



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Konsultacyjnej

Lenalidomid,
w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:
D47.1 (Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku)

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-13/2014

Warszawa, marzec 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną lenalidomid

Zakres wyłączenia jawności: dane przekazane przez NFZ dotyczące średnich ważonych cen za mg produktów stosowanych w chemioterapii niestandardowej dla leków przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną lenalidomid

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: przedsiębiorcy posiadający aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną

Zastosowane skróty:

ALT – aminotransferaza alaninowa

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AST – aminotransferaza asparaginianowa

CT – tomografia komputerowa

CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

FNCLCC – *French National Federation of Cancer Centres*

HAS – *Haute Autorite de Sante*

HTA – ocena technologii medycznych

MRI – rezonans magnetyczny

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

PTAC – *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*

SMC – *Scottish Medicines Consortium*

WHO – *World Health Organization*

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny.....	6
2.2. Opis świadczeń alternatywnych	10
2.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
2.4. Interwencje wnioskowane i komparatory	11
2.4.1. Interwencja	11
2.4.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....	11
2.4.1.2. Wskazania zarejestrowane.....	11
2.4.2. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej.....	12
3. Opinie ekspertów.....	15
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	15
4.1. Rekomendacje kliniczne	15
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	16
5. Analiza kliniczna	16
5.1. Metodologia analizy klinicznej.....	16
5.2. Wyniki analizy klinicznej.....	17
5.3. Bezpieczeństwo	22
5.3.1. Dane dotyczące bezpieczeństwa w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [5]	23
6. Analiza ekonomiczna	27
7. Analiza wpływu na budżet	28
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	29
8. Podsumowanie	29
9. Piśmiennictwo.....	34
10. Aneks.....	35
10.1. Strategia wyszukiwania informacji.....	35
10.2. Diagram selekcji badań	37

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

10-01-2014
MZ-PLD-460-19199-72/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie produktu leczniczego lenalidomid w rozpoznaniu określonym kodem D47.1 w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

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

Wnioskowana technologia medyczna:

Lenalidomid - Revlimid

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

ICD-10: D47.1 (Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku)

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego lenalidomid w rozpoznaniu określonym kodem D47.1 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

W korespondencji z dnia 10 stycznia 2014 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: D47.1 (Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku). W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego lenalidomid oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach.

2.1. Problem zdrowotny

Nowotwory mieloproliferacyjne są klonalnymi rozrostami komórki macierzystej szpiku charakteryzującymi się proliferacją jednej lub kilku linii komórek – granulocytów, erytrocytów, megakariocytów lub mastocytów. Częstość występowania zespołów mieloproliferacyjnych szacuje się na około 6-9/100 tys. Przewlekłe choroby mieloproliferacyjne początkowo mają łagodny przebieg – zachowana hematopoeza, nadprodukcja określonej linii komórkowej, większa lub mniejsza tendencja do metaplastji szpikowej w śledzionie – po okresie kilku bądź kilkunastu lat dochodzi do nieefektywnej hematopoezy i pojawienia się form blastycznych w szpiku oraz we krwi obwodowej, co z reguły jest równoznaczne z transformacją do ostrej białaczki szpikowej. U podłoża większości chorób mieloproliferacyjnych leżą przyczyny molekularne, mianowicie powstanie genu fuzyjnego BCR-ABL lub FIP1L1-PDGFR α , a także mutacja genu KIT lub JAK-2. Wyżej wymienione mutacje genowe powodują nadprodukcję białek o właściwościach kinaz tyrozynowych, odpowiedzialnych za proliferację określonych linii komórkowych [1].

Nowotwory mieloproliferacyjne obejmują przewlekłą białaczkę szpikową, czerwienicę prawdziwą, nadpłytkowość samoistną, samoistne włóknienie szpiku, przewlekłą białaczkę eozynofilową i inne eozynofilie, mastocytozę, przewlekłą białaczkę neutrofilową, przewlekłą białaczkę mielomonocytową i atypową postać przewlekłej białaczki szpikowej [2].

Etiologia i patogeneza

Odkrycie w 2005 roku mutacji V617F genu JAK2, wraz z poznaniem struktury egzonów 12 i 14 genu JAK2 oraz mutacji genu MPL, znacząco przyczyniło się do poznania patogenetyki MPN. Wstępne wyniki badań laboratoryjnych sugerowały, że objawy MPN są inicjowane w chwili pojawienia się mutacji V617F genu JAK2. Wkrótce jednak okazało się, że inne defekty poprzedzają lub ułatwiają nabycie mutacji V617F genu JAK2. Jednym z kluczowych dowodów potwierdzających to spostrzeżenie było wykazanie u chorych z małą masą guza (zawartość allelu V617F genu JAK2 < 25%) obecności w granulocytach bez mutacji V617F genu JAK2 innych defektów przemawiających za klonalnym charakterem granulopoezy [3].

Nadpłytkowość samoistną, czerwienicę prawdziwą oraz samoistne włóknienie szpiku zalicza się obecnie do większej grupy schorzeń, w których stwierdza się transwersję guanidyny do tymidyny w miejscu V617F genu kinazy tyrozynowej JAK2, co skutkuje jej stałym pobudzeniem. Ta mutacja występuje u około połowy chorych, co oznacza, że część przypadków ma inne podłoże genetyczne.

Klasyfikacja

Do nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN), według PUO 2013 [1], zalicza się:

- czerwienicę prawdziwą (PV, Polycythemia vera),
- nadpłytkowość samoistną (ET, Essential thrombocythemia),
- pierwotną mielofibrozę (włóknienie szpiku) (PMF, Primary myelofibrosis),
- przewlekłą białaczkę neutrofilową (CNL, chronic neutrophilic leukemia),
- mastocytozę (MCD, mast cell disease),
- przewlekłą białaczkę szpikową z obecnością genu Filadelfia (CML, Chronic myelogenous/ myeloid leukemia),

- przewlekłą białaczkę eozynofilową nieokreśloną (CEL NOS, chronic eosinophilic leukemia not otherwise specified).

Według Szczeklika 2013 [2], należy do tej grupy zaliczyć także:

- zespół hipereozynofilowy (HES, hypereosinophilic syndrome)
- przewlekłą białaczkę mielomonocytową (CMML, chronic myelomonocytic leukemia),
- atypową przewlekłą białaczkę szpikową (aCML, atypical chronic myeloid leukemia).

Dodatkowo Lewandowski 2010 [3] wymienia:

- MPN niesklasyfikowane (MPN, U, myeloproliferative neoplasms, unclassifiable).

Obraz kliniczny

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia, CML)

Nowotwory CML polegają na klonalnym rozroście nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku i stanowią około 15% białaczek u osób dorosłych. Zapadalność na CML wynosi 1-1,5/100 tys. osób. Ekspozycja na promieniowanie jonizujące jest jedynym poznanym czynnikiem etiologicznym. W wyniku wzajemnej translokacji ramion długich chromosomów 9 i 22 dochodzi do powstania chromosomu Philadelphia (Ph) a w konsekwencji do powstania zmutowanego genu BCR-AL. CML jest najczęściej rozpoznawana (w około 40%) przypadkowo podczas badania morfologii krwi. Faza przewlekła choroby, która determinuje długość przeżycia chorego, może nagle przejść w fazę przełomu blastycznego (przebieg 2-fazowy) bądź stopniowo poprzez fazę akceleracji (przebieg 3-fazowy). Akceleracja i przełom blastyczny CML charakteryzują się nagromadzeniem aberracji cytogenetycznych, opornością na leczenie i złym rokowaniem. Kryterium rozpoznania, oprócz badań morfologicznych krwi, jest stwierdzenie obecności chromosomu Ph lub genu BCR-ABL. Leczenie prowadzące do wydłużenia czasu przeżycia lub do całkowitego wyleczenia polega na zmniejszeniu liczby komórek Ph (+). W tym celu stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej, przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HCT), interferon- α bądź hydroksymocznik u osób leczonych paliatywnie [2].

Czerwienica prawdziwa (ang. polycythemia vera, PV)

PV charakteryzuje się zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Zapadalność na PV w skali roku wynosi 2,3-2,8/100 tys. Etiologia powstawania PV jest nieznaną, prawdopodobnie choroba rozwija się w wyniku nowotworowej proliferacji zmutowanego klonu wielopotencjalnej krwiotwórczej komórki macierzystej szpiku, poza tym u chorych stwierdza się obecność genu JAK2 (kinazy tyrozynowej Janus 2). Choroba może przez wiele lat przebiegać bezobjawowo, następnie pojawiają się objawy erytrocytozy, zwiększenia objętości krwi krążącej, nadpłytkowości oraz powiększenia śledziony i wątroby. Może dojść do rozwoju ciężkiej niedokrwistości i małopłytkowości, rozwoju ognisk metaplastji szpikowej w śledzionie i wątrobie, a u około 10% transformacji w ostrą białaczkę mielodysplastyczną lub zespół mielodysplastyczny (MSD). W celu ustalenia rozpoznania wykonuje się badania morfologiczne krwi i szpiku, oraz badania molekularne w kierunku obecności mutacji genu JAK2. Wybór sposobu leczenia zależy od występowania czynników ryzyka powikłań zakrzepowych (wiek > 60 lat, przebyte powikłanie zakrzepowe), wszystkich chorych należy leczyć upustami krwi, lekami przeciwplatekcyjnymi. Ponadto, chorzy ≥ 1 ww. czynnikami ryzyka wymagają również leczenia cytoredukcyjnego [2].

Nadpłytkowość samoistna (ang. essential thrombocythemia, ET)

ET cechuje się wzmoczoną proliferacją megakariocytów w szpiku i zwiększoną liczbą płytek krwi. Zapadalność na ET w skali roku wynosi 1,5-2,4/100 tys. Etiologia ET jest nieznaną, a choroba może przez dłuższy czas przebiegać bezobjawowo. Następnie pojawiają się powikłania zakrzepowe lub krwotoczne i może dojść do transformacji w zwłóknienie szpiku (ok. 80%), ostrą białaczkę szpikową lub MDS (ok. 1%). Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badań morfologicznych krwi i szpiku, badań morfologicznych i cytogenetycznych oraz badań laboratoryjnych. Wybór sposobu leczenia zależy od występowania czynników ryzyka powikłań zakrzepowych (wiek > 60 lat, przebyte powikłanie zakrzepowe), w grupie małego ryzyka stosuje się kwas acetylosalicylowy a w grupie wysokiego ryzyka (≥ 1 ww. czynnikami ryzyka) dodatkowo leczenie cytoredukcyjne [2].

Samoistne zwłóknienie szpiku/ Pierwotna mielofibroza (ang. primary myelofibrosis, PMF)

PMF charakteryzuje się niedokrwistością, odmłodzeniem układu granulocytowego, występowaniem we krwi obwodowej erytroblastów i erytrocytów w kształcie łez, zwłóknieniem szpiku, powiększeniem śledziony i powstawaniem pozaszpikowych ognisk krwiotworzenia. Cechą charakterystyczną jest występowanie we krwi obwodowej progenitorowych komórek hematopoetycznych CD34+ oraz progenitorowych komórek

śródbłonka. Roczna zapadalność na PMF wynosi 0,5-1,5/100 tys. W PMF występuje wzmożona synteza cytokin prozapalnych, przez co dochodzi do zwiększenia liczby nieprawidłowych megakariocytów. Czynniki wzrostu wytwarzane przez megakariocyty i monocyty stymulują proliferację nieklonalnych fibroblastów i angiogenezę, które wytwarzają włókna retikuliny i kolagenowe odkładające się w podścielisku szpiku. W konsekwencji dochodzi do wyparcia prawidłowego tkania szpikowego i powstania pozaszpikowych ognisk krwiotworzenia. Początkowo choroba przebiega bezobjawowo, później pojawiają się objawy związane z metaplastą szpikową w śledzionie i wątrobie oraz narastającą niedokrwistością i małopłytkowością. U około 20% pacjentów dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (faza blastyczna) o bardzo niekorzystnym rokowaniu. Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badań morfologicznych krwi i szpiku, badań morfologicznych i cytogenetycznych oraz badań laboratoryjnych. Jedyną metodą dającą szansę całkowitego wyleczenia jest allo-HCT w pozostałych przypadkach leczenie ma charakter paliatywny [2].

Przewlekła białaczka eozynofilowa (ang. chronic eosinophilic leukemia, CEL) i inne eozynofilie

W hipereozynofili liczba eozynofili we krwi obwodowej wynosi $\geq 1500/\mu\text{l}$, natomiast CEL jest jednym z wariantów hipereozynofili pierwotnej obok przewlekłej białaczki szpikowej niesklasyfikowanej (CEL-NOS), hipereozynofili idiopatycznej (iHE) oraz wariantu limfocytowego hipereozynofili. CEL występuje niezwykle rzadko, najczęściej chorują osoby między 20-tym a 50-tym rokiem życia. U pacjentów z CEL rozpoznaje się swoisty gen fuzyjny FIP1L1-PDGFR, na którego matrycy powstaje białko posiadające zwiększoną aktywność kinazy tyrozynowej powodujące proliferację nowotworową komórek hematopoetycznych. Pochodzące ze szpiku prekursor eozynofili pod wpływem cytokin dojrzewają w przeciągu 5 dni, a następnie przez około dobę krążą we krwi obwodowej. Następnie przedostają się do tkanek obwodowych, gdzie po aktywacji uwalniają aktywne mediatory. Nacieki eozynofilowe powstają w różnych narządach i prowadzą do ich uszkodzenia i upośledzenia czynności. Choroba ma charakter przewlekły, niekiedy łagodny, najczęściej jednak ulega progresji i może w krótkim czasie doprowadzić do zgonu wskutek zmian narządowych. Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badań morfologicznych krwi i szpiku, oraz badań histologicznych, cytogenetycznych, molekularnych i laboratoryjnych. Leczenie imatynibem stosuje się u pacjentów z CEL i obecnością genu FIP1L1-PDGFR. Pacjenci z iHE leczeni są glikokortykosteroidami (GKS), a w przypadkach opornych oraz u CEL-NOS stosuje się leczenie cytostatyczne hydroksymocznikiem bądź winkrystyną. W przypadku nieskuteczności hydroksymocznika można stosować leczenie eksperymentalne IFN- α . U chorych opornych na w/w leczenie wykonuje się allo-HCT. W celu szybkiego zmniejszenia liczby eozynofili stosuje się również leukaferezę leczniczą, kortykoterapię i leczenie cytostatykami [2].

Mastocytoza

Mastocytoza charakteryzuje się nadmierną proliferacją i nagromadzeniem mastocytów w jednym lub w wielu narządach. Mastocytoza występuje u około 1/10-80 tys. osób zgłaszających się do dermatologa. Etiologia powstawania wiąże się z zaburzeniem mechanizmów powstawania, dojrzewania i proliferacji mastocytów, których prekursorami są wielopotencjalnej hematopoetyczne komórki macierzyste szpiku. Przebieg choroby zależy od jej postaci, lokalizacji i rozległości zmian oraz od wieku zachorowania. Mastocytoza występująca we wczesnym dzieciństwie to najczęściej postać skórna łagodnym charakterze i może ustępować samoistnie. Z kolei, u dorosłych samoistna remisja występuje rzadko. Mastocytozie mogą towarzyszyć choroby mieloproliferacyjne, rzadziej limfoproliferacyjne. Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badań morfologicznych krwi i szpiku, oraz badań histologicznych, molekularnych i laboratoryjnych. W mastocytozie skórnej stosuje się leczenie objawowe, natomiast w postaci układowej może być wskazane leczenie cytoredukcyjne [2].

Przewlekła białaczka neutrofilowa (ang. chronic neutrophilic leukemia, CNL)

CNL jest nowotworem mieloproliferacyjnym charakteryzującym się klonalną proliferacją dojrzałych neutrofilów. Do tej pory opisane około 150 przypadków CNL, chorują zwykle osoby po 60-tym roku życia. Przyczyną powstawania CNL jest nowotworowa transformacja komórki macierzystej lub komórki prekursorowej. U około 20% pacjentów z CNL stwierdza się również występowanie innych nowotworów – w szczególności szpiczaka mnogiego. Przebieg kliniczny CNL może być różny, choroba zazwyczaj rozwija się powoli. Pojawienie się cech dysplazji z reguły zwiastuje transformację blastyczną. Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badań morfologicznych krwi oraz wyników badań cytogenetycznych, molekularnych i laboratoryjnych. Stosuje się leczenie hydroksykarbamidem lub IFN- α , jednakże jest to leczenie mało skuteczne. Ponadto, CNL jest wskazaniem do allo-HCT [2].

Przewlekła białaczka mielomonocytozą (ang. chronic myelomonocytic leukemia, CMML)

CMML jest klonalną chorobą układu krwiotwórczego charakteryzującą się przewlekłą monocytozą we krwi obwodowej, nieobecnością chromosomu Ph i genu BCR-ABL oraz blastozą szpiku $\leq 20\%$. CMML występuje rzadko i stanowi około 10% wszystkich rozpoznań MDS. Roczna zapadalność wynosi 0,5/100 tys. osób.

Etiologia i patogenezę CMML nie są znane, a przebieg choroby zależy od stopnia jej zaawansowania. Prawdopodobieństwo transformacji do ostrej białaczki szpikowej wynosi 15-30%. Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badań morfologicznych krwi i szpiku, oraz wyników badań cytogenetycznych, molekularnych i laboratoryjnych. U pacjentów >60 roku życia stosuje się najczęściej jedynie przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych i płytkowych. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych należy rozważyć u młodych pacjentów. Stosuje się również leczenie cytoredukcyjne [2].

Atypowa postać przewlekłej białaczki szpikowej

Atypowa postać przewlekłej białaczki szpikowej to przypadki CML, w których metodami cytogenetycznymi i molekularnymi nie udaje się wykazać obecności chromosomu Ph oraz genu BCR-ABL. Według klasyfikacji WHO należy do zespołów mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych. Częstość występowania atypowej postaci przewlekłej białaczki szpikowej szacuje się na 1-2/100 rozpoznanych przypadków CML (Ph+). Czynniki etiologiczne choroby nie są znane, rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badań morfologicznych krwi i szpiku oraz wyników badań cytogenetycznych, molekularnych oraz laboratoryjnych. Najczęściej stosuje się leczenie hydroksymocznikiem lub 6-merkaptopuryną, z uwagi na złe rokowanie i nieskuteczność imatynibu u chorych w młodszym wieku należy rozważyć HCT [2].

Rozpoznanie

Rozpoznanie MPN jest często trudne ze względu na konieczność różnicowania ich z reaktywną proliferacją wywołaną czynnikami pierwotnie pozahematologicznymi. Rozpoznanie poszczególnych jednostek chorobowych MPN dokonuje się głównie za pomocą morfologii krwi obwodowej i szpiku, badań cytogenetycznych i molekularnych, innych badań laboratoryjnych oraz innych badań pomocniczych (np. RTG, USG, TK jamy brzusznej) [2]. Różnicowanie poszczególnych postaci MPN jest skomplikowane z powodu nakładania się pewnych zmian klinicznych lub laboratoryjnych [1]. W chorobach tych leukocytoza i związany z nią bogatokomórkowy szpik z różnie nasilonym włóknieniem podścieliska, nadpłytkowość i/lub powiększenie śledziony, współistnieją z objawami cytopenii (głównie niedokrwistość) oraz zmianami dysplastycznymi, które mogą dotyczyć każdej linii układu krwiotwórczego [4].

U około 10–15% chorych, u których podejrzewa się nowotwór mieloproliferacyjny, nie można postawić konkretnej diagnozy, opierając się na obowiązujących kryteriach. W tej sytuacji pomocne są badania molekularne, przy czym w sytuacji stwierdzenia mutacji genu JAK2 różnicowanie między czerwienicą prawdziwą, nadpłytkowością samoistną czy mielofibrozą nadal może być trudne. Zwykle pomocna jest dalsza obserwacja kliniczna. Inną przyczyną trudności diagnostycznych może być rozpoznanie w późniejszym okresie choroby, kiedy występuje włóknienie szpiku lub też akceleracja czy transformacja blastyczna choroby [1].

Epidemiologia

Częstość występowania przewlekłych MPN ocenia się sumarycznie na 6–9 zachorowań na 100 tys. rocznie. Najczęściej zachorowania dotyczą osób między 40. a 60. rokiem życia, rzadko <20. roku życia [1].

Częstość występowania czerwienicy prawdziwej ocenia się na 2–3 zachorowania na 100 000 osób. Choroba występuje nieco częściej u kobiet, zwykle w 6.–7. dekadzie życia [1].

Nadpłytkowość samoistna występuje z częstością około 2–3 zachorowań rocznie na 100 000 osób [PUO, Polska, 2011]. Zachorowania występują głównie między 50. a 60. r.ż. oraz ok. 30 r.ż. W starszych grupach wiekowych częstość zachorowań jest podobna u obu płci, a wśród młodszych chorych przeważają kobiety [2].

Nowotwory obejmujące linię eozynofiliów (CNL) są rzadkimi chorobami, występującymi częściej u mężczyzn (17:1), zwykle między 20. a 50. rokiem życia [1].

Częstość występowania mastocytozy nie jest dokładnie poznana. Szacuje się, że 1/1000- 8000 osób zgłaszających się do dermatologa choruje na mastocytozę. Występuje u dzieci i dorosłych [Szczeklik 2013].

Częstość występowania samoistnego włóknienia szpiku z towarzyszącą metaplastją szpikową ocenia się na 0,5–1 zachorowań na 100 000 osób. Choroba najczęściej występuje u osób powyżej 60. roku życia. Może też wystąpić jako faza zejściowa PV lub ET [1].

Przewlekła białaczka szpikowa występuje głównie u osób starszych, z podobną częstością u kobiet i u mężczyzn. Jeden do dwóch przypadków CML przypadają na każde 100tys. zachorowań na CML [4]. Szczyt zachorowań przypada na 4 i 5 dekadę życia, ale może wystąpić w każdym okresie [2].

Przewlekła białaczka mielomonocytoza występuje głównie u mężczyzn w starszym wieku (średni wiek w chwili rozpoznania wynosi 75 lat). Zapadalność roczna wynosi ok. 0.5/100000 [2].

Nieklasfikowalny MPN występuje u osób starszych i charakteryzuje się stosunkowo dobrym rokowaniem, chociaż gorszym niż ET [4].

Leczenie i cele leczenia

W przypadkach MPN celem może być uzyskanie długiego życia z chorobą albo wyleczenie. Jedyną metodą umożliwiającą wyleczenie tych schorzeń jest przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych. Jest to metoda obciążona istotnym ryzykiem zgonu lub ciężkich powikłań i można ją stosować wtedy, kiedy potencjalne korzyści są większe niż stwarzane ryzyko. Obecnie nie ma wskazań do jej wykorzystywania w czerwienicy prawdziwej oraz nadpłytkowości samoistnej (z wyjątkiem przypadków transformujących do innych schorzeń), a w przewlekłej białaczce szpikowej i mielofibrozie jej zastosowanie jest ograniczone do grupy stosunkowo młodych chorych, z bardziej agresywnym przebiegiem wymienionych schorzeń [1].

Od początku XXI wieku stosuje się imatynib, lek który okazał się skuteczny w leczeniu CML i CEL. Od 2007 roku dostępne są również inhibitory kinaz tyrozynowych II generacji – dasatynib i nilotinib. Leki te hamują kinazy tyrozynowe BCR/ABL, PDGFR oraz KIT. Prace nad innymi lekami znajdują się w fazie badań klinicznych [1].

Powikłania zakrzepowe występują głównie w czerwienicy prawdziwej, mielofibrozie i nadpłytkowości samoistnej. W tych przypadkach zalecane u wszystkich chorych bez przeciwwskazań i nieprzyjmujących anagrelidu jest kwas acetylosalicylowy (ASA) 50-100mg/d (przeciwwskazany u chorych z liczbą płytek >1500 000/μl, a także w nabytej chorobie Willebranda), u chorych z przeciwwskazaniami do ASA- tiklopidyna 250mg 2xdz. lub kłopidogrel 75mg 1xdz. Chorzy z jednoczesnym wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych i krwotocznych wymagają, poza upustami krwi i podawaniem pochodnych ASA, włączenia leczenia cytoredukcyjnego. Lekiem z wyboru jest hydroksymocznik stosowany długotrwale. U młodych pacjentów, a także u chorych niewykazujących reakcji na inne formy leczenia można rozważyć terapię interferonem α. Można też zastosować pegylowane preparaty interferonu. Leczeniem uzupełniającym u chorych, którzy nie uzyskują adekwatnej redukcji nadpłytkowości w wyniku terapii cytoredukcyjnej, może być zastosowanie anagrelidu. Włączenie leczenia anagrelidem należy rozważać u chorych z wysokim wyjściowym ryzykiem powikłań krwotocznych i zakrzepowych, u których mimo skutecznej redukcji stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu liczba płytek utrzymuje się powyżej 450 G/l [1].

Naturalny przebieg i rokowanie

Przewlekłe choroby mieloproliferacyjne w początkowym okresie mają łagodny przebieg z efektywną hematopoezą i nadprodukcją określonej linii komórkowej oraz z większą lub mniejszą tendencją do metaplastji szpikowej w śledzionie, prowadzącą do powiększenia tego narządu. Po kilku lub kilkunastu latach dochodzi do nieefektywnej hematopoezy i pojawienia się form blastycznych w szpiku oraz krwi obwodowej, co jest zwykle równoznaczne z transformacją do ostrej białaczki szpikowej.

Rokowanie MPN różni się w zależności od jednostki chorobowej. W przypadku CML średni czas przeżycia chorych leczonych hydroksymocznikiem wynosi 3-4 lata. Wśród chorych leczonych interferonem α którzy osiągnęli MCyR, odsetek 10-letnich przeżyć wolnych od choroby wynosi 60-80%. Odsetek wyleczeń chorych poddanych alo-BMT (od dawcy rodzinnego) wynosi 60-80%. W przypadku czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej przeżywalność w wieku >65 lat jest podobna jak w populacji ogólnej w tym samym wieku. Zagrożająca życiu zakrzepica występuje u 3/100 chorych rocznie. Usposabia do niej głównie wiek >60 lat i przebyta zakrzepica. Samoistne włóknienie szpiku cechuje najgorsze rokowanie spośród MPN. Mediana przeżycia wynosi ok. 5 lat. Podobnie złe rokowanie dotyczy aCML. Średnie przeżycie przy zastosowaniu standardowej chemioterapii wynosi 24 miesiące. Natomiast zdecydowanie dobre rokowanie charakteryzuje CEL (odpowiedź na leczenie imatynibem jest bardzo dobra). Rokowanie u chorych na mastocytozę jest zróżnicowane. W łagodnej mastocytozie układowej 5 lat przeżywa 75% chorych. W pozostałych postaciach u części chorych dochodzi do progresji i zgonu w ciągu 12-24 miesięcy. W przypadku CMML średni czas przeżycia wynosi 11-17 miesięcy [2].

2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Podsumowując załącznik 1. (wyciąg z obwieszczenia MZ) niniejszego raportu, w przedmiotowym wskazaniu w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe:

Tabela 1 Leki refundowane w ramach chemioterapii, w przedmiotowych wskazaniach.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (D47.1)	Busulfanum, dacarbazinum, etoposidum, hydroxycarbamidum, interferon alfa, interferonum alfa-2a, interferonum alfa-2b,

2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Częstość występowania zespołów nieproliferacyjnych szacuje się na około 6-9/100 tys. Zgodnie z danymi otrzymanymi z NFZ, całkowita liczba pacjentów w rozpoznaniu głównym D47.1 wyniosła w 2012 roku 3671 pacjentów, a w okresie od stycznia do listopada 2013 – 3783 pacjentów.

2.4. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.4.1. Interwencja

2.4.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Lenalidomid

Revlimid 2,5 / 5 / 10 / 15 / 25 mg [5]

Grupa farmakoterapeutyczna: lek immunomodulujący

Kod ATC: L04A X04

Postać farmaceutyczna: kapsułki twarde

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 czerwca 2012

Dawkowanie: Leczenie produktem Revlimid powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Szpiczak mnogi

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych (patrz punkt 4.4). Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.

Zespoły mielodysplastyczne

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

Mechanizm działania: Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpichakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

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

Przeciwwskazania:

- Kobiety ciężarne
- Kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

2.4.1.2. Wskazania zarejestrowane

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

Produkt Revlimid jest wskazany do leczenia pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

2.4.2. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej

Świadczenie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Rekomendacja nr 20/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C91.0, realizowanego w ramach programu u chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii lenalidomidem w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych. Brak jest dowodów naukowych wskazujących na skuteczność wskazanej substancji w wymienionym wskazaniu. W komunikatach dotyczących bezpieczeństwa producent leku w porozumieniu z European Medicines Agency i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych nie zaleca stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w ostrych białaczkach limfoblastycznych (ICD-10 C91.0) w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Brak dowodów naukowych wskazujących na skuteczność lenalidomidu w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych, a nadto stosowanie lenalidomidu wiąże się ze znacząco częstą poważnych zdarzeń niepożądanych.</p>
<p>Rekomendacja nr 36/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii lenalidomidem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z European Medicines Agency i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Food and Drug Administration i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014. W wytycznych lenalidomid wymieniany jest jako jedna z opcji leczenia pacjentów z dużym ryzykiem (nawrót, oporność choroby, del (17p i 11q)). Jednakże podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z EMA i URPL wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Również FDA i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.</p> <p>Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania lenalidomidu w przewlekłej białaczce limfocytowej.</p>
<p>Rekomendacja nr 39/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu: choroba Hodgkina (ICD-10: C81), realizowanego w ramach</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, za nieuzasadnione finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81.</p> <p>Nie odnaleziono rekomendacji ani mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania lenalidomidu we wskazaniu C81 (choroba Hodgkina). Przesłanek do stosowania tej</p>

Świadczenie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
programu chemioterapii niestandardowej.	technologii wobec możliwości wykorzystania szeregu komparatorów o udokumentowanej skuteczności nie przedstawiają w swoich opiniach także eksperci. Podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z EMA i URPL wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Również FDA i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Nie odnaleziono rekomendacji ani mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania lenalidomidu we wskazaniu C81 (choroba Hodgkina). Przesłanek do stosowania tej technologii wobec możliwości wykorzystania szeregu komparatorów o udokumentowanej skuteczności, nie przedstawiają w swoich opiniach także eksperci. Podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z EMA i URPL wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Również FDA i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.
Rekomendacja nr 136/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696; Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702; Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086764; Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771;	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: – Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696; – Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702; – Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086764; – Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771; (...) Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) (...) Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do monoterapii deksametazonem zarówno u pacjentów stosujących wcześniej ≥ 1 oraz ≥ 2 terapie, w odniesieniu do takich punktów końcowych jak m.in. wydłużenie czasu do progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej i częściowej) oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia: stabilizacji choroby, progresji choroby. Dodatkowo w populacji stosującej wcześniej ≥ 1 terapię w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w porównaniu do komparatora wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść badanej interwencji pod względem wydłużenia przeżycia całkowitego oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu. Mając na uwadze powyższe oraz światowe wytyczne kliniczne, które przemawiają na korzyść lenalidomidu w terapii skojarzonej z deksametazonem, finansowanie wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych należy uznać za zasadne. Jednocześnie Prezes uważa za konieczne docelowe stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego, obejmującego kilka schematów leczenia. Zdaniem Prezesa, zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jest niewystarczający i powinien zostać zmodyfikowany.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 209/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie oceny leku Revlimid, EAN 5909990086696, [dane utajnione]	Rada uważa za zasadne finansowanie leku Revlimid (lenalidomid) ze środków publicznych [dane utajnione]. Lek powinien być dostępny bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego. Zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednisonem, lub innymi cytostatykami, może być skuteczną opcją terapeutyczną dla chorych na szpiczaka opornego/nawrotowego. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zalecano schematy oparte na lenalidomidzie do stosowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, szczególnie z neuropatią. Najczęściej rekomendowano jego skojarzenie z deksametazonem. Lenalidomid jest terapią doustną o poznanym profilu bezpieczeństwa stosowaną najczęściej ambulatoryjnie. W związku z faktem, iż wiarygodność analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet należy uznać za ograniczoną, zdaniem Rady konieczne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka, który obniży cenę leku poniżej ceny progowej zbytu netto wskazanej w wynikach analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.
Rekomendacja nr 31/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia”. Warunkiem dalszego finansowania terapii powinno być obniżenie ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.

Świadczenie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
szpiczakiem mnogim, u których stosowno uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia"	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem obniżenia ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p>Szpiczak mnogi jest chorobą przewlekłą, z powtarzającymi się nawrotami. Uzyskanie kolejnej remisji jest możliwe dzięki lekom o mechanizmie działania innym niż poprzednio stosowane. Warunek ten spełnia Lenalidomid w skojarzeniu z dexametazonem. Tego rodzaju terapia wydłuża okres między remisjami oraz czas przeżycia, wyróżniając się nadto brakiem działania neurotoksycznego, spotykanego po innych lekach stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego. Koszt leczenia jest bardzo wysoki i przekracza ustawowy próg opłacalności.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, po obniżeniu kosztów terapii poniżej ustawowego progu opłacalności, świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych: podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których po stosowaniu uprzednio co najmniej jednym schemacie leczenia nie uzyskano powodzenia lub wystąpiły objawy nietolerancji.</p>
Rekomendacja nr 11/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 kwietnia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ww. świadczenia w odniesieniu do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi. Ponadto Prezes przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości, iż zasadne jest podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku.</p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za zasadne utrzymanie finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń.</p> <p>Jednocześnie, w ślad za stanowiskiem Rady, uważa za zasadne podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny wnioskowanego leku, która jest bardzo wysoka w porównaniu do uzyskiwanego efektu leczniczego, zwłaszcza w świetle występujących działań niepożądanych.</p> <p>Jednocześnie Prezes przychylił się do stanowiska Rady, iż w po wykonaniu poszerzonej analizy bezpieczeństwa, nie odnaleziono informacji, które wpływałyby na zmianę ogólnych wniosków dotyczących bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w MDS, w porównaniu do wniosków z poprzedniego raportu.</p> <p>Wyniki dostępnych badań klinicznych wskazują na potwierdzoną skuteczność lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z delecją na chromosomie 5, u których lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5). Lenalidomid istotnie poprawia jakość życia pacjentów z MDS i pozwala uniezależnić się od przetoczeń krwi.</p> <p>Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów klinicznych wskazują na zasadność finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych u precyzyjnie określonej populacji pacjentów, u której terapia daje określone wymierne korzyści kliniczne.</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2012 z dnia 16 marca 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”	<p>Rada Przejrzystości po ponownym przeanalizowaniu świadczenia „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” uważa za niezasadne jego usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. U chorych z zespołem mielodysplastycznym Rada proponuje ograniczenie finansowania ocenianego świadczenia do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi. Rada uważa za zasadne podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku.</p> <p>Po dokonaniu poszerzonej analizy bezpieczeństwa, Rada nie odnalazła informacji, które wpływałyby na zmianę ogólnych wniosków dotyczących bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w MDS, w porównaniu do wniosków z poprzedniego raportu. Jednocześnie Rada zwróciła uwagę na to, że w 2012 roku opublikowano badanie obserwacyjne Ades 2012 w którym populację badaną stanowili pacjenci z MDS del5q. Czteroletnia skumulowana zapadalność na AML od momentu rozpoznania wynosiła 9.0% w grupie lenalidomidu i 15.7% w grupie kontrolnej, nie różniła się zatem istotnie. Pomimo ograniczeń metodologicznych (brak randomizacji) wyniki badania Ades 2012 potwierdzają, zdaniem Rady, istotne znaczenie lenalidomidu w leczeniu chorych z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q).</p> <p>Rada ponownie zwraca uwagę na bardzo wysokie koszty leczenia lenalidomidem w relacji do uzyskiwanego efektu leczniczego, zwłaszcza w świetle działań niepożądanych tego preparatu. Lenalidomid jest pochodną talidomidu, a więc prostą cząsteczką chemiczną o niskich kosztach syntezy, co powinno stanowić przesłankę dla obniżenia ceny leku.</p>
Rekomendacja nr 83/2011	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych

Świadczenie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”	<p>w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”.</p> <p>Jednocześnie warunkiem utrzymania dotychczasowego sposobu finansowania jest obniżenie kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%. Terapia powinna być skierowana do populacji pacjentów ze zidentyfikowaną i potwierdzoną aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń, w przebiegu zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych.</p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” (MDS/MPD) w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez refundację leku u pacjentów z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń, pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%. Wyniki dostępnych badań klinicznych wskazują na potwierdzoną skuteczność lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z delecją na chromosomie 5., u których lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5).</p> <p>Lenalidomid istotnie zwiększa jakość życia pacjentów z MDS i pozwala uniezależnić się od przetoczeń. Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów klinicznych wskazują na zasadność finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych u precyzyjnie określonej populacji pacjentów, u której terapia daje określone wymierne korzyści kliniczne. Równocześnie, z uwagi na wysokie koszty wnioskowanej technologii, Prezes Agencji uważa za wskazane znaczące obniżenie kosztów terapii miesięcznej, o co najmniej 50%, sugerując możliwości zastosowania mechanizmów podziału ryzyka (risk sharing schemes) oraz umieszczenie leku w programie lekowym, zgodnie z art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U.11.122.696), który zacznie obowiązywać od dnia 1 stycznia 2012r.</p>
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 99/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania i zmianę poziomu finansowania „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” poprzez refundację leku u pacjentów z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi, w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%.</p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej z obecnego stanu wiedzy wynika, że w ściśle wyselekcjonowanej populacji pacjentów z rozpoznaniem zespołu mielodysplastycznego/mieloproliferacyjnego (MDS/MPD – ang. myelodysplastic syndromes/myeloproliferative diseases) z aberracją chromosomalną del(5q) stosowanie lenalidomidu daje istotne korzyści kliniczne, między innymi w postaci uniezależnienia pacjenta od przetoczeń. Wydatki ponoszone obecnie przez płatnika publicznego z tytułu finansowania lenalidomidu w terapii MDS/MPD są jednak bardzo wysokie. Zarówno dowody naukowe, wytyczne praktyki klinicznej i opinie ekspertów, jak również wysoki koszt terapii, wskazują na zasadność ograniczenia finansowania rozpatrywanego świadczenia do MDS/MPD z del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń.</p> <p>Dalsze finansowanie lenalidomidu w ramach chemioterapii niestandardowej może być opłacalne dla płatnika publicznego, pod warunkiem istotnego ograniczenia kosztów terapii (poprzez obniżenie ceny leku) i przyjęcia proponowanych kryteriów kwalifikacji pacjentów.</p>

3. Opinie ekspertów

Nie otrzymano opinii eksperckich.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

4.1. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
Barbui 2011 [6]	Wytyczne leczenia klasycznych nowotworów mieloproliferacyjnych Ph- opracowane przez European LeukemiaNet	Konsensus ekspertów	Lenalidomid jest rekomendowany w terapii anemii w przebiegu pierwotnej mielofibrozy w przypadku obecności delecji del(5)(q31).
British	Wytyczne dotyczące	Konsensus ekspertów	Lenalidomid jest rekomendowany w pierwszej linii leczenia splenomegalii w przebiegu mielofibrozy w przypadku

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
Committee for Standards in Haematology (BCSH), Wielka Brytania (2012) [7]	leczenia mielofibrozy	klinicznych w oparciu o przegląd systematyczny	stwierdzenia anemii z liczbą płytek krwi > 100 x 10 ⁹ / l
Nordic MPN Group (2013) [8]	Diagnostyka i terapia nowotworów mieloproliferacyjnych	Konsensus ekspertów w oparciu o dowody naukowe	Lenalidomid powinien być rozważony jako opcja terapeutyczna w terapii anemii w przebiegu pierwotnej mielofibrozy w przypadku obecności delecji del(5)(q31).

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych lenalidomidu.

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.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: lenalidomide.

Data ostatniego wyszukiwania: 17.03.2014 r.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 4 marca 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne stanowiły podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, dlatego włączono do analizy badania obserwacyjne, badania typu case series (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję.

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym, rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategia wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Sprawdzone zostały również doniesienia 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.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

5.2. Wyniki analizy klinicznej

W ramach przeglądu systematycznego baz danych, zidentyfikowano 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do raportu, spośród których: publikacja Tefferi 2006 [9] przedstawiała wyniki dwóch badań II fazy dotyczących stosowania lenalidomidu w terapii mielofibrozy z towarzyszącą metaplastją szpiku, publikacja Quintas-Cardama 2009 [10] przedstawia wyniki otwartego badania II fazy dotyczącego stosowania lenalidomidu w połączeniu z prednizonem w terapii mielofibrozy, a publikacja Holle 2010 [11] raportuje wyniki badania retrospektywnego odnoszącego się do pacjentów leczonych talidomidem lub lenalidomidem w dwóch szpitalach w Nijmegen (Holandia).

Tefferi 2006 [9]

Publikacja podsumowuje wyniki dwóch oddzielnych badań II fazy dotyczących zastosowania lenalidomidu u pacjentów z diagnozą mielofibrozy i towarzyszącej jej metaplastji szpikowej.

Tabela 2 Charakterystyka badań [9]

	Mayo Clinic	MDACC
Liczba włączonych chorych	27	41
Planowany reżim leczniczy	Trzy cykle dla wszystkich pacjentów	3-4 cykle dla wszystkich pacjentów
	Sześć cykli dla pacjentów odpowiadających na leczenie	24 cykle dla pacjentów odpowiadających na leczenie
Jeden cykl terapii	Lenalidomid 10 mg/dzień przez 28 dni	Lenalidomid 10 mg/dzień przez 28 dni (5 mg/dzień jeśli liczba płytek < 100 x 10 ⁹ /l)
Kryteria włączenia	AMM, PPMM lub PTMM Poziom hemoglobiny nie wyższy niż 100 g/l Liczba neutrofilii co najmniej 1 x 10 ⁹ /l Liczba płytek co najmniej 100 x 10 ⁹ /l	AMM, PPMM lub PTMM Liczba płytek co najmniej 30 x 10 ⁹ /l Brak kryteriów względem hemoglobiny lub neutrofilii
Liczba pacjentów którzy otrzymali		
<1 cykl	2	2
1-2 cykle	11	14
3-6 cykli	14	13
>6 cykli	Leczenie przerwane po 6 cyklach	12
Liczba pacjentów wymagających modyfikacji dawkowania leku	6 (22%)	10 (24%)

AMM - agnogenic myeloid metaplasia – agnogeniczna metaplastja szpikowa

PPMM – postpolycythemic myeloid metaplasia – metaplastja szpikowa po policytemii

PTMM – postthrombocythemic myeloid metaplasia – metaplastja szpikowa po trombocytemii

Tabela 3 Odpowiedź na leczenie [9]

	Liczba pacjentów (%)		
	Łącznie	Mayo Clinic	MDACC
Odpowiedź w anemii jeśli wyjściowy poziom hemoglobiny < 100 g/l	10/46 (22)	6/27 (22)	4/19 (21)
Znaczna	8 (17)	4 (15)	4 (21)
Nieznaczna	2 (4)	2 (7)	0 (0)
Odpowiedź w splenomegalii oceniana palpacyjnie	14/42 (33)	6/22 (27)	8/20 (40)
Znaczna	1 (2)	1 (5)	1 (5)
Nieznaczna	13 (31)	5 (23)	7 (35)
Odpowiedź w trombocytopenii jeśli wyjściowy poziom płytek < 100 x 10 ⁹ /l	6/12 (50)	brak danych	6/12 (50)
Odpowiedź w objawach hiperkatabolizacyjnych	4/10 (40)	4/10 (40)	brak danych
Większy niż 25% spadek poziomu dehydrogenazy mleczanowej w osoczu	39/59 (66)	18/27 (67)	21/32 (66)
LDH znormalizowany	20 (34)	8 (30)	12 (38)

Kryteria odpowiedzi:

Anemia: dla pacjentów zależnych od transfuzji odpowiedź utrzymanie odpowiedzi przez co najmniej 3 miesiące. Pacjenci niezależni od transfuzji utrzymanie odpowiedzi przez co najmniej 1 miesiąc. Znaczna zmiana odnosi się do normalizacji hemoglobiny; nieznaczna odpowiedź odnosi się do niezależności od transfuzji lub wzrostu poziomu hemoglobiny o co najmniej 20 g/l.

Śledziona: utrzymanie odpowiedzi przez co najmniej 1 miesiąc. Znaczna odpowiedź obejmuje niewyczuwalną śledzionę w badaniu

palpacyjnym, jeśli przed rozpoczęciem badania była wyczuwalna w maksymalnej odległości większej niż 5 cm od lewego brzegu żebrowego lub co najmniej 50% zmniejszenie się jeśli w momencie wejścia do badania śledzona była wyczuwalna co najmniej 10 cm od lewego brzegu żebrowego. Nieznaczna odpowiedź odnosiła się do co najmniej 50% redukcji jeśli w momencie rozpoczęcia badania śledzona była w mniej niż 10 cm od lewego brzegu żebrowego lub co najmniej 30% redukcja jeśli w momencie rozpoczęcia badania wynosiła co najmniej 10 cm od lewego brzegu żebrowego.

Trombocytopenia: Odpowiedź obejmuje co najmniej 50% wzrost o $50 \times 10^9 /l$ w stosunku do wartości wyjściowej.

Objawy hiperkataboliczne: utrzymanie odpowiedzi przez co najmniej 1 miesiąc. Odpowiedź odnosiła się do całkowitego ustąpienia gorączki, utraty wagi lub obfitego pocenia nocnego.

Wyniki badania w Mayo Clinic

Do badania zakwalifikowano 27 pacjentów, z pośród których 25 (93%) było wcześniej leczonych (w tym 8 (30%) talidomidem). Poziom hemoglobiny u wszystkich pacjentów wynosił co najmniej 100 g/l, w tym u 21 pacjentów którzy byli zależni od transfuzji. Nieprawidłowości cytogenetyczne (JAK2 V617F) wykryto u 13 (48%) pacjentów. Wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie lenalidomidem w dawce 10 mg/dzień.

Mediana okresu obserwacji po zakończeniu terapii wyniosła 19 miesięcy (zakres 6-20 miesięcy). W sumie, 10/27 (37%) pacjentów odpowiedziało na leczenie w odniesieniu do anemii lub splenomegalii. Spośród nich, u 4 pacjentów zaobserwowano normalizację poziomu hemoglobiny, a dwóch pacjentów uniezależniło się od transfuzji. Pozostałych 4 pacjentów wykazało nieznaczną odpowiedź w redukcji splenomegalii, bez poprawy poziomu hemoglobiny, a odpowiedź utrzymywała się od 1 do 3 miesięcy. Remisja u dwóch pacjentów z nieznaczną anemią utrzymywała się przez co najmniej 6 miesięcy.

U wszystkich 4 pacjentów ze znaczną poprawą anemii zaobserwowano ustąpienie leukoerytoblastozy krwi obwodowej, jak również normalizację poziomu dehydrogenazy mleczanowej w osoczu. Dodatkowo u 2 z 4 pacjentów zaobserwowano redukcję włóknienia szpiku i angiogenezy. U pierwszego z tych dwóch pacjentów (z PPMM) stwierdzono na początku badania nieprawidłowość cytogenetyczną del(5)(q13q33), jak również heterozygotyczną mutację JAK2 V617F. Nieprawidłowość cytogenetyczna stała się niewykrywalna w szóstym miesiącu badania. Co ciekawe, zmiana statusu mutacji del(5q) u tego pacjenta wiązała się z redukcją obciążenia mutacją JAK2 V617F. Pacjent pozostał w remisji przez >3 miesiące po zakończeniu terapii lenalidomidem. U drugiego pacjenta (z potwierdzoną histologicznie odpowiedzią szpiku kostnego) stwierdzono AMM bez nieprawidłowości cytogenetycznych i z heterozygotyczną mutacją JAK2 V617F, na którą nie wpłynęła terapia lenalidomidem, zaobserwowano utrzymującą się >5 miesięcy remisję po zakończeniu (obejmującego 3 cykle) podawania lenalidomidu. Podobnie, terapia lenalidomidem nie wpłynęła na status mutacji JAK2 V617F u trzeciego pacjenta, u którego zaobserwowano znaczną poprawę anemii, a u którego stwierdzono mutację homozygotyczną.

Spośród pacjentów biorących udział w badaniu, 8 zmarło - wszyscy po zaprzestaniu terapii, a większość zgonów wiązała się z progresją choroby. Dwóch pacjentów zmarło w wyniku rozwoju ostrej białaczki, około 14 i 60 tygodni po zakończeniu udziału w badaniu; 4 pacjentów zmarło w wyniku progresji choroby nie związanej z transformacją do białaczki, odpowiednio około 3, 4, 24 i 36 tygodnia po zakończeniu udziału w badaniu. Jeden pacjent zmarł z powodu zastoinowej niewydolności krążenia i niewydolności nerek po około 3 tygodniach od zaprzestania przyjmowania leku. U jednego pacjenta przyczyną zgonu była sepsa i niewydolność nerek - zgon nastąpił po 24 tygodniach od zaprzestania terapii.

Wyniki badania w M.D. Anderson Cancer Center (MDACC)

W badaniu wzięło udział 41 pacjentów, spośród których 36 (88%) było wcześniej leczonych, a 13 (32%) pacjentów było poddanych terapii talidomidem. Do badania włączono pacjentów z poziomem hemoglobiny wyższym niż 100 g/l, o ile zaobserwowano u nich objawy splenomegalii lub trombocytopenii. Jednocześnie, poziom hemoglobiny niższy niż 100 g/l stwierdzono u 19 (46%) spośród 41 pacjentów włączonych do badania, w tym 13 (32%), którzy byli zależni od transfuzji krwi w momencie kwalifikacji do badania. Kryteria włączenia obejmowały również liczbę płytek krwi wynoszącą co najmniej $30 \times 10^9/l$. Nieprawidłowości cytogenetyczne stwierdzono u 17 (42%) pacjentów. Mutację JAK2 V617F stwierdzono u 18 (51%) pacjentów spośród 35 przebadanych.

W badaniu MDACC początkową dawkę lenalidomidu uzależniono od wyjściowej liczby płytek, tj. zastosowano dawkę 10 mg/dzień w przypadku liczby płytek $>100 \times 10^9/l$ i 5 mg/dzień w przypadku mniejszej liczby płytek. Spośród pacjentów uczestniczących w badaniu, 25 (61%) otrzymało co najmniej 3 cykle terapii, z czego 12 pacjentów (29%) więcej niż 6 cykli.

Mediana okresu obserwacji po zakończeniu terapii wyniosła 5 miesięcy (zakres 1-14 miesięcy). W sumie, do momentu zebrania danych, 21 (51%) pacjentów było dalej poddanych terapii. U 10 (24%) pacjentów zaobserwowano odpowiedź na leczenie w odniesieniu do: anemii (n = 2), splenomegalii (n = 6) lub obu (n = 2). U 4 (21%) spośród 19 pacjentów z wyjściowym poziomem hemoglobiny niższym niż 100 g/l (w tym 1 zależny od transfuzji) stwierdzono znaczną odpowiedź, potwierdzoną normalizacją poziomu hemoglobiny. Spośród nich, 3 pacjentów było negatywnych dla mutacji JAK2 V617F. U całej czwórki pacjentów

mielofibroza z towarzyszącą metaplastyczną szpiku rozwinęła się de novo, bez historii czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej. Powiększenie śledziony oceniane palpacyjnie stwierdzono u 2 z 4 pacjentów przed rozpoczęciem terapii. W wyniku leczenia u jednego pacjenta śledziona przestała być wyczuwalna, a u drugiego pacjenta uległa zmniejszeniu z 10 do 2 centymetrów.

Tylko u 1 z 4 pacjentów, u których zaobserwowano znaczącą poprawę, stwierdzono nieprawidłowości cytogenetyczne w momencie kwalifikacji do badania (trisomia 9), na które nie mało wpływu leczenie. Spośród 4 pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryterium anemii, 3 pozostało w remisji przez okres od 6 do 36 tygodni aktywnego leczenia. U jednego pacjenta nastąpił nawrót choroby.

Spośród 8 pacjentów u których zaobserwowano odpowiedź śledziony, 6 nie kwalifikowało się do odpowiedzi anemii z uwagi na wyjściowy poziom hemoglobiny przekraczający 100 g/l lub brak towarzyszącej odpowiedzi w anemii. Spośród tych 6 pacjentów, u 2 nastąpił nawrót choroby w trakcie terapii.

Odpowiedź płytek obserwowano u 6 z 12 pacjentów z trombocytopenią, z medianą wzrostu liczby płytek równą $60 \times 10^9/l$ w stosunku do wartości wyjściowych.

Spośród pacjentów z mutacją JAK2 V617F, 4/6 pacjentów odpowiedziało na leczenie.

Quintas-Cardama 2009 [10]

Prospektywne, jednoosrodkowe badanie otwarte II fazy, oceniające skuteczność lenalidomidu i prednizonu w terapii pierwotnej mielofibrozy. Wyjściową dawkę lenalidomidu ustalono na 10 mg/dzień w przypadku liczby płytek niższej niż $100 \times 10^9/l$, w pozostałych przypadkach dawka początkowa wyniosła 5 mg/dzień.

Terapię stosowano w cyklach 28-dniowych, w ramach których lenalidomid podawano przez 21 dni oraz stosowano 7-dniową przerwę. Terapię lenalidomidem prowadzono przez co najmniej 6 miesięcy, chyba że wystąpiła znacząca toksyczność.

Prednizon podawano w dawce 30 mg/dzień w pierwszym cyklu, 15 mg/dzień podczas drugiego cyklu i 15 mg co drugi dzień podczas trzeciego cyklu. W dalszych cyklach nie podawano prednizonu. Dawkowanie lenalidomidu mogło być modyfikowane – dawkę zredukowano w przypadku działań niepożądanych, bądź zwiększano u pacjentów z chorobą proliferacyjną, której nie udało się kontrolować po wstępnym cyklu leczenia.

W badaniu uczestniczyło 40 pacjentów (23 mężczyzn). Mediana czasu obserwacji wyniosła 22 miesiące (zakres, 6 – 27 miesięcy). Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 12 (30%) pacjentów. W sumie, odpowiedź na leczenie w 4 i 12 miesiącu badania wyniosła odpowiednio 23% i 30%. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano zarówno dla pacjentów, którzy byli wcześniej poddani terapii ($n = 7$), jak i u pacjentów nieleczonych ($n = 5$). Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 12 tygodni (zakres, 2 – 32 tygodni). Żaden z pacjentów nie uzyskał pełnej odpowiedzi ocenianej kryteriami IWG, które definiują pełną odpowiedź jako całkowite ustąpienie zwłóknienia szpiku kostnego. Jednakże trzech pacjentów (7,5%; wszyscy negatywni dla JAK2 V617F) spełniło kryteria pełnej odpowiedzi z wyłączeniem histologicznej remisji zwłóknienia szpiku kostnego i zostało zakwalifikowanych jako pacjenci z częściową remisją, która utrzymała się przez medianę czasu wynoszącą 18 miesięcy (zakres, 6 do 21 miesięcy). Jeden pacjent, u którego stwierdzono częściową remisję, uzyskał ją pomimo wcześniejszego niepowodzenia terapii talidomidem w skojarzeniu z prednizonem. Dodatkowo, 9 pacjentów (22,5%; ośmiu JAK2 V617F pozytywnych, jeden JAK2 V617F negatywny) uzyskało poprawę kliniczną, która utrzymała się przez medianę czasu 18 miesięcy (zakres, 3,5 do >24 miesięcy). Znaczącą odpowiedź ocenianą zmianą poziomu hemoglobiny uzyskano u 7 spośród 23 pacjentów, u których poziom hemoglobiny przed rozpoczęciem badania był niższy niż 10 g/dl lub którzy byli zależni od transfuzji (30%, trzech z częściową remisją i 4 z poprawą kliniczną). Odpowiedź na leczenie stwierdzono również u 10 z 24 pacjentów (42%; 2 z częściową remisją, 8 z poprawą kliniczną) ze splenomegalią wyczuwalną w badaniu palpacyjnym co najmniej 5 cm poniżej lewego brzożębra. Odpowiedź na leczenie obserwowano zarówno u pacjentów z (8 z odpowiedzią kliniczną) i bez (3 z częściową remisją, 1 z poprawą kliniczną) mutacji JAK2 V617F. Żaden z pacjentów, u których przed rozpoczęciem terapii stwierdzono neutropenię ($n = 2$) lub trombocytopenię ($n = 6$), nie osiągnął poprawy klinicznej. Dwóch pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, utraciło odpowiedź po 6 i 9 miesiącach badania. W chwili prezentacji wyników 10 pacjentów pozostało przy terapii lenalidomidem, a żaden z pacjentów nie zmarł.

Tabela 4 Charakterystyka pacjentów z mielofibrozą, którzy odpowiedzieli na leczenie lenalidomidem [10]

Numer pacjenta	Wiek (lata)	Wcześniejsza terapia	Rozmiar śledziony (cm)	WBC (x 10 ⁹ /l)	Hemoglobina (x 10 ⁹ /l)	Płytki krwi (x 10 ⁹ /l)	Allel JAK2 V617F (%)	Liczba cykli do otrzymania odpowiedzi na leczenie	Odpowiedź na leczenie	Długość odpowiedzi na leczenie (miesiące)
1	73	Derbepoetyna	10	8,4	7,8	202	45,7	7	Poprawa kliniczna (hemoglobina, śledziona)	14+
2	55	PEG-IFN-alfa-2b	9	4,4	9,5	232	51,8	3	Poprawa kliniczna (hemoglobina, śledziona)	24+
3	45	IFN-alfa	11	5	10,6	181	0	8	Częściowa odpowiedź	18+
4	52	-	15	12,5	11,6	156	81,2	6	Poprawa kliniczna (śledziona)	20+
5	80	-	10	3	9,1	95	0	3	Częściowa odpowiedź	21+
6	76	-	15	31,5	17,3	167	89	3	Poprawa kliniczna (śledziona)	20+
7	71	Hydroksymocznik, erytropoetyna	12	18,6	12,2	358	0	2	Poprawa kliniczna (śledziona)	19+
8	59	-	22	22,3	10,3	704	86,8	2	Poprawa kliniczna (śledziona)	18+
9	69	Hydroksymocznik, darbepoetyna, 5-azacytydyna	10	35,3	8,2	93	89,15	2	Poprawa kliniczna (śledziona)	3,5
10	72	Talidomid + prednizon, darbepoetyna	0	7,2	8,1	309	0	3	Częściowa odpowiedź	6
11	68	-	0	5,4	9,1	440	28,35	4	Poprawa kliniczna (hemoglobina)	12+
12	56	Hydroksymocznik, darbepoetyna	20	17,4	9,7	90	89,6	1	Poprawa kliniczna (hemoglobina, śledziona)	18+

Holle 2010 [11]

Badanie retrospektywne w oparciu o dane pacjentów leczonych talidomidem lub lenalidomidem w dwóch szpitalach w Nijmegen (Holandia). Pierwszy pacjent został poddany terapii w lutym 2004, a ostatnia ocena kontrolna miała miejsce w lutym 2009 roku. U pacjentów zakwalifikowanych do tej analizy zdiagnozowano przewlekłą idiopatyczną mielofibrozę, zarówno pierwotną, jak i wtórną do czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.

Wskazaniem do terapii była mielofibroza i cytopenia, a w wielu przypadkach anemia. Wstępnie 14/15 pacjentów było poddanych terapii talidomidem, jednak z uwagi na toksyczność lub brak odpowiedzi na leczenie, 6/14 pacjentom zmieniono terapię na lenalidomid, a jeden pacjent rozpoczął terapię od przyjmowania lenalidomidu.

Znaczącą odpowiedź zdefiniowano jako normalizację parametrów krwi, a dla pacjentów zależnych od transfuzji, dodatkowo uniezależnienie od przetoczeń krwi. W przypadku wzrostu liczby krwinek we krwi lub spadku wielkości śledziona przy braku normalizacji, odpowiedź definiowano jako ograniczoną.

Siedmiu pacjentów przyjmowało lenalidomid, spośród których 6 było wcześniej poddanych terapii talidomidem.

Początkowa dawka lenalidomidu wyniosła 10 mg/dzień u 5 pacjentów; 15 mg u jednego pacjenta i 25 mg u pozostałego pacjenta. U jednego pacjenta przyjmującego lenalidomid w dawce 10 mg terapia musiała zostać przerwana po 3 tygodniach z powodu pancytopenii, a u drugiego po 3 miesiącach z powodu biegunki, mimo że obniżono dawkowanie.

Dane pochodzące od pacjenta 8 nie mogły zostać poddane analizie z uwagi na zbyt krótki okres podawania leku (6 dni).

Terapię u pacjenta 3 przerwano po 6 miesiącach, gdyż został on poddany przeszczepowi komórek krwiotwórczych (w momencie przeszczepu poziom płytek krwi był znormalizowany, a wielkość śledziona zredukowana). Odpowiedź na leczenie obserwowano u 3 pacjentów, wszystkich którzy byli poddani terapii lenalidomidem przez okres dłuższy niż 19 miesięcy.

Spośród 5 pacjentów z objawową anemią, odpowiedź zaobserwowano u 3. Redukcję rozmiaru śledziona zaobserwowano u 3/4 pacjentów. U jednego pacjenta stwierdzono poziom płytek $<100 \times 10^9/l$, który uległ normalizacji po terapii lenalidomidem.

Pacjent 1 był zależny od transfuzji, jednak po terapii obejmującej podanie lenalidomidu i prednizonu (25 mg) uzyskał niezależność od transfuzji.

Co ciekawe, dla pacjenta 3 nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie talidomidem, ale stwierdzono odpowiedź na lenalidomid. U dwóch pacjentów przyjmujących talidomid rozwinęła się neuropatia, która była przyczyną zmiany leku na lenalidomid.

Podsumowując, u 2/7 pacjentów przerwano terapię lenalidomidem z powodu efektów niepożądanych. U 4/7 pacjentów terapia okazała się skuteczna, z czego u jednego pacjenta dopiero po włączeniu do terapii prednizonu.

Tabela 5 Charakterystyka pacjentów i wyniki terapii lenalidomidem [11]

Pacjent	Płeć	Dawka (mg)	Czas trwania terapii lenalidomidem (miesiące)	Przed-po				
				Hb (mmol)	WBC ($10^9/l$)	PLT ($10^9/l$)	Śledziona (cm)	Odpowiedź
1	M	10-15	>48	5,4 - 4,4	5,5 - 1,4	35 - 152	Redukcja	Znacząca
2	K	10	3	4,6 - TZ	3,6 - 1,8	222 - 455	Bez zmian	Nie
3	M	10	6	7,0 - 6,6	11,7 - 5,2	702 - 299	Redukcja	Znacząca
8	M	15	6 dni	6,6 - 7,3	5,5 - 39,4	57 - 84	Bez zmian	Brak możliwości oceny
9	M	10	3 tygodnie	4,4 - 4,2	3,9 - 1,4	246 - 44	b.d.	Brak możliwości oceny
10	M	25	>19	7,2 - 8,0	5,8 - 4,8	216 - 194	b.d.	Znacząca
15	M	10	>19	6,3 - 8,2	5,6 - 6,6	430 - 381	Redukcja do normalnej	Znacząca

5.3. Bezpieczeństwo

Tefferi 2006 [9]

Mayo Clinic

U dwóch pacjentów terapia trwała mniej niż 2 tygodnie ze względu na skórne efekty niepożądane. Inne efekty niepożądane i progresja choroby była odpowiedzialna za nieukończenie pierwszych 3 cykli terapii przez dodatkowych 11 pacjentów. Czternastu (52%) pacjentów otrzymało od 3-6 cykli terapii, głównie w zależności od stwierdzenia lub nie odpowiedzi na leczenie po 3 cyklach terapii. Dodatkowo, 3 pacjentów (1 z PTMM i 2 z AMM) doświadczyło wyraźnej trombocytozy, a dwóch pozostałych erytrocytozy lub potwierdzonej biopsją rozsianej zewnątrzrdzeniowej hematopoezy (1 pacjent z AMM) - wszystkie związane z podawaniem lenalidomidu. Spośród 5 pacjentów, u których stwierdzono duszność, nadciśnienie płucne zaobserwowano u 2. Większość efektów niepożądanych uległa poprawie po zaprzestaniu podawania leku, a żaden nie był bezpośrednio powiązany ze zgonem.

MDACC

Najczęstszymi obserwowanymi efektami niepożądanymi stopnia 3 i 4 były: neutropenia (32%), trombocytopenia (27%). Obserwowano również efekty niepożądane związane z toksycznością niehematologiczną. Sześciu pacjentów (3 z PTMM, 2 z AMM, 1 z PPMM) doświadczyło indukowanej lekiem trombocytozy (szczyt liczności płytek $933-1631 \times 10^9/l$). Efekty niepożądane ustępowały po zaprzestaniu terapii lenalidomidem. Zaobserwowano 5 zgonów, jednak żaden z nich nie był związany z działaniami niepożądanymi lenalidomidu. Jeden pacjent zmarł w trakcie terapii (7 tygodni) z powodu sepsy nieneutropenicznej, podczas gdy pozostałych 4 było w momencie zgonu bez terapii odpowiednio przez 5, 15, 31 i 33 tygodnie. Przyczyny śmierci obejmowały incydent sercowo-naczyniowy, krwiak podtwardówkowy, progresję do ostrej białaczki oraz powikłania związane z przeszczepem komórek macierzystych.

Tabela 6 Efekty niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu w terapii mielofibrozy [9]

	Liczba pacjentów (%)				
	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie
Neutropenia					
Mayo Clinic	1 (4)	6 (22)	7 (23)	1 (4)	15 (56)
MDACC	0	0	4 (10)	9 (22)	13 (32)
Zmęczenie					
Mayo Clinic	2 (7)	8 (30)	2 (7)	2 (7)	14 (52)
MDACC	0	0	3 (7)	0	3 (7)
Trombocytopenia					
Mayo Clinic	5 (19)	3 (11)	2 (7)	0	10 (37)
MDACC	0	0	4 (10)	7 (17)	11 (27)
Świąd					
Mayo Clinic	8 (30)	2 (7)	0	0	10 (37)
MDACC	8 (20)	0	1 (2)	0	9 (22)
Anemia					
Mayo Clinic	0	4 (15)	2 (7)	1 (4)	7 (26)
MDACC	0	0	0	0	0
Duszność/hipoksja					
Mayo Clinic	0	1 (4)	4 (15)	0	5 (19)
MDACC	0	0	0	0	0
Wysypka					
Mayo Clinic	0	1 (4)	1 (4)	1 (4)	3 (11)
MDACC	8 (20)	6 (15)	2 (5)	0	16 (39)

Quintas-Cardama 2009 [10]

Neutropenia 3 i 4 stopnia wystąpiła u 23 pacjentów (58%), a anemia u 17 pacjentów (42%); prawie wszyscy pacjenci rozpoczęli badanie z anemią stopnia 1 lub 2. Trombocytopenię 3 lub 4 stopnia zaobserwowano u 5 pacjentów (13%), a trombocytozę u 6 (15%). Efekty niepożądane 3 lub 4 stopnia inne niż hematologiczne były dużo rzadsze i obejmowały: zmęczenie (n = 11; 27%), biegunkę (n = 6; 15%); infekcje (n = 6; 15%); podniesiony poziom bilirubiny, obrzęk i wysypkę (n = 2, 5%) oraz duszność i nudności u jednego pacjenta. Nie obserwowano powikłań zakrzepowych. U 24 pacjentów (60%) zredukowano dawkę lenalidomidu do 5 mg/dzień, z czego u 5 pacjentów (13%) dawkę zredukowano do 5 mg/co drugi dzień przez 10 kolejnych dni. Tylko jeden pacjent (2,5%) wymagał zwiększenia dawki, natomiast 15 pacjentów (37%) pozostało przy dawce wyjściowej. Trzydziestu pacjentów (75%) zakończyło terapię po medianie czasu 6 miesięcy (zakres, 2 do 14,5 miesięcy) z powodu: braku odpowiedzi (n = 15), toksyczności stopnia 3 lub 4 (n = 9), samodzielnej decyzji o przerwaniu terapii (n = 3), utraty odpowiedzi (n = 2) lub przejścia transplantacji szpiku (n = 1). Żaden z pacjentów nie zmarł, u żadnego pacjenta nie zaobserwowano transformacji do ostrej białaczki szpikowej.

5.3.1. Dane dotyczące bezpieczeństwa w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [5]

Tabela 7 Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi leczonych lenalidomidem

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane			
	Bardzo często (≥1/10):	Często (≥1/100 do 1/10):	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100):	Nieznana:
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)	Posocznica, zapalenie zatok		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy)			Rak podstawnomórkowy Rak płaskonabłonkowy*	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia, neutropenie, niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne, leukopenie	Pancytopenia	Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja nadwrażliwości	
Zaburzenia endokrynologiczne		Niedoczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, obniżony apetyt	Hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie, przeciążenie żelazem		
Zaburzenia psychiczne			Utrata popędu płciowego	
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatie obwodowe (z wyłączeniem neuropatii ruchowej), zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy	Ataksja, zaburzenia równowagi		
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Zmniejszona ostrość widzenia, zaćma		

Zaburzenia ucha i błędnika		Głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne		
Zaburzenia serca		Migotanie przedsionków, bradykardia	Zaburzenia rytmu, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe	
Zaburzenia naczyniowe	Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	Niedociśnienie, nadciśnienie, wybroczyny, krwiaki		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty	Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł), suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, utrudnione polykanie, niestrawność	Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	Niewydolność wątroby	Ostra niewydolność wątroby†, toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby†, cholestatyczne zapalenie wątroby†, mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby†
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypki, sucha skóra, świąd	Pokrzywka, nadmierna potliwość, nadmierna pigmentacja skóry, egzema	Odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną, ból stawów, ból mięśni	Obrzęki stawów		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwimocz, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu	Nabyty zespół Fanconiego		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia wzdru		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, mięśnioból, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, drżenia)	Ból w klatce piersiowej, letarg		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Stłuczenie		

† zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu

◇ zdarzenia niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych dotyczących zespołów mielodysplastycznych.

+ W badaniu klinicznym fazy II dotyczącym zespołów mielodysplastycznych zgłaszano zapalenie płuc jako bardzo częste, ciężkie zdarzenie niepożądane

~ W badaniu klinicznym fazy III dotyczącym zespołów mielodysplastycznych zgłaszano zmiany nastroju jako częste zdarzenie

niepożądane; nie było zgłaszane jako zdarzenie 3. lub 4. stopnia

Tabela 8 Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi leczonych lenalidomidem - działania niepożądane 3.-4. stopnia

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane			
	Bardzo często (≥1/10):	Często (≥1/100 do 1/10):	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100):	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000):
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypki, świąd	Obrzęk naczynioruchowy†	Zespół Stevensa-Johnsona‡, Toksyczna rozplywna martwica naskórka‡
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Oslabienie mięśniowe, ból kości, ból pleców◇	Obrzęk stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Niewydolność nerek◇	Martwica kanalików nerkowych	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, gorączka, upadki		

† zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu

◇ zdarzenia niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych dotyczących zespołów mielodysplastycznych.

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Teratogenność

Lenalidomid ma budowę zblizoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Lenalidomid wywoływał u małp wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie (patrz punkty 4.6 i 5.3). W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi.

Neutropenia i trombocytopenia

Szpiczak mnogi

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon). Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon).

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon).

Zespoły mielodysplastyczne

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

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i w mniejszym stopniu leczenie lenalidomidem w monoterapii u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody zakrzepicy żył głębokich mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów.

Zawał mięśnia sercowego

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

Zaburzenia krwotoczne

Zaburzenia krwotoczne wymienione są w kilku jednostkach klasyfikacji układów i narządów: Zaburzenia krwi i układu chłonnego; zaburzenia układu nerwowego (krwotok wewnątrzczaszkowy); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (krwawienie z nosa); zaburzenia żołądka i jelit (krwawienie z dziąsła, krwotok z guzków krwawniczych, krwotok z odbytu); zaburzenia nerek i dróg moczowych (krwiomocz); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (stłuczenie); oraz zaburzenia naczyniowe (wybroczyny).

Reakcje alergiczne

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

Ciężkie reakcje skórne

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

Drugie pierwotne nowotwory

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

Ostra białaczka szpikowa

Szpiczak mnogi

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po podaniu dużych dawek melfalanu i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT) (patrz punkt 4.4).

Zespoły mielodysplastyczne

Zmienne ze stanu początkowego, włączając w to złożone zmiany cytogenetyczne oraz mutacje w obrębie genu TP53 są związane z progresją do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów zależnych od przetoczeń, u których występuje delecja 5q (patrz punkt 4.4). Szacowane skumulowane ryzyko progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z izolowaną delecją 5q wynosiło 13,8%, w porównaniu do 17,3% u pacjentów z delecją 5q i dodatkowo jedną nieprawidłowością cytogenetyczną.

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

Zaburzenia wątroby

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

Rabdomioliza

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

6. Analiza ekonomiczna

6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych.

6.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o lenalidomid u pacjentów z przewlekłą chorobą układu wytwórczego szpiku.

Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-konsekwencji.

Porównywane interwencje

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz wnioskowaniem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej za najbardziej odpowiedni komparator dla lenalidomidu uznano chemioterapię opartą o hydroksykarbamid (hydroksymocznik), gdyż jest to lek zarejestrowany w analizowanym wskazaniu oraz wg rekomendacji klinicznych stanowi lek z wyboru.

Perspektywa

Analizę kosztów konsekwencji przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i świadczeniobiorcy, ze względu na brak dopłaty pacjenta do świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy ustalono na 1 dzień trwania terapii. Uzasadnieniem takiego wyboru jest różna długość trwania terapii zarówno ze względu na czas trwania cyklu terapii dla porównywanych interwencji, jak również różną liczbę cykli, którym poddawani są poszczególni pacjenci.

Dyskontowanie

Z uwagi na to, że przyjęty horyzont czasowy jest krótszy od jednego roku, odstąpiono od dyskontowania poniesionych kosztów.

Koszty

Terapia pacjentów z przewlekłą chorobą układu wytwórczego szpiku obejmuje chemioterapię, w skład której wchodzić mogą różne interwencje stosowane w monoterapii lub jako terapia wielolekowa. Na jednostkowy koszt terapii składa się: koszt leku, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych, przy czym decydującym kosztem różniącym całkowite koszty porównywanych terapii jest koszt leku.

Model

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu Excel. Analizę przeprowadzono dla dwóch schematów, które zidentyfikowano w oparciu o wytyczne kliniczne.

Tabela 9 Zestawienie korzyści zdrowotnych związanych ze stosowaniem lenalidomidu w analizowanej populacji

Korzyści zdrowotne	Liczba pacjentów
Tefferi 2006 [9]	
Znaczna odpowiedź na leczenie w odniesieniu do anemii, jeśli wyjściowy poziom hemoglobiny < 100 g/l	8/10

Korzyści zdrowotne	Liczba pacjentów
Nieznaczna odpowiedź na leczenie w odniesieniu do anemii, jeśli wyjściowy poziom hemoglobiny < 100 g/l	2/10
Znaczna odpowiedź na leczenie w odniesieniu do splenomegalii ocenianej palpacyjnie	1/14
Nieznaczna odpowiedź na leczenie w odniesieniu do splenomegalii ocenianej palpacyjnie	13/14
Znaczna odpowiedź na leczenie w odniesieniu do trombocytopenii, jeśli wyjściowy poziom płytek <100 x 10 ⁹ /l	6/12
Odpowiedź na leczenie w odniesieniu do objawów hiperkatabolicznych	4/10
Większy niż 25% spadek w poziomie dehydrogenazy mleczanowej w osoczu	39/59
Quintas-Cardama 2009 [10]	
Częściowa odpowiedź na leczenie	3/12
Poprawa kliniczna (hemoglobina, śledziona)	3/9
Poprawa kliniczna (hemoglobina)	1/9
Poprawa kliniczna (śledziona)	5/9
Holle 2010 [11]	
Odpowiedź na leczenie	4/7
Brak odpowiedzi	1/7
Brak możliwości oceny	2/7
Działania niepożądane	
Tefferi 2006 [9]	
Neutropenia	28/46
Zmęczenie	17/46
Trombocytopenia	21/46
Świąd	19/46
Anemia	7/46
Duszność/hipoksja	5/46
Wysypka	9/46
Quintas-Cardama 2009 [10] (działania niepożądane 3 i 4 stopnia)	
Neutropenia	23/40
Trombocytopenia	5/40
Trombocytoza	6/40
Zmęczenie	11/40
Biegunka	6/40
Infekcje	6/40
Podniesiony poziom bilirubiny, obrzęk i wysypka	2/40
Duszności i nudności	1/40

Tabela 10. Podsumowanie kosztów różniących na 1 dzień chemioterapii.

Schemat chemioterapii	Dawkowanie	Koszty różniące terapii / 1 mg / PLN	Koszt inkrementalny
hydroksykarbamid (hydroksymocznik) (w oparciu o Obwieszczenie MZ)	40 mg/m ² /dzień przy średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,84 m ² (za ChPL)	0,13	0
lenalidomid (w oparciu o dane NFZ) *	10 mg/kg	■	■
lenalidomid (w oparciu o Obwieszczenie MZ) **	10 mg/kg	44,17	44,04
lenalidomid (średni koszt jednostki leku)	-	■	■

* - wyliczona wartość 1 jednostki substancji czynnej ze zgód

** - 23 190,67 PLN za opakowanie leku Revlimid (25 mg, 21 tabletek)

6.3. Podsumowanie analizy ekonomicznej

Analiza wykazała iż zastosowanie lenalidomidu będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na jeden dzień chemioterapii średnio o █████ PLN (44,04 PLN – █████ PLN) zarówno z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

7. Analiza wpływu na budżet

Ze względu na brak szczegółowych danych przedstawiono aktualny stan finansowania produktu leczniczego: lenalidomid w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Przygotowano także zestawienie szacowanych rocznych kosztów refundacji. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych otrzymanych z NFZ.

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W roku 2013 wydatki płatnika publicznego na finansowanie stosowania produktu leczniczego lenalidomid w wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 były następujące:

Tabela 11 Wydatki na stosowanie lenalidomidu we wskazaniu D47.1.

Kod rozpoznania	2013		
	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda
D47.1	1	2	55 113,6

7.2. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

Pomimo potencjalnie dużej liczby pacjentów z przedmiotowym wskazaniem, lenalidomid stosowany jest sporadycznie, prawdopodobnie wyłącznie w dalszych liniach leczenia.

Oszacowania dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z opublikowanymi badaniami klinicznymi, ceny substancji na podstawie danych przesłanych przez NFZ, średniej długości trwania terapii w dniach oraz populacji oszacowanej na podstawie danych dostarczonych przez NFZ.

Oszacowania wpływu na budżet dokonano w zgodzie z założeniami analizy ekonomicznej, za komparator uznano chemioterapię hydroksykarbamidem.

Tabela 12. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania lenalidomidu u pacjentów z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1

Wariant	Dawkowanie / mg / dzień cyklu	Cena za mg / PLN	Ilość cykli* terapii w roku	Populacja
podstawowy	10 mg/kg	44,04	6	1
minimalny	5 mg/kg	44,04	3	1
maksymalny	15 mg/kg	█████	12	3 671

* - cykl terapii obejmuje podawanie leku przez 21 dni w ciągu 28 dni (z 7 dniową przerwą)

Tabela 13. Roczne koszty stosowania wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
Lenalidomid	D47.1. Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku	podstawowy	55 490,40
		minimalny	13 872,60
		maksymalny	█████

7.3. Ograniczenia i wnioski

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania lenalidomidu w porównaniu z dotychczas stosowanym schematem leczenia opartym o hydroksycarbamid, finansowanie lenalidomidu ze środków publicznych będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 55,5 tys. PLN (13,8 tys. PLN – ■■■ mld PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

8. Podsumowanie

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego lenalidomid w rozpoznaniu określonym kodem D47.1 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

W korespondencji z dnia 10 stycznia 2014 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: D47.1. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach.

Problem zdrowotny

Nowotwory mieloproliferacyjne są klonalnymi rozrostami komórki macierzystej szpiku charakteryzującymi się proliferacją jednej lub kilku linii komórek – granulocytów, erytrocytów, megakariocytów lub mastocytów. Częstość występowania zespołów nieproliferacyjnych szacuje się na około 6-9/100 tys. Przewlekłe choroby mieloproliferacyjne początkowo mają łagodny przebieg – zachowana hematopoeza, nadprodukcja określonej linii komórkowej, większa lub mniejsza tendencja do metaplastji szpikowej w śledzionie – po okresie kilku bądź kilkunastu lat dochodzi do nieefektywnej hematopoezy i pojawienia się form blastycznych w szpiku oraz we krwi obwodowej, co z reguły jest równoznaczne z transformacją do ostrej białaczki szpikowej. U podłoża większości chorób mieloproliferacyjnych leżą przyczyny molekularne, mianowicie powstanie genu fuzyjnego BCR-ABL lub FIP1L1-PDGFR, a także mutacja genu KIT lub JAK-2. Wyżej wymienione mutacje genowe powodują nadprodukcję białek o właściwościach kinaz tyrozynowych, odpowiedzialnych za proliferację określonych linii komórkowych.

Nowotwory mieloproliferacyjne obejmują przewlekłą białaczkę szpikową, czerwienicę prawdziwą, nadpłytkowość samoistną, samoistne włóknienie szpiku, przewlekłą białaczkę eozynofilową i inne eozynofilie, mastocytozę, przewlekłą białaczkę neutrofilową, przewlekłą białaczkę mielomonocytową i atypową postać przewlekłej białaczki szpikowej.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwingiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

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

Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowym wskazaniu w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe: busulfanum, dacarbazinum, etoposidum, hydroxycarbamidum, interferon alfa, interferonum alfa-2a, interferonum alfa-2b.

Hydroksymocznik (hydroxycarbamidum) jest zarejestrowany w terapii przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego baz danych, zidentyfikowano 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do raportu, spośród których: publikacja Tefferi 2006 przedstawiała wyniki dwóch badań II fazy dotyczących stosowania lenalidomidu w terapii mielofibrozy z towarzyszącą metaplastją szpiku, publikacja Quintas-Cardama 2009 przedstawia wyniki otwartego badania II fazy dotyczącego stosowania lenalidomidu w połączeniu z prednizonem w terapii mielofibrozy, a publikacja Holle 2010 raportuje wyniki badania retrospektywnego odnoszącego się do pacjentów leczonych talidomidem lub lenalidomidem w dwóch szpitalach w Nijmegen (Holandia).

Tefferi 2006

W publikacji Tefferi 2006, analizowano dane pochodzące z dwóch klinik (Mayo Clinic i M.D. Anderson Cancer Center).

Do badania w klinice Mayo Clinic zakwalifikowano 27 pacjentów, z pośród których 25 (93%) było wcześniej leczonych (w tym 8 (30%) talidomidem). Poziom hemoglobiny u wszystkich pacjentów wynosił co najmniej 100 g/l, w tym u 21 pacjentów którzy byli zależni od transfuzji. Nieprawidłowości cytogenetyczne (JAK2 V617F) wykryto u 13 (48%) pacjentów. Wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie lenalidomidem w dawce 10 mg/dzień.

Mediana okresu obserwacji po zakończeniu terapii wyniosła 19 miesięcy (zakres 6-20 miesięcy). W sumie, 10/27 (37%) pacjentów odpowiedziało na leczenie w odniesieniu do anemii lub splenomegalii. Spośród nich, u 4 pacjentów z tej grupy zaobserwowano normalizację poziomu hemoglobiny, a dwóch pacjentów stało się niezależnymi od transfuzji. Pozostałych 4 pacjentów wykazało nieznaczną odpowiedź w redukcji splenomegalii, bez poprawy w poziomie hemoglobiny, która utrzymywała się od 1 do 3 miesięcy. Remisja u dwóch pacjentów z nieznaczną anemią, utrzymywała się przez co najmniej 6 miesięcy.

Spośród pacjentów biorących udział w badaniu, 8 zmarło - wszyscy po zaprzestaniu terapii, a większość zgonów wiązała się z progresją choroby. Dwóch pacjentów zmarło w wyniku rozwoju ostrej białaczki, około 14 i 60 tygodni po zakończeniu udziału w badaniu; 4 pacjentów zmarło w wyniku progresji choroby nie związanej z transformacją do białaczki, odpowiednio około 3, 4, 24 i 36 tygodnia po zakończeniu udziału w badaniu. Jeden pacjent zmarł z powodu zastoinowej niewydolności krążenia i niewydolności nerek po około 3 tygodniach od zaprzestania przyjmowania leku. U jednego pacjenta przyczyną zgonu była sepsa i niewydolność nerek - zgon nastąpił po 24 tygodniach od zaprzestania terapii.

W badaniu przeprowadzonym w M.D. Anderson Cancer Center wzięło udział 41 pacjentów, spośród których 36 (88%) było wcześniej leczonych, a 13 (32%) pacjentów było poddanych terapii talidomidem. Do badania włączono pacjentów z poziomem hemoglobiny wyższym, niż 100 g/l, o ile zaobserwowano u nich objawy splenomegalii lub trombocytopenii. Jednocześnie, poziom hemoglobiny niższy <100 g/l stwierdzono u 19 pacjentów (46%) spośród 41 pacjentów włączonych do badania, w tym 13 (32%), którzy byli zależni od transfuzji krwi w momencie kwalifikacji do badania. Kryteria włączenia obejmowały również liczbę płytek krwi wynoszącą co najmniej $30 \times 10^9/l$. Nieprawidłowości cytogenetyczne stwierdzono u 17 (42%) pacjentów. Mutację JAK2 V617F stwierdzono u 18 (51%) pacjentów spośród 35 przebadanych.

Mediana okresu obserwacji po zakończeniu terapii wyniosła 5 miesięcy (zakres 1-14 miesięcy). W sumie, do momentu zebrania danych, 21 (51%) pacjentów było dalej poddanych terapii. U 10 (24%) pacjentów zaobserwowano odpowiedź na leczenie w odniesieniu do: anemii (n = 2), splenomegalii (n = 6) lub obu (n = 2). U 4 (21%) spośród 19 pacjentów z wyjściowym poziomem hemoglobiny niższym niż 100 g/l (w tym 1 zależny od transfuzji) stwierdzono znaczną odpowiedź, potwierdzoną normalizacją poziomu hemoglobiny. Spośród nich, 3 pacjentów było negatywnych dla mutacji JAK2 V617F. U całej czwórki pacjentów, mielofibroza z towarzyszącą metaplastją szpiku rozwinęła się de novo, bez historii czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej. Powiększenie śledziony oceniane palpacyjnie stwierdzono u 2 z 4 pacjentów przed rozpoczęciem terapii. W wyniku leczenia, u jednego pacjenta śledziona przestała być wyczuwalna, a u drugiego pacjenta w wyniku leczenia uległa zmniejszeniu z 10 do 2 centymetrów.

Tylko u 1 z 4 pacjentów u których zaobserwowano znaczącą poprawę, stwierdzono nieprawidłowości cytogenetyczne w momencie kwalifikacji do badania (trisomia 9), na którą nie mało wpływu leczenie. Spośród 4 pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryterium anemii, 3 pozostało w remisji przez okres od 6 do 36 tygodni aktywnego leczenia. U jednego pacjenta nastąpił nawrót choroby.

Spośród 8 pacjentów u których zaobserwowano odpowiedź śledziony, 6 nie kwalifikowało się do odpowiedzi anemii z uwagi na wyjściowy poziom hemoglobiny przekraczający 100 g/l lub brak towarzyszącej odpowiedzi anemii. Spośród tych 6 pacjentów, u 2 nastąpił nawrót choroby w trakcie terapii. Odpowiedź płytek obserwowano u 6 z 12 pacjentów z trombocytopenią, z medianą wzrostu liczby płytek równą $60 \times 10^9/l$ w

stosunku do wartości wyjściowych. Spośród pacjentów z mutacją JAK2 V617F, 4/6 pacjentów odpowiedziało na leczenie.

Quintas-Cardama 2009

Prospektywne, jednośrodkowe badanie otwarte II fazy, oceniające skuteczność lenalidomidu i prednizonu w terapii pierwotnej mielofibrozy. Wyjściową dawkę lenalidomidu ustalono na 10 mg/dzień w przypadku liczby płytek niższej niż $100 \times 10^9/l$, w pozostałych przypadkach dawka początkowa wyniosła 5 mg/dzień.

Terapię stosowano w cyklach 28 dniowych, w ramach których lenalidomid podawano przez 21 dni oraz stosowano 7 dniową przerwę. Terapię lenalidomidem prowadzono przez co najmniej 6 miesięcy, chyba że wystąpiła znacząca toksyczność.

Prednizon podawano w dawce 30 mg/dzień w pierwszym cyklu, 15 mg/dzień podczas drugiego cyklu i 15 mg co drugi dzień podczas trzeciego cyklu. W dalszych cyklach nie podawano prednizonu. Dawkowanie lenalidomidu mogło być modyfikowane – dawkę redukowano w przypadku działań niepożądanych, bądź zwiększano u pacjentów z chorobą proliferacyjną, której nie udało się kontrolować po wstępnym cyklu leczenia.

W badaniu uczestniczyło 40 pacjentów (23 mężczyźni). Mediana czasu obserwacji wyniosła 22 miesiące (zakres, 6 – 27 miesięcy). Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 12 (30%) pacjentów. W sumie, odpowiedź na leczenie w 4 i 12 miesiącu badania wyniosła odpowiednio 23% i 30%. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano zarówno dla pacjentów, którzy byli wcześniej poddani terapii ($n = 7$), jak i u pacjentów nie leczonych ($n = 5$). Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 12 tygodni (zakres, 2 – 32 tygodni). Żaden z pacjentów uzyskał pełnej odpowiedzi ocenianej kryteriami IWG, które definiują pełną odpowiedź, jako całkowite ustąpienie zwłóknienia szpiku kostnego. Jednakże, trzech pacjentów (7,5%; wszyscy negatywni dla JAK2 V617F), spełnili kryteria dla pełnej odpowiedzi z wyłączeniem histologicznej remisji zwłóknienia szpiku kostnego i zostali zakwalifikowani jako pacjenci z częściową remisją, która utrzymała się przez medianę czasu wynoszącą 18 miesięcy (zakres, 6 do 21 miesięcy). Jeden pacjent u którego stwierdzono częściową remisję, uzyskał ją pomimo wcześniejszego niepowodzenia terapii talidomidem w skojarzeniu z prednizonem. Dodatkowo, 9 pacjentów (22,5%; ośmiu JAK2 V617F pozytywnych, jeden JAK2 V617F negatywny) uzyskało poprawę kliniczną, która utrzymała się przez medianę czasu 18 miesięcy (zakres, 3,5 do >24 miesięcy). Znaczącą odpowiedź ocenianą zmianą poziomu hemoglobiny uzyskano u 7 spośród 23 pacjentów u których poziom hemoglobiny przed rozpoczęciem badania był niższy niż 10 g/dl lub którzy byli zależni od transfuzji (30%, trzech z częściową remisją i 4 z poprawą kliniczną). Odpowiedź na leczenie stwierdzono również u 10 z 24 pacjentów (42%; 2 z częściową remisją, 8 z poprawą kliniczną) z splenomegalią wyczuwalną w badaniu palpacyjnym co najmniej 5 cm poniżej lewego brzegu żeberowego. Odpowiedź na leczenie obserwowano zarówno u pacjentów z (8 z odpowiedzią kliniczną) i bez (3 z częściową remisją, 1 z poprawą kliniczną) mutacji JAK2 V617F. Żaden z pacjentów u których przed rozpoczęciem terapii stwierdzono neutropenię ($n = 2$) lub trombocytopenię ($n = 6$) nie osiągnęło poprawy klinicznej. Dwóch pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, utraciło odpowiedź po 6 i 9 miesiącach badania. Na chwilę prezentacji wyników, 10 pacjentów pozostało przy terapii lenalidomidem, a żaden z pacjentów nie zmarł.

Holle 2010

Badanie retrospektywne w oparciu o dane pacjentów leczonych talidomidem lub lenalidomidem w dwóch szpitalach w Nijmegen (Holandia). Pierwszy pacjent został poddany terapii w lutym 2004, a ostatnia ocena kontrolna miała miejsce w lutym 2009 roku. U pacjentów zakwalifikowanych do tej analizy zdiagnozowano przewlekłą idiopatyczną mielofibrozę, zarówno pierwotną, jak i wtórną do czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.

Wskazaniem do terapii była mielofibroza i cytopenia, a w wielu przypadkach anemia. Wstępnie 14/15 pacjentów było poddanych terapii talidomidem, jednak z uwagi na toksyczność lub brak odpowiedzi na leczenie, 6/14 pacjentom zmieniono terapię na lenalidomid, a jeden pacjent rozpoczął terapię od przyjmowania lenalidomidu.

Znaczącą odpowiedź zdefiniowano jako normalizację parametrów krwi, a dla pacjentów zależnych od transfuzji, dodatkowo uniezależnienie od przetoczeń krwi. W przypadku wzrostu liczby krwinek we krwi lub spadku wielkości śledziona przy braku normalizacji, odpowiedź definiowano jako ograniczoną.

Siedmiu pacjentów przyjmowało lenalidomid, spośród których 6/7 było wcześniej poddanych terapii talidomidem. Początkowa dawka lenalidomidu wyniosła 10 mg/dzień u 5 pacjentów; 15 mg u jednego pacjenta i 25 mg u pozostałego pacjenta. U jednego pacjenta przyjmującego lenalidomid w dawce 10 mg, terapia musiała zostać przerwana po 3 tygodniach z powodu pancytopenii, a u drugiego, po 3 miesiącach z powodu biegunki, mimo że obniżono dawkowanie.

U 2/7 pacjentów przerwano terapię lenalidomidem z powodu efektów niepożądanych. U 4/7 pacjentów terapia okazała się skuteczna (znacząca odpowiedź na leczenie), z czego u jednego pacjenta dopiero po włączeniu do terapii prednizonu.

Bezpieczeństwo

Najczęstsze działania niepożądane 3. i 4. stopnia związane ze stosowaniem lenalidomidu obejmowały neutropenię, zmęczenie, trombocytopenię, świąd, anemię, duszności oraz wysypkę. Spośród pacjentów analizowanych w ramach włączonych do badań, efekty niepożądane odpowiadały za przerwanie terapii u 13/82 pacjentów. Zanotowano 8 zgonów, jednak żaden z nich nie był związany ze terapią lenalidomidem.

Analiza ekonomiczna

Analiza wykazała iż zastosowanie lenalidomidu będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na jeden dzień chemioterapii średnio o █████ PLN (44,03 PLN – █████ PLN) zarówno z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Analiza wpływu na budżet

Ze względu na brak szczegółowych danych przedstawiono aktualny stan finansowania produktu leczniczego: lenalidomid w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Przygotowano także zestawienie szacowanych rocznych kosztów refundacji. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych otrzymanych z NFZ.

Wartość refundacji dla produktu leczniczego (Revlimid) lenalidomid w wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 wyniosła w roku 2013 ponad 55 tys. PLN.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania lenalidomidu w porównaniu z dotychczas stosowanym schematem leczenia opartym o hydroksykarbamid, finansowanie lenalidomidu ze środków publicznych będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 55,5 tys. PLN (13,8 tys. PLN – █████ PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do stosowania lenalidomidu w terapii przewlekłej choroby układu wytwórczego szpiku. Dwie spośród nich, rekomendują stosowanie lenalidomidu w terapii anemii w przebiegu pierwotnej mielofibrozy w przypadku obecności delecji del(5)(q31). Jedne wytyczne rekomendują stosowanie lenalidomidu w pierwszej linii leczenia splenomegalii w przebiegu mielofibrozy w przypadku stwierdzenia anemii z liczbą płytek krwi $>100 \times 10^9/l$.

9. Piśmiennictwo

- [1] Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Via Medica 2013 r.; <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>, dostęp 21.01.2014 r.
- [2] Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011 r.
- [3] Lewandowski K. (2010) Diagnostyka różnicowa przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych Philadelphia-ujemnych. Hematologia 1(1):59-70.
- [4] Prochorec-Sobieszek M. (2010) Nowotwory mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne — nowości i problemy diagnostyczne. Hematologia 1(3):185-94.
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid
- [6] Barbui T., et al. (2011) Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet, J Clin Oncol. Feb 20;29(6):761-70.
- [7] BCSH - Reilly J.T., et al. (2012) Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. Br J Haematol. Aug;158(4):453-71.
- [8] Andersen C.L., et al. (2013) Nordic guidelines on the diagnosis and treatment of patients with Myeloproliferative Neoplasms, http://www.nmpn.org/files/NMPN_guidelines_2013.pdf, dostęp 13.03.2014
- [9] Tefferi A., et al. (2006) Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood 108:1158-64.42.
- [10] Quintas-Cardama A., et al. (2009) Lenalidomide Plus Prednisone Results in Durable Clinical, Histopathologic, and Molecular Responses in Patients With Myelofibrosis. Journal of Clinical Oncology 27(28):4760-6.
- [11] Holle N., et al. (2010) Thalidomide and lenalidomide in primary myelofibrosis. The Netherlands Journal of Medicine 68(7/8):293-8.

10. Aneks

10.1. Strategia wyszukiwania informacji

Tabela 14 Strategia i wyniki wyszukiwania informacji – Medline (Ovid)

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
1	Chronic myeloproliferative disease OR myelo proliferative disease OR myeloproliferation OR (myeloproliferative AND (disease OR disorders OR syndrome)) {Including Related Terms}	6580
2	myeloproliferative disorder/ or myelofibrosis/ or Chronic myeloproliferative disease.mp.	8947
3	exp lenalidomide/ or lenalidomid.mp.	8
4	("cc 5013" or "cc5013" or "cdc 501" or "cdc 5013" or "cdc501" or "cdc5013" or "enmd 0997" or "enmd0997" or "imid 3" or "imid3" or "revimid" or "revlimid" or lenalidomide).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	2086
5	1 or 2	11933
6	3 or 4	2088
7	5 and 6	32
8	polycythemia vera.mp. or exp polycythemia vera/	6099
9	Essential thrombocythemia.mp. or exp thrombocythemia/	5363
10	Primary myelofibrosis.mp. or exp myeloid metaplasia/	5100
11	chronic neutrophilic leukemia.mp. or exp chronic neutrophilic leukemia/	214
12	exp mastocytosis/ or mast cell disease.mp.	5125
13	exp eosinophilic leukemia/ or chronic eosinophilic leukemia.mp.	3790
14	hypereosinophilic syndrome.mp. or exp hypereosinophilic syndrome/	4405
15	chronic myelomonocytic leukemia.mp. or exp chronic myelomonocytic leukemia/	1573
16	atypical chronic myeloid leukemia.mp. or exp atypical chronic myeloid leukemia/	394
17	myeloproliferative neoplasms.mp. or exp myeloproliferative neoplasm/	1003
18	6 and 8	6
19	6 and 9	9
20	6 and 10	30
21	6 and 11	0
22	6 and 12	1
23	6 and 13	1
24	6 and 14	1
25	6 and 15	2
26	6 and 16	1
27	6 and 17	4
28	or/18-27	42
29	7 or 28	43

Tabela 15 Strategia i wyniki wyszukiwania informacji – Embase (Ovid)

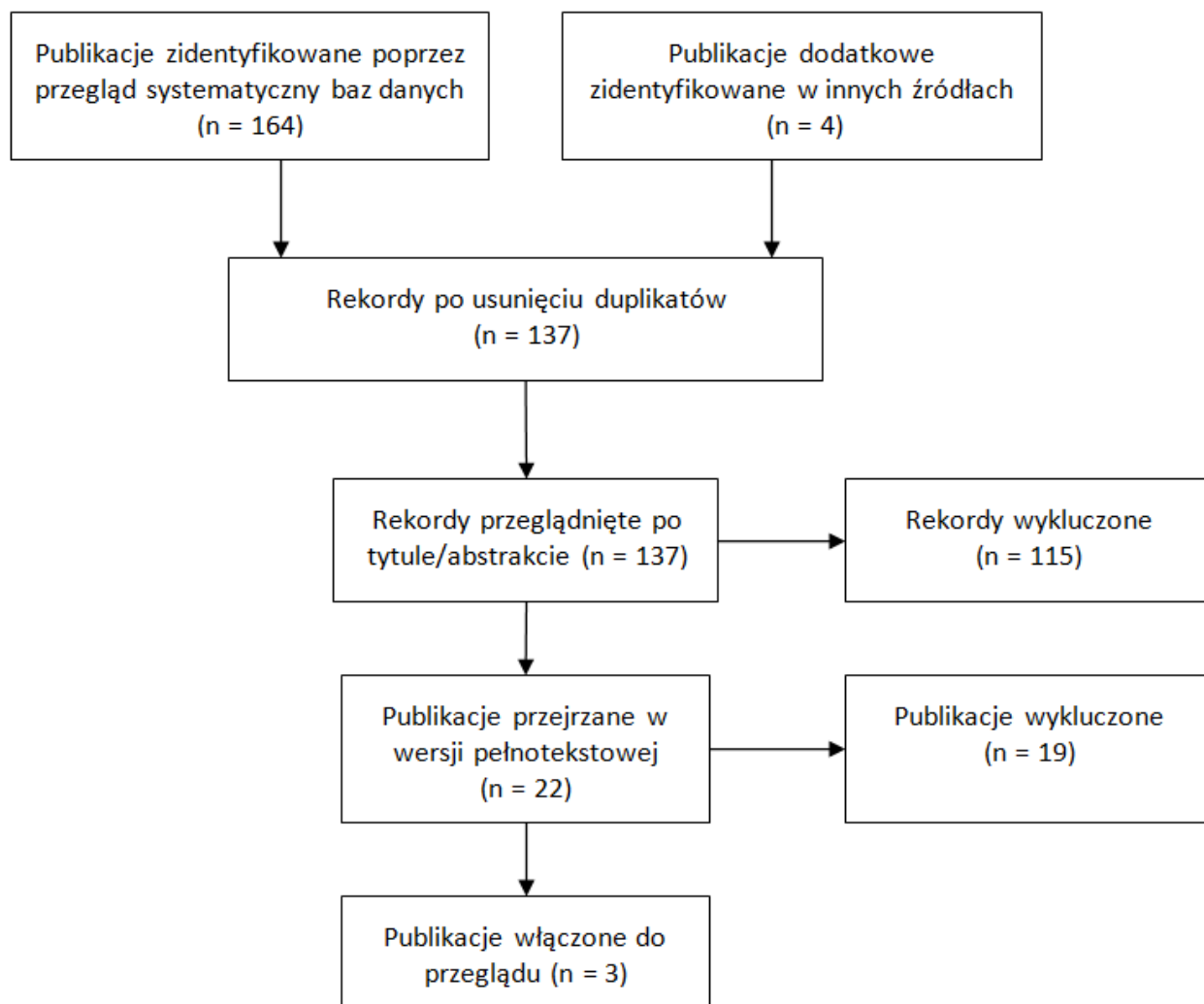
#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
1	Chronic myeloproliferative disease OR myelo proliferative disease OR myeloproliferation OR (myeloproliferative AND (disease OR disorders OR syndrome)) {Including Related Terms}	8229

2	myeloproliferative disorder/ or myelofibrosis/ or Chronic myeloproliferative disease.mp.	10595
3	exp lenalidomide/ or lenalidomid.mp.	8107
4	("cc 5013" or "cc5013" or "cdc 501" or "cdc 5013" or "cdc501" or "cdc5013" or "enmd 0997" or "enmd0997" or "imid 3" or "imid3" or "revimid" or "revlimid" or lenalidomide).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	8351
5	1 or 2	13372
6	3 or 4	8363
7	5 and 6	275
8	polycythemia vera.mp. or exp polycythemia vera/	5319
9	Essential thrombocythemia.mp. or exp thrombocythemia/	4353
10	Primary myelofibrosis.mp. or exp myeloid metaplasia/	2820
11	chronic neutrophilic leukemia.mp. or exp chronic neutrophilic leukemia/	217
12	exp mastocytosis/ or mast cell disease.mp.	3743
13	exp eosinophilic leukemia/ or chronic eosinophilic leukemia.mp.	497
14	hypereosinophilic syndrome.mp. or exp hypereosinophilic syndrome/	2402
15	chronic myelomonocytic leukemia.mp. or exp chronic myelomonocytic leukemia/	2753
16	atypical chronic myeloid leukemia.mp. or exp atypical chronic myeloid leukemia/	174
17	myeloproliferative neoplasms.mp. or exp myeloproliferative neoplasm/	2266
18	6 and 8	107
19	6 and 9	99
20	6 and 10	137
21	6 and 11	6
22	6 and 12	18
23	6 and 13	7
24	6 and 14	15
25	6 and 15	123
26	6 and 16	5
27	6 and 17	79
28	or/18-27	340
29	7 or 28	455
30	lenalidomide.ti,ab.	4319
31	29 and 30	160

Tabela 16 Strategia i wyniki wyszukiwania informacji – Cochrane Library

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
#1	"cc 5013" or "cc5013" or "cdc 501" or "cdc 5013" or "cdc501" or "cdc5013" or "enmd 0997" or "enmd0997" or "imid 3" or "imid3" or "revimid" or "revlimid" or lenalidomide	164

10.2. Diagram selekcji badań



Rysunek 1 Diagram selekcji badań – lenalidomid w D47.1

Załącznik 1. Wyciąg z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
Busulfanu m	Myleran, tabl. powł., 2 mg, 100 tabl. powł., 5909990277926	1101.0, Busulfanum	1105,92	1161,22	D47.1
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania r-ru do wstrzyk. i infuzji, 100 mg, 10 fiol., 5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	162,76	
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania r-ru do wstrzyk. i infuzji, 200 mg, 10 fiol., 5909990467020		310,07	325,52	
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania r-ru do wstrzyk. lub infuzji, 100 mg, 10 fiol. po 100 mg, 5909991029500		155,03	162,76	
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. po 1000 mg, 5909991029807		155,03	162,76	
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania r-ru do wstrzyk. lub infuzji, 200 mg, 10 fiol. po 200 mg, 5909991029609		310,07	325,52	
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania r-ru do infuzji, 500 mg, 1 fiol. po 500 mg, 5909991029708		77,5	81,38	
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 2,5 ml, 5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	11,34	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990776115		21,6	22,68	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 10 ml, 5909990776214		43,2	45,36	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 400 mg, 1 fiol. a 20 ml, 5909990776313		86,4	90,72	
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg, 100 kaps., 5909990836758	1021.0, Hydroxycarbamidum	64,58	67,81	
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg, 100 kaps., 5909990944927		86,12	67,81	
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.; 1 amp. a 1 ml; 5909990861118	1024.1, interferonum alfa	105,84	111,13	
	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml; 1 amp. a 1 ml; 5909990861217		211,68	222,26	
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml; 1 strzyk. a 0,5 ml (+igła); 5909990465118	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	50,33	52,85	
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml; 1 strzyk. a 0,5 ml (+igła); 5909990465316		100,67	105,7	
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml; 1 strzyk. a 0,5 ml (+igła); 5909990465415		150,99	158,54	
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml, 1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest. (1 zest.: strzykawka + igła do wstrzykiwań + 2 waciki), 5909990004805	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	440,56	
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml, 1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik), 5909990858118		302,1	317,21	
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml, 1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik), 5909990858217		503,49	528,66	