrwistością powinny otrzymywać lenalidomid. Pozostali pacjenci z objawową niedokrwistością są klasyfikowani na podstawie stężenia sEpo. Osoby, u których stężenie sEpo wynosi 500 mj./ml lub mniej, powinny być leczone rekombinowaną ludzką erytropoetyną lub darbepoetyną z lub bez G-CSF. U osób, które nie uzyskują odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć terapię azacytydyną lub decytabiną albo lenalidomidem. U chorych, u których nie uzyskuje się odpowiedzi na to leczenie, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub HSCT. Pacjenci z niedokrwistością i stężeniem sEpo przekraczającym 500 mj./ml mogą być poddani próbie leczenia immunosupresyjnego. Dotyczy to zwłaszcza chorych w wieku 60 lat lub młodszych i nosicieli HLA-DR15+, z hipoplastyczną postacią MDS i/lub przebiegającą z obecnością klonu PNH+. Leczenie immunosupresyjne obejmuje ATG (globulina antytymocytarna) z cyklosporyną lub podawanie samej cyklosporyny. U osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć leczenie azacytydyną, decytabiną lub udział w badaniu klinicznym. U pacjentów, u których stężenie sEpo w surowicy wynosi ponad 500 oraz małe jest u nich prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne należy rozważyć leczenie azacytydyną, decytabiną lub lenalidomidem. U pozostałych pacjentów lub osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na to leczenie, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub HSCT.</p> <p><u>Leczenie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem</u> (IPSS pośrednio wysokiego i wysokiego ryzyka)</p> <p>Wybór metody leczenia pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zależy od tego, czy mogą być oni zakwalifikowani do intensywnej chemioterapii i/lub HSCT. Decydują o tym wiek i stan ogólny pacjenta, obecność chorób towarzyszących oraz dostępność odpowiedniego dawcy macierzystych komórek krwiotwórczych. Osobiste preferencje pacjenta dotyczące tego typu leczenia wymagają szczególnego rozważenia. U osób będących kandydatami do HSCT, dla których dostępny jest dawca, preferuje się zgodnego dawcę spokrewnionego. Kondycjonowanie mieloablacyjne stosuje się u młodych pacjentów, natomiast wykorzystanie przeszczepu niemieloablacyjnego jest preferowane u osób w starszym wieku. W przeprowadzonym niedawno badaniu wykazano, że u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka w wieku 60 lub mniej lat należy wykonać przeszczepienie w możliwie krótkim czasie od rozpoznania, natomiast u osób z grupy niskiego ryzyka korzystne może być opóźnienie transplantacji do czasu istotnej progresji choroby. U pacjentów spełniających wymogi kwalifikacyjne do intensywnej chemioterapii, dla których dawca komórek macierzystych nie jest dostępny lub u których liczba blastów w szpiku kostnym wymaga obniżenia, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii indukującej remisję. Chociaż odsetek odpowiedzi oraz długość utrzymywania się efektów tej metody leczenia są mniejsze w porównaniu ze standardem leczenia AML, może być ono korzystne u części pacjentów. W przypadku chorych, dla których dostępny jest potencjalny dawca komórek macierzystych i którzy wymagają zmniejszenia blastozy w szpiku kostnym, uzyskanie nawet częściowej remisji może wystarczać do przeprowadzenia HSCT. W tym celu jako terapię pomostową można rozważyć leki z grupy DMTI.</p>	Pacjenci z grupy niskiego ryzyka z objawową niedokrwistością, u których stężenie sEpo wynosi 500 mj./ml lub mniej powinni być leczeni rekombinowaną ludzką erytropoetyną lub darbepoetyną z lub bez G-CSF.
Europa ESMO, 2014	<p><u>Leczenie MDS niskiego bądź pośredniego-1 ryzyka</u></p> <p>Przy objawowej trombocytopenii zalecane są: agonista receptora trombopoetyny, ATG (w przypadku korzystnych cech), azacytydyna (zarejestrowana lub w badaniu klinicznym). W przypadku objawowej neutropenii zalecane jest szerokie spektrum antybiotyków w przypadku gorączki, krótkoterminowe użycie G-CSF, ATG (w przypadku korzystnych cech), azacytydyna (zaakceptowana lub w badaniu klinicznym). Przy objawowej anemii (generalnie przy poziomie hemoglobiny poniżej 10 g/dl), co najmniej dwóm transfuzjom czerwonych krwinek na miesiąc i poziomie serum EPO powyżej 500 u/l oraz delecji 5q zalecany jest lenalidomid. Przy braku delecji 5q zalecane jest leczenie EPO +/- G-CSF (niski poziom odpowiedzi na leczenie) lub druga linia terapii. W przypadku mniej niż dwóch przetoczeń czerwonych krwinek na miesiąc a bo poziomie serum EPO poniżej 500 u/l zalecana jest terapia EPO +/- G-SCF. W przypadku jej niepowodzenia, przy obecności delecji 5q zalecany jest lenalidomid, a przy braku delecji 5q druga linia leczenia. W drugiej linii leczenia dla pacjentów w wieku poniżej 60-65 lat i korzystnych cechach na odpowiedź na leczenie ATG, zalecany jest ten środek, a dla innych pacjentów azacytydyna (jeśli zaakceptowana) lub badanie kliniczne (z azacytydyną, lenalidomidem +/- EPO lub lekami eksperymentalnymi).</p> <p><u>Leczenie MDS pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka</u></p>	Epoetyna zalecana jest w pierwszej linii leczenia u pacjentów z brakiem delecji 5q w schemacie EPO +/- G-CSF. W przypadku niepowodzenia terapii w drugiej linii leczenia zaleca się terapie eksperymentalne (z azacytydyną, lenalidomidem +/- EPO lub lekami eksperymentalnymi).

Kraj/region, organizacja, rok	Rekomendacje kliniczne	Darbepoetyna, epoetyna
	Dla pacjentów w wieku poniżej 65-70 lat (czasami starszych przy dobrej sprawności) z dawką zalecany jest przeszczep komórek macierzystych. Dla pacjentów w wieku powyżej 65-70 lat lub bez dawcy do przeszczepu zalecane jest w przypadku pacjentów poniżej 60-65 roku życia i o niekorzystnym kariotypie chemioterapia podobna do stosowanej przy białaczce lub azacytydyna, a dla innych pacjentów azacytydyna. Przy niepowodzeniu lub nawrocie zaleca się rozważenie badania klinicznego lub leczenie objawowego. Dla osłabionych pacjentów zalecana jest terapia podtrzymująca.	
USA NCCN, 2014	<p>Chorzy z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1 oraz z objawową anemią i delecją części chromosomu 5q (del(5q)) powinni otrzymać lenalidomid. W przypadku odpowiedzi na leczenie lenalidomidem zalecana jest kontynuacja terapii. Chorzy z istotnym klinicznie obniżeniem liczby neutrofilii (<500/μl) lub płytek krwi (<25 000/μl) powinni unikać leczenia lenalidomidem. Alternatywną opcję terapeutyczną dla lenalidomidu u chorych z del(5q) i objawową anemią może stanowić udział w badaniu klinicznym środków stymulujących erytropoezę ESA, kiedy poziom sEPO wynosi \leq500 mU/ml.</p> <p>Leczenie chorych z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1, z objawową anemią bez del(5q) zależy od poziomu sEPO. Chorzy z sEPO \leq500 mU/ml powinni być leczeni ESA (epoetyną alfa lub darbepoetyną alfa) z lub bez czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). W przypadku braku odpowiedzi rekomendowane jest leczenie immunosupresyjne (IST; ang. immunosuppressive therapy), jeżeli istnieje duże prawdopodobieństwo odpowiedzi na takie leczenie. Wśród chorych z grupy niskiego ryzyka MDS najbardziej odpowiednią grupę kandydatów do leczenia IST stanowią chorzy w wieku \leq60 lat z obecnością antygeny HLA-DR15, z obecnością klonu PNH lub z \leq5% blastów w szpiku, lub szpikiem ubogokomórkowym. Alternatywnie, lub w przypadku braku odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne można rozważyć leczenie azacytydyną, decytabiną lub lenalidomidem. W przypadku braku odpowiedzi na stosowanie leków hipometylujących lub lenalidomidu, zalecany jest udział w badaniu klinicznym lub allo-HSCT.</p> <p>Leczenie chorych z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1, z objawową anemią bez del(5q), z sEPO >500 mU/ml zależy od prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne. U chorych z brakiem odpowiedzi na IST powinno być rozważone leczenie azacytydyną, decytabiną lub udział w badaniu klinicznym. U chorych z małym prawdopodobieństwem odpowiedzi na IST zalecane jest rozważenie terapii azacytydyną, decytabiną lub lenalidomidem. W pozostałych przypadkach lub w przypadku braku odpowiedzi na zastosowane leczenie należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub allo-HSCT.</p> <p>W przypadku pacjentów z MSD pośredniego-2 oraz wysokiego ryzyka, którzy są kandydatami do intensywnego leczenia, należy stwierdzić czy są również kandydatami do przeszczepu i dostępny jest dawca. Jeśli tak, zalecany jest przeszczep komórek macierzystych, a w przypadku nawrotu azacytydyna, decytabina lub badanie kliniczne. Jeśli pacjenci nie są kandydatami do przeszczepu lub nie ma dawcy, zalecana jest azacytydyna, decytabina, intensywna chemioterapia lub badanie kliniczne. W przypadku pacjentów, którzy nie są kandydatami do intensywnej terapii, zalecana jest azacytydyna, decytabina lub badanie kliniczne.</p>	Leczenie chorych z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1, z objawową anemią bez del(5q) zależy od poziomu sEPO. Chorzy z sEPO \leq 500 mU/ml powinni być leczeni ESA (epoetyną alfa lub darbepoetyną alfa) z lub bez czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).
Wielka Brytania Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology BCSH, 2014	<p>W przypadku <u>niskiego oraz pośredniego-1 ryzyka według skali IPSS</u>, przy braku możliwości transplantacji, w przypadku odpowiedzi na terapię ESA 0/1 i braku syderoblastów, należy kontynuować leczenie ESA, a w przypadku obecności syderoblastów, podać ESA i G-CSF. U osób w wieku poniżej 60 lat z normalnym kariotypem lub trisomią 8 zaleca się stosowanie ATG i CSA. W przypadku osób z delecją 5q- i co najwyżej jedną inną nieprawidłowością kariotypową, u których terapia ESA nie przyniosła rezultatów zaleca się stosowanie lenalidomidu. W innych przypadkach zalecana jest terapia podtrzymująca.</p> <p>W przypadku pacjentów z <u>pośrednim-2 oraz wysokim ryzykiem</u>, którzy kwalifikują się do przeszczepu zaleca się indukowaną chemioterapię z pre SCT jeśli poziom blastów przekracza 10 % i szpik jest bogatokomórkowy, a SCT bez indukowanej chemioterapii w przypadku, gdy poziom blastów jest niższy niż 10 %, szpik jest ubogokomórkowy i występuje włóknienie. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu zalecana jest terapia podtrzymująca, azacytydyna, intensywna chemioterapia (u osób u których brakuje wysoko ryzykownych kariotypów, z dobrym poziomem sprawności i przy braku istotnych schorzeń współistniejących) lub melfalan, gdy inne terapie są nieodpowiednie, szpik jest ubogokomórkowy, występuje prawidłowy kariotyp i poziom blastów przekracza 5%.</p>	W przypadku niskiego oraz pośredniego-1 ryzyka według skali IPSS, przy braku możliwości transplantacji, w przypadku odpowiedzi na terapię ESA 0/1 i braku syderoblastów, należy kontynuować leczenie ESA, a w przypadku obecności syderoblastów, podać ESA i G-CSF.
Skandynawia Nordic MDS Group 2014	<p>Algorytm leczenia objawowych <u>MDS niskiego ryzyka</u>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wysokiej jakości transfuzja i chelatacja, jeśli wskazana. 2. Ocena pacjentów z pośrednim-1 ryzykiem według skali IPSS do leczenia radykalnego (przeszczep allogenicznego komórek macierzystych), w szczególności w przypadku dodatkowych czynników ryzyka (włóknienie szpiku kostnego, konieczność transfuzji, itp). 3. Ocena pacjentów z RA i RCMD do leczenia immunosupresyjnego. 4. W przypadku pacjentów z niedokrwistością, zalecane jest rozważenie Epo \pm G-CSF u pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w modelu prognostycznym. 5. Leczenie lenalidomidem u pacjentów z niskim lub pośrednim-1 ryzykiem według skali IPSS, w przypadku MDS z del(5q), u którym 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. 	W przypadku pacjentów z niedokrwistością, zalecane jest rozważenie Epo \pm G-CSF.

Kraj/region, organizacja, rok	Rekomendacje kliniczne	Darbepoetyna, epoetyna
	<p>6. U pacjentów z ciężką cytopenią lub uzależnieniem od transfuzji, u których zawiodyły inne terapie, należy rozważyć leczenie w ramach eksperymentalnego badania klinicznego.</p> <p>Algorytm do leczenia pacjentów z <u>MDS wysokiego ryzyka</u>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ocena pacjenta do leczenia radykalnego, allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych. 2. Ocena pacjenta do leczenia azacytydyną 3. Ocena pacjenta do chemioterapii, podobnej do stosowanej w przypadku białaczki, zwłaszcza u młodszych pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem reakcji. 4. Ocena pacjenta do chemioterapii z niskimi dawkami. 5. Tyko opieka podtrzymująca lub leczenie eksperymentalne w ramach badania klinicznego. 	
Europa European LeukemiaNet, 2013	<p>W przypadku pacjentów o niskim ryzyku według skali IPSS, terapia podejmowana jest w przypadku objawowej anemii. Gdy pacjenci mają stężenie sEpo poniżej 500 mU/mL lub mniej niż 2 na miesiąc przetoczenia czerwonych krwinek zaleca się stosowanie rHuEpo (rekombinowana ludzka erytropoetyna) +/- G-CSF. W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją chromosomu 5q, należy podać lenalidomid jeśli poziom sEpo jest powyżej 500 mU/mL i występują przynajmniej dwa przetoczenia RBC na miesiąc, a w przypadku, gdy stężenie sEpo wynosi poniżej 500 mU/mL lub występują mniej niż 2 na miesiąc przetoczenia czerwonych krwinek zaleca się stosowanie rHuEpo +/- G-CSF, a w drugiej kolejności lenalidomidu. Alternatywą jest również przetaczenie RBC. W przypadku osób poniżej 60 roku życia z liczbą blastów poniżej 5 %, bez zaburzeń cytogenetycznych, którzy są zależni od transfuzji zaleca się stosowanie terapii immunosupresyjnej z ATG+CSA (cyklosporyna A).</p> <p>W przypadku pacjentów z pośrednim-1 ryzykiem według skali IPSS, przy objawowej anemii zalecenia są analogiczne jak w przypadku pacjentów o niskim ryzyku. W przypadku pacjentów w wieku do 65-70 lat, małym ryzyku cytogenetycznym lub zwiększającej się liczbie blastów, dostępnym dawcą komórek macierzystych, zaleca się Allo-SCT</p> <p>W przypadku pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka według skali IPSS, postępowanie zależy od wieku i poziomu sprawności. W przypadku osób starszych niż 65-70 lat lub ze słabym poziomem sprawności zaleca się terapię podtrzymującą lub azacytydynę. W przypadku osób w wieku niższym niż 65-70 lat lub z dobrym poziomem sprawności, postępowanie zależy od tego czy jest dostępny dawca komórek macierzystych. W przypadku braku dawcy i niskim ryzyku cytogenetycznym, należy stosować azacytydynę, a gdy poziom blastów przekracza 10 % i nie ma niskiego ryzyka cytogenetycznego należy stosować chemioterapię podobną do stosowanej przy białaczce lub azacytydynę. Gdy dostępny jest dawca komórek macierzystych i poziom blastów nie przekracza 10 % zaleca się Allo-SCT, a w przypadku więcej niż 10 % blastów, chemioterapię podobną jak przy białaczce lub azacytydynę (w ramach badania klinicznego lub rejestru), a później Allo-SCT</p>	<p>W przypadku pacjentów o niskim ryzyku oraz z objawową anemią zaleca się stosowanie rHuEpo (rekombinowana ludzka erytropoetyna) +/- G-CSF.</p> <p>W przypadku pacjentów z pośrednim-1 ryzykiem według skali IPSS, przy objawowej anemii zalecenia są analogiczne jak w przypadku pacjentów o niskim ryzyku.</p>
Włochy SIE, SIES, GITMO, 2010	<p>W leczeniu zespołów mielodysplastycznych zalecane są</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszczepy komórek macierzystych, - leczenie immunosupresyjne, - hipometylacja, - hematopoetyczne czynniki wzrostu, - środki immunomodulujące. <p>Pacjenci z niskim ryzykiem wg IPSS, poziomem hemoglobiny niższym niż 10 g/dl stężenie sEpo poniżej 500 mU/mL powinni być leczeni z użyciem erytropoetyny alfa, erytropoetyny beta, darbepoetyny (poziom B).</p> <p>Erytropoetyna w dawce ustalonej 60–80,000U / tydzień w dwóch podzielonych dawkach (poziom A) lub darbepoetyna w dawce 300 mcg / tydzień są zlecane (poziom B) przez co najmniej 1, do 20 tygodni (poziom B)</p> <p>W trakcie podawania ESA zaleca się suplementację żelazem u pacjentów- z poziomem wysycenia transferyny niższym niż 20% (poziom D)</p> <p>U pacjentów reagujących na leczenie ESA zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki leku aż do osiągnięcia minimalnej dawki przy której występuje odpowiedź na leczenie (poziom D).</p> <p>U pacjentów nie reagujących na monoterapię ESA należy rozważyć terapię kombinowaną z użyciem G-CSF (poziom C).</p>	<p>Erytropoetyna oraz darbepoetyna zalecane są w przypadku leczenia objawowego pacjentów z niskim ryzykiem w g IPSS oraz niskim stężeniem hemoglobiny i sEPO we krwi.</p>

Tabela 7. Rekomendacje kliniczne dotyczące omawianych substancji czynnych – podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	z ograniczeniami	Negatywna	
Polska	PTOK, 2013	+			Leczenie objawowe pacjentów z MDS z niskim stężeniem endokrynnej erytropoetyny. W przypadku chorych z niskiego ryzyka wg IPSS, u których stężenie sEpo w surowicy wynosi 500 mU/ml lub mniej, rekomenduje się leczenie przy użyciu ESA ± G-CSF.

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	z ograniczeniami	Negatywna	
Polska	IHiT, 2010	+			Pacjenci z grupy niskiego ryzyka z objawową niedokrwistością, u których stężenie sEpo wynosi 500 mJ/ml lub mniej powinni być leczeni rekombinowaną ludzką erytropoetyną lub darbeoetyną z lub bez G-CSF.
Europa	ESMO, 2014	+			Epoetyna zalecana jest w pierwszej linii leczenia u pacjentów z brakiem delecji 5q w schemacie EPO +/- G-CSF. W przypadku niepowodzenia terapii w drugiej linii leczenia zaleca się terapie eksperymentalne (z azacytydyną, lenalidomidem +/- EPO lub lekami eksperymentalnymi).
USA	NCCN, 2014	+			Leczenie chorych z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1, z objawową anemią bez del(5q) zależy od poziomu sEPO. Chorzy z sEPO ≤500 mU/ml powinni być leczeni ESA (epoetyną alfa lub darbeoetyną alfa) z lub bez czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).
Wielka Brytania	BCSH 2014	+			W przypadku niskiego oraz pośredniego-1 ryzyka według skali IPSS, przy braku możliwości transplantacji, w przypadku odpowiedzi na terapię ESA 0/1 i braku syderoblastów, należy kontynuować leczenie ESA, a w przypadku obecności syderoblastów, podać ESA i G-CSF.
Skandynawia	Nordic MDS Group 2014 r.	+			W przypadku pacjentów z niedokrwistością, zalecane jest rozważenie Epo ± G-CSF.
Europa	European LeukemiaNet, 2013	+			W przypadku pacjentów o niskim ryzyku oraz z objawową anemią zaleca się stosowanie rHuEpo (rekombinowana ludzka erytropoetyna) +/- G-CSF. W przypadku pacjentów z pośrednim-1 ryzykiem według skali IPSS, przy objawowej anemii zalecenia są analogiczne jak w przypadku pacjentów o niskim ryzyku.
Włochy	SIE, SIES, GITMO, 2010	+			Erytropoetyna oraz darbeoetyna zalecane są w przypadku leczenia objawowego pacjentów z niskim ryzykiem w g IPSS oraz niskim stężeniem hemoglobiny i sEPO we krwi.

4.2. Rekomendacje refundacyjne

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną paklitaksel.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji refundacyjnych dotyczących refundowania darbeoetyny alfa i epoetyny alfa w przedmiotowych wskazaniach.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analizy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (13.03.2015 r.). Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Dodatkowo postanowiono włączyć badania pierwotne opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do

analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne i badania typu *case series* (niekomparatywne) oceniające analizowaną interwencję.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Zapis strategii podano w załączniku do niniejszego opracowania.

Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Tabela 8. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> pacjenci z MDS w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS bez del(5q)	-
<u>Interwencja:</u> darbepoetyna alfa lub epoetyna alfa	
<u>Komparator:</u> dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek	Gdyby w wyn ku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania:</u> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania oraz opisy serii przypadków.
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane.	-

5.2. Badania włączone do analizy

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie odnaleziono jakichkolwiek przeglądów systematycznych literatury oceniających skuteczność epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa w przedmiotowych wskazaniach, tj u pacjentów z MDS w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS bez del(5q).

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa darbepoetyny alfa i epoetyny alfa w leczeniu pacjentów z MDS w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS bez del(5q) włączono dwa badania kliniczne: jedno randomizowane badanie III fazy (Greenberg 2009) oceniające skuteczność terapii z zastosowaniem epoetyny w porównaniu z leczeniem podtrzymującym. Pacjentom z ramienia epoetyny, którzy nie odpowiedzieli na leczenie epoetyną podawano dodatkowo G-CSF. Do analizy włączono również jedno badanie komparatywne z historyczną grupą kontrolną (Park 2008), w którym jako interwencję podawano m.in. epoetynę alfa oraz darbepoetynę alfa.

W obu badaniach zdecydowaną większość pacjentów stanowili pacjenci z grupy niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS bez delecji 5q.

5.3. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo

Skuteczność leczenia MDS ocenia się wg kryteriów zaproponowanych przez Chesona i wsp. w 2000 r. z późniejszą ich modyfikacją z 2006 r. Kryteria te służą do oceny całkowitej (complete remission – CR) lub częściowej remisji (partial remission – PR) oraz do oceny odpowiedzi hematologicznej w zakresie poszczególnych linii komórkowych u osób, które nie uzyskały CR lub PR. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Kryteria odpowiedzi na leczenie zespołów mielodysplastycznych wg International Working Group 2006 r.

Kategoria	Kryteria odpowiedzi (czas trwania odpowiedzi \geq 4 tygodnie)
Całkowita remisja	\leq 5% mieloblastów w szpiku, prawidłowe dojrzewanie komórek dopuszczalna przetrwała dysplazja krew obwodowa: Hb \geq 11g/dl; neutrofile \geq $1,0 \times 10^9/L$; Plt \geq 100×10^9 ; blasty 0%
Częściowa remisja	wszystkie CR kryteria z wyjątkiem: redukcja liczby blastów w szp ku \geq 50%, ale $>$ 5%

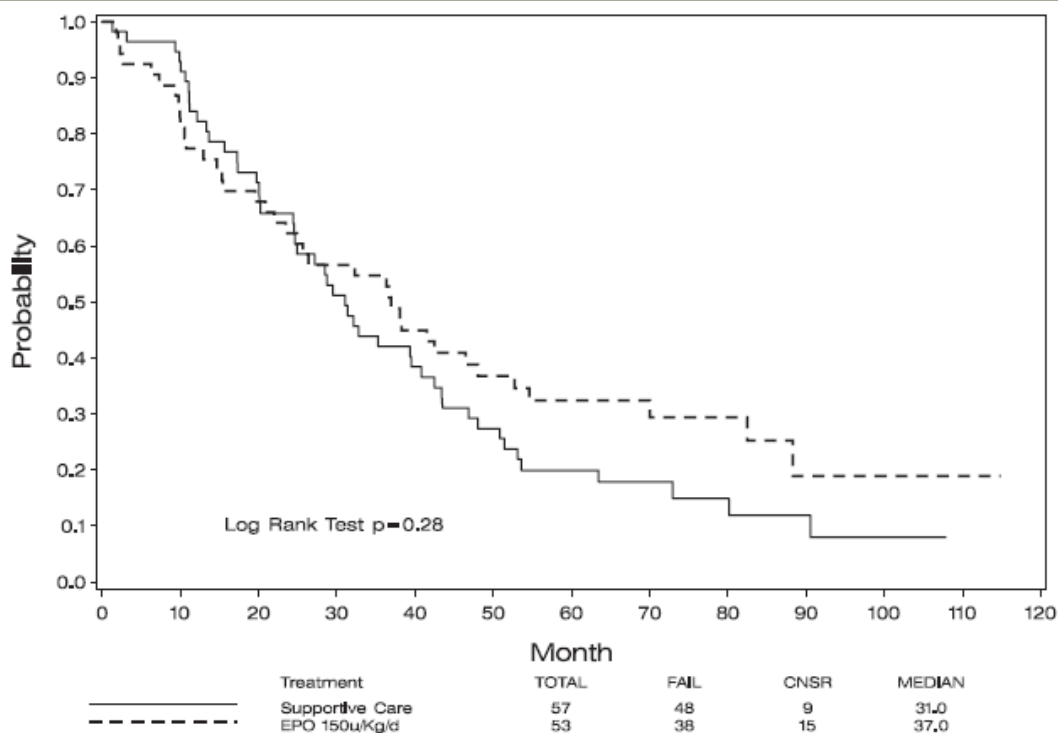
Kategoria	Kryteria odpowiedzi (czas trwania odpowiedzi \geq 4 tygodnie)
Stabilizacja przez 8 tygodni	brak CR i PR ale też bez progresji
Progresja	gdy przed leczeniem $<$ 5% blastów: \geq 50% wzrost liczby blastów do $>$ 5% 5-10%: \geq 50% wzrost liczby blastów do $>$ 10% 10-20%: \geq 50% wzrost liczby blastów do $>$ 20% 20-30%: \geq 50% wzrost liczby blastów do $>$ 30% lub jedno z poniższych: redukcja stężenia Hgb \geq 2 g/dl zależność od przetoczeń \geq 50% obniżenie liczby Płt lub neutrofilii w porównaniu z PR lub CR
Poprawa hematologiczna	Kryteria odpowiedzi (czas trwania \geq 8 tygodni)
Odpowiedź czerwonokrwinkowa	Wzrost stężenia Hgb \geq 1,5 g/dl (przed leczeniem Hgb $<$ 11 g/dl) redukcja liczby przetoczeń KKCZ o \geq 4 j./8 tygodni
Odpowiedź płytkowa (przed leczeniem $<$ $100 \times 10^9/L$)	wzrost liczby płytek o $\geq 30 \times 10^9/L$ (przed leczeniem $> 20 \times 10^9/L$) wzrost liczby płytek o $\geq 30 \times 10^9/L$ (przed leczeniem $> 20 \times 10^9/L$) wzrost liczby płytek o 100% (z $< 20 \times 10^9$ przed leczeniem do $> 20 \times 10^9$ po leczeniu)
Odpowiedź granulocytowa	\geq 100% wzrost liczby neutrofilii i bezwzględna liczba (neutrofile przed leczeniem $<$ $1,0 \times 10^9/L$) $> 0,5 \times 10^9/L$

Greenberg 2009

Randomizowane, prospoketywne badanie III fazy oceniające długoterminową skuteczność leczenia erytropoetyną (EPO, ramię A) z lub bez G-CSF (n=53) w porównaniu do grupy otrzymującej leczenie wspomagające (SC, ramię B), tj. koncentrat krwinek czerwonych (n=57), pacjentów z wczesnym zespołem mielodysplastycznym (grupa ryzyka niskiego i pośredniego 1 wg IPSS). Do badania włączono pacjentów z niedokrwistością oporną na leczenie z obecnością pierścieniowych (RARS), niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów (Refractory Anaemia with Excess of Blasts - RAEB) lub z niepoliferacyjną przewlekłą białaczką mielomonocytową wg kryteriów FAB. W badaniu oceniano całkowitą (CR), częściową (PR), dobrą odpowiedź (GR) na leczenie, stabilizację choroby, progresję choroby (odpowiedź erytroidalna), na podstawie kryteriów odpowiedzi na leczenie zespołów mielodysplastycznych opracowanych przez International Working Group w 2000 r. Odpowiedź musiała być utrzymana przez co najmniej 4 miesiące. Ponadto oceniano: przeżycie całkowite, bezpieczeństwo, progresję do ostrej białaczki szpikowej (AML) oraz jakość życia. Łącznie do badania włączono 110 pacjentów, w tym u 7 pacjentów stwierdzono delecję 5q. Mediana okresu obserwacji wyniosła 5,8 lat (0,8-9,6 lat). Mediana wieku pacjentów wyniosła 73 lata.

Wyniki:

Przed pierwszą oceną (przed upływem 4 miesięcy) z powodu zgonu lub przerwania leczenia z badania utracono 7 pacjentów. W pierwszej fazie leczenia (po 4 miesiącach) odsetek odpowiedzi (CR+GR+PR) na leczenie był i.s. wyższy (p=0,002) w grupie EPO i wyniósł odpowiednio 36% (18/50 pacjentów) vs 9,6% (5/52 pacjentów) w grupie SC. W dalszej obserwacji odpowiedź u chorych otrzymujących epoetynę zwiększyła się do 47%. Chorzy odpowiadający na leczenie mieli istotnie mniejsze stężenie endgonnej EPO (45% EPO $<$ 200 IU/l vs 5% EPO $>$ 200 IU/l). Ogółem u 34,2% pacjentów (25/73 pacjentów) otrzymujących EPO odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 5,8 roku nie odnotowano znamienych różnic w ocenie mediany przeżycia całkowitego EPO vs. SC (2,6 vs 3,1 roku) ani odsetka pacjentów, u których wystąpiła transformacja do AML (7,5% vs 10,5%). Odnotowano i.s. różnice na korzyść grupy SC w ocenie przeżycia całkowitego w ocenie po 4 miesiącach (p=0,01), znamienych różnic nie odnotowano po 6 i 12 miesiącach. U 27 pacjentów rozpoczęto leczenie EPO + G-CSF. Odnotowano znamienne wyższe odsetki występowania trombocytopenii 3 lub 4 stopnia (p<001) oraz hiperbilirubinemii (p=0,002) w grupie EPO niż w grupie SC. Nie odnotowano znamienych różnic w ocenie występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych.



Rysunek 1. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego EPO vs SC.

Park 2008

Retrospektywne badanie oceniające wpływ leczenia epoetyną α , epoetyną β oraz darbepoetyną α z lub bez G-CSF na pacjentów ($n=403$) z zespołem mielodysplastycznym (w tym 75% należało do grupy pacjentów niskiego i pośredniego ryzyka 1 wg IPSS). U 18 pacjentów występowała $del(5q)$. W badaniu oceniano odpowiedź na leczenie po 12 tygodniach stosowania EPO wg kryteriów IWG 2000 oraz wg kryteriów IWG 2006 oraz przedstawiono wyniki porównania dla dwóch kohort pacjentów: leczonych EPO włączonych do badania (French-EPO) vs pacjentów nieleczonych (na podstawie danych z bazy International MDS Risk Analysis Workshop (IMRAW)). Ogółem do badania włączono 403 pacjentów w wieku 66-79 lat (mediana 74 lata).

Całkowita odpowiedź na leczenie

U 62% pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie oraz u 50% odpowiedź erytroidalną wg kryteriów IWG 2000. Wg kryteriów IWG 2006 odpowiedź na leczenie wystąpiła u 50% pacjentów. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła od 20 do 24 miesięcy w zależności od kryteriów IWG 2000 i 2006.

Znamiennie wyższe odsetki odpowiedzi na leczenie obserwowano u pacjentów, u których liczba blastów była mniejsza niż 10%, pacjentów z grupy niskiego i pośredniego ryzyka 1 wg IPSS, pacjentów z anemią niezależną od przetoczeń RBC, o stężeniu endogennej EPO < 200 IU/l tylko wg kryteriów IWG 2006. Znamiennie dłuższa odpowiedź na leczenie obserwowano u pacjentów z istotną odpowiedzią na leczenie (IWI 2000), pacjentów z grupy niskiego i pośredniego ryzyka 1 wg IPSS, u których liczba blastów była mniejsza niż 10%, z nieobecnością wieloliniowej dysplazji. Wykazano i.s. różnice w ocenie 5-letniego przeżycia całkowitego u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie EPO vs pacjenci nieleczeni ($p<0,001$). Nie wykazano różnic w ocenie OS u pacjentów bez odpowiedzi vs pacjenci nieleczeni. Nie wykazano różnic w ocenie progresji do AML.

5.4. Bezpieczeństwo wg Charakterystyki Produktu Leczniczego

ChPL Aranesp

Następujące działania niepożądane określono jako związane z podawaniem produktu Aranesp: nadciśnienie tętnicze, udar, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, drgawki, reakcje alergiczne, wysypka/rumień i aplazja układu czerwono-krwinkowego (ang. pure red cell aplasia, PRCA).

W badaniach, w których Aranesp podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono, że do często i bardzo często występujących działań niepożądanych należą: nadwrażliwość, udar, nadciśnienie tętnicze, wysypka/rumień, ból w miejscu wstrzyknięcia.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono, że do często i bardzo często występujących działań niepożądanych należą: nadwrażliwość, nadciśnienie tętnicze, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej, wysypka/rumień, obrzęki, ból w miejscu wstrzyknięcia.

ChPL Binocrit

U pacjentów z nowotworem i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego krwi. Inne częste działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych epoetyny alfa to zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, drgawki, biegunka, nudności, ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, wysypka i wymioty. Objawy grypopodobne, obejmujące bóle głowy, bóle stawów, bóle mięśni i gorączkę, mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia. Ich częstość może być różna w zależności od wskazania.

W badaniach z wydłużonymi odstępami w dawkowaniu u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych uprzednio dializie zgłaszano niedrożność dróg oddechowych obejmującą przypadki niedrożności górnych dróg oddechowych, niedrożności nosa i zapalenia nosogardzieli.

Ciężkie działania niepożądane obejmują zakrzepicę żylną i tętniczą oraz zatorowość (w tym przypadki śmiertelne), takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica tętnicza (w tym zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego), zakrzepica naczyń siatkówki i zakrzepica przetoki (w tym sprzęt do dializ). Ponadto w badaniach klinicznych epoetyny alfa zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych (w tym zawał mózgu i krwotok mózgowy) i przemijających napadów niedokrwienych. Zgłaszano występowanie tętniaków.

Obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące przypadki wysypki, pokrzywki, reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy.

Podczas leczenia epoetyną alfa pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi występował również przełom nadciśnieniowy z encefalopatią i drgawkami, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Bardzo rzadko (w <1/10 000 przypadkach na pacjentorok) zgłaszano występowanie zależnej od przeciwciał aplazji czystoczerwonokrwinkowej po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa oceniano u 142 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i u 765 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w kontrolowanych placebo rejestracyjnych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Działania niepożądane zgłaszane przez $\geq 0,2\%$ leczonych epoetyną alfa pacjentów w tych badaniach, w dodatkowych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione niżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

5.5. Podsumowanie analizy klinicznej

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie odnaleziono jakichkolwiek przeglądów systematycznych literatury oceniających skuteczność epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa w przedmiotowych wskazaniach, tj u pacjentów z MDS w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS bez del(5q).

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa darbepoetyny alfa i epoetyny alfa w leczeniu pacjentów z MDS w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS bez del(5q) włączono dwa badania kliniczne: jedno randomizowane badanie III fazy (Greenberg 2009) oceniające skuteczność terapii z zastosowaniem epoetyny w porównaniu z leczeniem podtrzymującym. Pacjentom z ramienia epoetyny, którzy nie odpowiedzieli na leczenie epoetyną, podawano dodatkowo G-CSF. Do analizy włączono również jedno badanie komparatywne z historyczną grupą kontrolną chorych nieleczonych (Park 2008), w którym jako interwencję podawano m.in. epoetynę alfa oraz darbepoetynę alfa.

W obu badaniach zdecydowaną większość pacjentów stanowili pacjenci z grupy niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS bez delecji 5q.

Zastosowanie epoetyny oraz darbepoetyny korzystnie wpływało na odpowiedź na leczenie i przeżycie pacjentów w porównaniu z leczeniem alternatywnym (leczenie podtrzymujące, nieleczenie).

6. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Poniżej przedstawiono dane dotyczące preparatów poetyń zgodnych ze zleceniem Ministra Zdrowia (wysokie dawki). Poza tym darbepoetyna alfa i epoetyna alfa w niższych dawkach finansowane są w ramach programu lekowego leczenia niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10: N18).

Tabela 10. Wyciąg z wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r. (finansowanie w ramach chemioterapii)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania	Poziom odpłatności
Darbepoetinum alfa	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 500 µg/ml, 1 wstrz. 1 ml, 5909990340330	1043.1, czynnik stymulujący erytropoezę - darbepoetyna	3402,00	3572,10	3572,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	bezpłatne
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 500 µg/ml, 1 amp.-strz.a 1 ml, 5909990739035		3402,00	3572,10	3572,10		
Epoetin alfa	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m., 6 amp.-strz., 5909990072477	1043.0, czynnik stymulujący erytropoezę	864,00	907,20	907,20		
	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m., 6 amp.-strz., 5909990072552		1728,00	1814,40	1814,40		
	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 40000 j.m./ml, 6 amp.-strz.a 1 ml, 5909990845170		6912,00	7257,60	7257,60		

7. Podsumowanie – kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

W dniu 11.03.2015 r. wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia pismem z dnia 11.03.2015 r., znak PLA.4600.108.2015.1.ISU dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne darbepoetyna alfa, epoetyna alfa w następujących wskazaniach pozarejestrowanych 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)

w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS bez del(5q).

Problem zdrowotny

Zespoły mielodysplastyczne (MDS) są chorobami klonalnymi układu krwiotwórczego, które charakteryzuje nieefektywna hematopoeza i częsta transformacja w ostre białaczki. Zapadalność roczna w Europie wynosi 2,1–12,6/100000, a w grupie wiekowej >70 lat – 15–50/100000. Mediana wieku zachorowań wynosi 60–75

lat. Mężczyźni chorują ~2 razy częściej niż kobiety. 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.

Alternatywne technologie medyczne

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

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

Polskie wytyczne zalecają:

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

przeszczepienie, intensywną chemioterapię (daunorubicyna z cytarabiną), azacytydynę, decytabinę u pacjentów z MDS z grupy wysokiego ryzyka.

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono jakichkolwiek przeglądów systematycznych literatury oceniających skuteczność epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa w przedmiotowych wskazaniach, tj. u pacjentów z MDS w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS bez del(5q).

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa darbepoetyny alfa i epoetyny alfa w leczeniu pacjentów z MDS w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS bez del(5q) włączono dwa badania kliniczne: jedno randomizowane badanie III fazy (Greenberg 2009) oceniające skuteczność terapii z zastosowaniem epoetyny w porównaniu z leczeniem podtrzymującym. Pacjentom z ramienia epoetyny, którzy nie odpowiedzieli na leczenie epoetyną, podawano dodatkowo G-CSF. Do analizy włączono również jedno badanie komparatywne z historyczną grupą kontrolną chorych nieleczonych (Park 2008), w którym jako interwencję podawano m.in. epoetynę alfa oraz darbepoetynę alfa.

W obu badaniach zdecydowaną większość pacjentów stanowili pacjenci z grupy niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS bez delecji 5q.

Zastosowanie epoetyny oraz darbepoetyny korzystnie wpływało na odpowiedź na leczenie i przeżycie pacjentów w porównaniu z leczeniem alternatywnym (leczenie podtrzymujące, nieleczenie).

Rekomendacje kliniczne

Łącznie odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych (w tym 2 polskie rekomendacje – PUO 2013 i IHiT 2010) dotyczące leczenia MDS. Jedna z rekomendacji (ESMO 2014) przedstawia szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z MDS niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS, u których nie występuje delecja 5q. Epoetyna zalecana jest w pierwszej linii leczenia u pacjentów z brakiem delecji 5q w schemacie EPO +/- G-CSF. W przypadku niepowodzenia terapii w drugiej linii leczenia zaleca się terapie eksperymentalne (z azacytydyną, lenalidomidem +/- EPO lub lekami eksperymentalnymi).

Piśmiennictwo

- BCSH 2014** Sally B. Killick, C Carter, D Culligan, C Dalley, E Das-Gupta, M Drummond, H Enright, GL. Jones, J Kell, J Mills, G Mufti, J Parker, K Raj, A Sternberg, P Vyas, D Bowen and British Committee for Standards in Haematology Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes
- Cheson 2000** Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. Blood. 2000;96:3671-3674.
- Cheson 2006** Bruce D. Cheson, Peter L. Greenberg, John M. Bennett, Bob Lowenberg, Pierre W. Wijermans, Stephen D. Nimer, Antonio Pinto, Miloslav Beran, Theo M. de Witte, Richard M. Stone, Moshe Mittelman, Guillermo F. Sanz, Steven D. Gore, Charles A. Schiffer, and Hagop Kantarjian. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood 2006 ;15; 108 (2)
- ChPL Aranesp** Charakterystyka produktu leczniczego Aranesp
- ChPL Binocrit** Charakterystyka produktu leczniczego Binocrit
- ESMO 2014** Fenaux, P.H. 2014. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 25(pp 57-69): 01.
- Greenberg 2009** Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, Paietta E, van der Jagt R, Houston J, Thomas ML, Cella D, Rowe JM, Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). Blood. 2009 Sep 17;114(12):2393-400.
- IHiT 2010** K Warzocha, Praktyczne zalecenia leczenia zespołów mielodysplastycznych ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania lenalidomidu w przypadku obecności del(5q). Hematologia 2010, tom 1, nr 1, 71–79
- Interna Szczeklika 2014** A Szczeklika, P Gajewski, Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2014 - Choroby wewnętrzne s.1653-1659
- LeukemiaNet 2013** Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, Della Porta MG, Fenaux P, Gattermann N, Germing U, Jansen JH, Mittelman M, Mufti G, Platzbecker U, Sanz GF, Selleslag D, Skov-Holm M, Stauder R, Symeonidis A, van de Loosdrecht AA, de Witte T, Cazzola M; European Leukemia Net, Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet.
- NCCN 2014** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Myelodysplastic syndromes Version 2.2014
- Nordic MDS 2014** Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia Nordic MDS Group Issue 7 6th update, 1st of February 2014
- Park 2008** Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, Coiteux V, Leroux G, Lepelley P, Daniel MT, Cheze S, Mahé B, Ferrant A, Ravoet C, Escoffre-Barbe M, Adès L, Vey N, A jassem L, Stamatoullas A, Mannone L, Dombret H, Bourgeois K, Greenberg P, Fenaux P, Dreyfus F; GFM group (Groupe Francophone des Myélodysplasies). Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. Blood. 2008 Jan 15;111(2):574-82.
- PTOK 2013** J Dwilewicz-Trojaczek, Zespoły mielodysplastyczne
- SIE, SIES, GITMO, 2010** Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, Barosi G, Billio A, Di Maio M, Finelli C, Locatelli F, Marchetti M, Morra E, Musto P, Visani G, Tura S; Italian Society of Hematology, Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines.

Załączniki

AOTM-OT-431-33/2014 (27.08.2014 r.): *Lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D46, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7, D46.9 – Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.*

Strategie wyszukiwania

PubMed_13.03.2015

ID	Query	Search
#27	Search (((((((((Myelodysplas*[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract])) OR "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh])) AND (((((((((darbepoietin alfa[Title/Abstract]) OR KRN 321[Title/Abstract]) OR KRN-321[Title/Abstract]) OR KRN321[Title/Abstract]) OR Aranesp[Title/Abstract]) OR Aranest[Title/Abstract])) OR darbepoietin alfa[Title/Abstract]) OR "darbepoietin alfa" [Supplementary Concept])) OR (((((((Anemia*[Title/Abstract]) AND Refractor*[Title/Abstract]) OR "Anemia, Refractory"[Mesh])) AND (((((((((darbepoietin alfa[Title/Abstract]) OR KRN 321[Title/Abstract]) OR KRN-321[Title/Abstract]) OR KRN321[Title/Abstract]) OR Aranesp[Title/Abstract]) OR Aranest[Title/Abstract])) OR darbepoietin alfa[Title/Abstract]) OR "darbepoietin alfa" [Supplementary Concept])))) OR (((("epoetin alfa" [Supplementary Concept]) OR epoetin alfa[Title/Abstract]) OR (((Epogen[Title/Abstract]) OR Eprex[Title/Abstract]) OR HX575[Title/Abstract]) OR binocrit[Title/Abstract]) OR Heberitro[Title/Abstract])) AND (((Anemia*[Title/Abstract]) AND Refractor*[Title/Abstract]) OR "Anemia, Refractory"[Mesh])) OR (((("epoetin alfa" [Supplementary Concept]) OR epoetin alfa[Title/Abstract]) OR (((Epogen[Title/Abstract]) OR Eprex[Title/Abstract]) OR HX575[Title/Abstract]) OR binocrit[Title/Abstract]) OR Heberitro[Title/Abstract])) AND (((Myelodysplas*[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract])) OR "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]))	72
#26	Search (((((((((Myelodysplas*[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract])) OR "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]))	42

ID	Query	Search
	AND (((((((darbepoietin alfa[Title/Abstract] OR KRN 321[Title/Abstract] OR KRN-321[Title/Abstract] OR KRN321[Title/Abstract] OR Aranesp[Title/Abstract] OR Aranest[Title/Abstract])) OR darbepoetin alfa[Title/Abstract] OR "darbepoetin alfa" [Supplementary Concept])) OR (((((((Anemia*[Title/Abstract] AND Refractor*[Title/Abstract])) OR "Anemia, Refractory"[Mesh])) AND Refractor*[Title/Abstract])) OR "Anemia, Refractory"[Mesh])) AND (((((((darbepoietin alfa[Title/Abstract] OR KRN 321[Title/Abstract] OR KRN-321[Title/Abstract] OR KRN321[Title/Abstract] OR Aranesp[Title/Abstract] OR Aranest[Title/Abstract])) OR darbepoetin alfa[Title/Abstract] OR "darbepoetin alfa" [Supplementary Concept]))	
#25	Search (((("epoetin alfa" [Supplementary Concept]) OR epoetin alfa[Title/Abstract] OR (((Epogen[Title/Abstract] OR Eprex[Title/Abstract] OR HX575[Title/Abstract] OR binocrit[Title/Abstract] OR Heberitro[Title/Abstract]))) AND (((Anemia*[Title/Abstract] AND Refractor*[Title/Abstract])) OR "Anemia, Refractory"[Mesh])) OR (((("epoetin alfa" [Supplementary Concept] OR epoetin alfa[Title/Abstract] OR (((Epogen[Title/Abstract] OR Eprex[Title/Abstract] OR HX575[Title/Abstract] OR binocrit[Title/Abstract] OR Heberitro[Title/Abstract]))) AND (((Myelodysplas*[Title/Abstract] AND Syndrom*[Title/Abstract])) OR "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]))	44
#24	Search (((("epoetin alfa" [Supplementary Concept]) OR epoetin alfa[Title/Abstract] OR (((Epogen[Title/Abstract] OR Eprex[Title/Abstract] OR HX575[Title/Abstract] OR binocrit[Title/Abstract] OR Heberitro[Title/Abstract]))) AND (((Anemia*[Title/Abstract] AND Refractor*[Title/Abstract])) OR "Anemia, Refractory"[Mesh]))	12
#23	Search (((("epoetin alfa" [Supplementary Concept]) OR epoetin alfa[Title/Abstract] OR (((Epogen[Title/Abstract] OR Eprex[Title/Abstract] OR HX575[Title/Abstract] OR binocrit[Title/Abstract] OR Heberitro[Title/Abstract]))) AND (((Myelodysplas*[Title/Abstract] AND Syndrom*[Title/Abstract])) OR "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]))	36
#22	Search (("epoetin alfa" [Supplementary Concept]) OR epoetin alfa[Title/Abstract] OR (((Epogen[Title/Abstract] OR Eprex[Title/Abstract] OR HX575[Title/Abstract] OR binocrit[Title/Abstract] OR Heberitro[Title/Abstract]))	1756
#21	Search (((Epogen[Title/Abstract] OR Eprex[Title/Abstract] OR HX575[Title/Abstract] OR binocrit[Title/Abstract] OR Heberitro[Title/Abstract]	217
#20	Search epoetin alfa[Title/Abstract]	906
#19	Search "epoetin alfa" [Supplementary Concept]	1316
#17	Search (((((((Anemia*[Title/Abstract] AND Refractor*[Title/Abstract])) OR "Anemia, Refractory"[Mesh])) AND (((((((darbepoietin alfa[Title/Abstract] OR KRN 321[Title/Abstract] OR KRN-321[Title/Abstract] OR KRN321[Title/Abstract] OR Aranesp[Title/Abstract] OR Aranest[Title/Abstract])) OR darbepoetin alfa[Title/Abstract] OR "darbepoetin alfa" [Supplementary Concept]))	7
#16	Search (((Anemia*[Title/Abstract] AND Refractor*[Title/Abstract])) OR "Anemia, Refractory"[Mesh]	4446
#15	Search (Anemia*[Title/Abstract] AND Refractor*[Title/Abstract]	3610
#14	Search "Anemia, Refractory"[Mesh]	1544
#11	Search (((((((Myelodysplas*[Title/Abstract] AND Syndrom*[Title/Abstract])) OR "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh])) AND (((((((darbepoietin alfa[Title/Abstract] OR KRN 321[Title/Abstract] OR KRN-321[Title/Abstract] OR KRN321[Title/Abstract] OR Aranesp[Title/Abstract] OR Aranest[Title/Abstract])) OR darbepoetin alfa[Title/Abstract] OR "darbepoetin alfa" [Supplementary Concept]))	41
#10	Search (((Myelodysplas*[Title/Abstract] AND Syndrom*[Title/Abstract])) OR "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]	20156
#9	Search (Myelodysplas*[Title/Abstract] AND Syndrom*[Title/Abstract]	12735
#8	Search "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]	16384
#5	Search (((((((darbepoietin alfa[Title/Abstract] OR KRN 321[Title/Abstract] OR KRN-321[Title/Abstract] OR KRN321[Title/Abstract] OR Aranesp[Title/Abstract] OR Aranest[Title/Abstract])) OR darbepoetin alfa[Title/Abstract] OR "darbepoetin alfa" [Supplementary Concept]	1099
#4	Search (((((((darbepoietin alfa[Title/Abstract] OR KRN 321[Title/Abstract] OR KRN-321[Title/Abstract] OR KRN321[Title/Abstract] OR Aranesp[Title/Abstract] OR Aranest[Title/Abstract]	127
#3	Search darbepoetin alfa[Title/Abstract]	647
#2	Search "darbepoetin alfa" [Supplementary Concept]	890

EmBase_13.03.2015

ID	Query	Search
1	exp novel erythropoiesis stimulating protein/	4056
2	darbepoetin.ti,ab,kw.	1595
3	darbepoietin.ti,ab,kw.	96
4	darbopoetin.ti,ab,kw.	16
5	darbopoietin.ti,ab,kw.	15
6	krm 321.ti,ab,kw.	0
7	krm321.ti,ab,kw.	9
8	NESP.ti,ab,kw.	125
9	nespo.ti,ab,kw.	2
10	aranesp.ti,ab,kw.	179
11	Aranest.ti,ab,kw.	0
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	4228

ID	Query	Search
13	exp recombinant erythropoietin/	17483
14	epoetin alfa.ti,ab,kw.	1324
15	Epogen.ti,ab,kw.	91
16	Eprex.ti,ab,kw.	204
17	HX575.ti,ab,kw.	15
18	binocrit.ti,ab,kw.	28
19	Heberitro.ti,ab,kw.	1
20	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	17645
21	exp myelodysplastic syndrome/	27776
22	"Myelodysplas*".ti,ab,kw.	21695
23	"Syndrom*".ti,ab,kw.	802446
24	22 and 23	18704
25	21 or 24	30084
26	exp refractory anemia/	1934
27	"Anemia*".ti,ab,kw.	91414
28	"Refractor*".ti,ab,kw.	118074
29	27 and 28	5639
30	26 or 29	6586
31	25 or 30	33477
32	12 and 31	287
33	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	1554
34	31 and 33	51
35	32 or 34	314

Cochrane_13.03.2015

ID	Search	Hits
#1	darbepoetin:ti,ab,kw or darbepoietin:ti,ab,kw or darbopoetin:ti,ab,kw or darbopoietin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	363
#2	krn 321:ti,ab,kw or krn321:ti,ab,kw or NESP:ti,ab,kw or nespo:ti,ab,kw or aranesp:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
#3	Aranest:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#4	#1 or #2 or #3	397
#5	epoetin alfa:ti,ab,kw or Epogen:ti,ab,kw or Eprex:ti,ab,kw or HX575:ti,ab,kw or binocrit:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	478
#6	Heberitro:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#7	#5 or #6	478
#8	#4 or #7	802
#9	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	281
#10	Myelodysplas*:ti,ab,kw and Syndrom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	630
#11	#9 or #10	658
#12	MeSH descriptor: [Anemia, Refractory] explode all trees	26
#13	Anemia*:ti,ab,kw and Refractor*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	229
#14	#12 or #13	229
#15	#11 or #14	818
#16	#15 and #8	8