



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Bortezomib i lenalidomid**  
**we wskazaniu ostrobiałaczka limfoblastyczna (C91.0)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport nr AOTM-OT-431-51/2013

Warszawa, 23 stycznia 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 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:** Celgene Europe Limited.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

---

**Zastosowane skróty:**

**AE** – ang. *adverse event* - zdarzenia niepożądane

**ALL** – ang. *acute lymphoblastic leukemia* – ostra białaczka limfoblastyczna

**ALT** – aminotransferaza alaninowa

**AML** – ang. *acute myeloid leukemia* – ostra białaczka szpikowa

**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AST** – aminotransferaza asparaginianowa

**ATC** - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej

**auto/allo-HSCT** – ang. *autologous/allogenic hematopoietic stem cell transplantation* – autologiczny/allogeniczny przeszczep macierzystych komórek hematopoetycznych

**b/d** – brak danych

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CML** – ang. *chronic myeloid leukemia* – przewlekła białaczka szpikowa

**CR** – ang. *complete response, complete remission* – odpowiedź całkowita, remisja całkowita

**CRp** – ang. *complete response without platelet recovery* – odpowiedź całkowita bez odpowiedzi płytkowej

**DDD** – ang. *defined daily dose* – dobowy dawkę leku

**EMA** – ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków

**FDA** - ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

**GGT** – gamma-glutamylotransferaza

**i.v.** – ang. *intravenous* – dożylnie

**MDS** – ang. *myelodysplastic syndromes* – zespoły mielodysplastyczne

**MRD** – ang. *minimal residual disease* – choroba resztkowa

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**n/d** – nie dotyczy

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

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

**OR** – ang. *odds ratio* – iloraz szans

**OS** – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite

**PR** – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź

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

**RD** – ang. *risk difference* – różnica ryzyka

**RP** – Rada Przejrzystości

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

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

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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b>	<b>8</b>
2.1. Problem zdrowotny	8
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	10
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	10
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	10
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	11
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
2.3. Interwencje oceniane i komparatory	17
2.3.1. Interwencje	17
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	17
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	18
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena	18
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	18
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	20
2.3.2. Komparatory	21
2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	22
<b>3. Opinie ekspertów</b>	<b>24</b>
<b>4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej</b>	<b>25</b>
4.1. Rekomendacje kliniczne	25
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	30
4.3. Podsumowanie rekomendacji	30
<b>5. Finansowanie ze środków publicznych</b>	<b>31</b>
5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce	31
5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	33
5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	33
<b>6. Wskazanie dowodów naukowych</b>	<b>35</b>
6.1. Analiza kliniczna	35
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	35
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	35
6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych	37
6.1.2.2. Bezpieczeństwo	38
6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	40
<b>7. Podsumowanie</b>	<b>43</b>
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	43
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	43
<b>8. Piśmiennictwo</b>	<b>47</b>
<b>9. Załączniki</b>	<b>48</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DDDD) i znak pisma zlecającego 15.10.2013  
MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Bortezomib, lenalidomid we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna)

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

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

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

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

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

- 
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
  - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- 

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

Nie dotyczy

---

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

Nie dotyczy

---

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

---

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

---

Wnioskowana technologia medyczna:

Bortezomib, lenalidomid

---

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

we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna)

---

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

---

Podmioty odpowiedzialne dla wnioskowanej technologii:

Velcade (bortezomib)  
JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

Revlimid (lenalidomid)  
Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB  
Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla technologii alternatywnych:

Endoxan (cyklofosfamid)  
Baxter Polska Sp. z o.o.

importerzy równolegli  
Avrentim Sp. z o.o.  
InPharm Sp. z o.o.  
Delfarma Sp. z o.o.

Sprycel (dazatynib)  
Bristol-Myers Squibb  
Pharma EEIG

Glivec (imatynib)  
Novartis Europharm Ltd.

Oncaspar (PEG-Asparaginaza)  
medac Gesellschaft für  
klinische Spezialpräparate  
mbH

Alexan (cytarabina)  
Ebewe Pharma  
Ges.m.b.H Nfg. KG

Cytarabine Kabi (cytarabina)  
Fresenius Kabi Oncology  
Plc.

Cytosar (cytarabina)  
Pfizer Europe MA EEIG

DepoCyte (cytarabina)  
Pacira Ltd.

Etoposid Ebewe (etopozyd)  
Ebewe Pharma  
Ges.m.b.H Nfg. KG

Mercaptopurinum VIS  
(merkaptopuryna)  
Zakłady Chemiczno-  
Farmaceutyczne "VIS" Sp.  
z o.o.

Vincristine Teva (winkrystyna)  
Teva Pharmaceuticals  
Polska Sp. z o.o.

Vincristin-Richter (winkrystyna)  
Gedeon Richter Plc.

daunorubicyna  
import docelowy –  
finansowanie na podstawie  
zarządzenie nr  
41/2013/DGL Prezesa NFZ  
z dnia 7 sierpnia 2013 r.

Fludalym (fludarabina)  
Actavis Group PTC ehf.

Fludara Oral (fludarabina)  
Genzyme Europe B.V.

Fludarabin-Ebewe  
(fludarabina)  
Ebewe Pharma  
Ges.m.b.H Nfg. KG

Fludarabine Teva  
(fludarabina)  
Teva Pharmaceuticals  
Polska Sp. z o.o.

mitoksantron  
import docelowy –  
finansowanie na podstawie  
zarządzenie nr  
41/2013/DGL Prezesa NFZ  
z dnia 7 sierpnia 2013 r.

## 2. Problem decyzyjny

### Problem decyzyjny:

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: bortezomib, lenalidomid we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).

### Tryb zlecenia:

Art. 31 e ustawy 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.).

### Dodatkowe informacje:

Pismo zlecające przeprowadzenie oceny z dnia 15.10.2013 znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień 31 stycznia 2014 r. Pismem z dnia 21.11.2013 znak: MZ-PLA-460-19199-57/DJ/13 MZ przesunęło termin oceny lenalidomidu i bortezomibu na dzień 31.12.2013 r. Odnosząc się do tego pisma Agencja wносиła o przesunięcie terminu oceny na rok 2014 (AOTM-BP-073-17(7)/KJK/2013).

Ze względu na ograniczenia kadrowe Agencji oraz ograniczenia czasowe na realizację zlecenia, zgodnie z akceptacją Ministerstwa Zdrowia wyrażoną w piśmie MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 z dnia 06.11.2013 r., w ramach realizacji przedmiotowego zlecenia wykonany został raport skrócony ograniczony do: oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku do najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie.

Źródło: korespondencja MZ

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego bortezomib (Velcade) jest zarejestrowany we wskazaniach szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0), a lenalidomid (Revlimid) we wskazaniach szpiczak mnogi (C90.0) i zespoły mielodysplastyczne (D46). Oceniane wskazanie jest zatem wskazaniem pozarejestracyjnym, nieujęty w ChPL (tzw. *off-label*).

### 2.1. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego przytoczono za raportem skróconym AOTM-OT-431-37/2013 z dnia 23 grudnia 2013 r., dotyczącym podania nelarabiny we wskazaniach ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5).

#### **ICD-10: C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna**

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Transformacja nowotworowa może nastąpić na każdym etapie kolejnych stadiów różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej. Według WHO kodu **C91.0** należy wykorzystywać wyłącznie w odniesieniu do **białaczki z prekursorowych komórek T (T-ALL) i B (B-ALL)**. U dorosłych najczęściej występuje B-ALL inaczej nieokreślona, następnie podtyp z t(9;22), B-ALL z hiperdiploidią (ok. 25% wszystkich typów białaczek) i kolejno białaczka z rearanżacją genu MLL, t(4;11) (ok. 6%). Pozostałe typy ALL u dorosłych występują rzadko, zwykle z częstością ok. 1%. Białaczki limfoblastyczne T-komórkowe stanowią do 25% ALL.



## Epidemiologia

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2 a 5 rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA. Po 20 roku życia współczynnik zachorowalności spada do wartości <1/100 000 i na tym poziomie utrzymuje się u osób w średnim wieku. W grupie wiekowej >60 lat współczynnik zwiększa się, osiągając dla osób >80 lat wartość 2,4 /100 000. Według danych amerykańskich średni wiek pacjenta, u którego rozpoznano ALL, to 14 lat. 60% przypadków ALL wykrywanych jest u osób w wieku <20 lat, 24% w wieku ≥45 lat, 11% w wieku ≥65 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą, aczkolwiek odnotowuje się wzrost częstości zachorowań w tej grupie wiekowej – odsetek pacjentów w wieku ≥55 lat (17%) jest zbliżony do odsetka pacjentów w wieku 21-54 lat (22%).

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku u około 35 chorych/mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/mln dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznań. W porównaniu z całą populacją znacznie większą predyspozycję do wystąpienia białaczki stwierdza się u dzieci z różnymi zespołami chromosomowymi, w tym przede wszystkim z trisomią chromosomu 21. (zespół Downa), w ataksji, teleangiektazji, niedokrwistości aplastycznej Fanconiego.

## Etiologia i patogeneza

Etiologia ALL nie jest do końca poznana. Najlepiej udokumentowanymi grupami czynników zwiększających zachorowalność są uwarunkowania genetyczne i środowiskowe, w tym promieniowanie jonizujące, długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne i uprzednie leczenie cytostatykami. W wielu doniesieniach wykazano udział czynników infekcyjnych, ale ich związek z rozwojem choroby nie został w pełni udokumentowany.

## Obraz kliniczny

U większości pacjentów stwierdza się charakterystyczne objawy w czasie 2–6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Najczęstsze dolegliwości to ogólne osłabienie, brak łaknienia oraz objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosogardła. Upośledzenie prawidłowej hematopoezy prowadzi do objawów związanych z niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią. Niedokrwistość jest przyczyną osłabienia, błądki powłok skórnych, braku łaknienia. W wyniku zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych występuje zwiększona temperatura ciała, pojawiają się owrzodzenia w jamie ustnej oraz inne objawy zakażeń w obrębie jamy ustnej, uszu, nosa, gardła. Infekcje te z reguły nie ustępują mimo podejmowanego leczenia.

- Zwykle ostry początek: często krytycznie ciężki stan wskutek niewydolności szpiku.
- Objawy niedokrwistości: osłabienie, duszność, tachykardia.
- Infekcje: głównie płuc, ust, okolicy odbytu, skóry; gorączka, błądź, pocenie się.
- Krwawienie: wybroczyny, krwawienie z dróg rodnych i nosa, broczenie z dziąseł, z odbytu, krwawienie do siatkówki.
- Objawy leukostazy: niedotlenienie, krwawienie do tęczówki, rozlane zacinienie płuc w RTG.
- Zajęcie śródpiersia: u 15% chorych; może powodować zablokowanie SVC.
- Zajęcie OUN: u 6% chorych na początku choroby; może powodować porażenie nerwów czaszkowych, zwłaszcza nerwu VII twarzowego, zaburzenia czucia i zapalenie opon mózgowych.
- Inne objawy: rozlana limfadenopatia (49%), hepatomegalia (45%) i orchidomegalia.

## Diagnostyka

Podstawą wstępnego rozpoznania ALL jest zazwyczaj cytomorfologiczne badanie krwi oraz szpiku, a następnie badania immunofenotypowe i genetyczno-molekularne, przy czym szczególne znaczenie mają: dokładne badanie immunofenotypu komórek białaczki i obecności chromosomu Ph (*BCR/ABL*), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną, immunofenotypową i genetyczno-molekularną; określenie przynależności do grup ryzyka przy rozpoznaniu i ponownie po indukcji oraz po konsolidacji na podstawie badania minimalnej choroby resztkowej (MRD).

## Leczenie i cele leczenia

Leczenie ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Rodzaj i intensywność terapii zależy od szeregu czynników, takich jak wiek pacjenta oraz jednoczesnej obecności innych chorób, np. serca czy płuc. Poza chemioterapią istotne znaczenie ma leczenie wspomagające, które obejmuje: przetaczanie składników krwi (koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu płytek krwi), stosowanie antybiotyków i innych leków, w tym czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów. Celem chemioterapii jest doprowadzenie do całkowitej remisji oraz podjęcie próby wyleczenia poprzez allogeniczny przeszczep szpiku kostnego.

Źródło: raport AOTM-OT-431-37/2013 na podstawie ICD WHO 2010, Hołowiecki 2011, NCCN 2013, Kowalczyk 2011, Seferyńska 2005, Gókbuget 2013, Krawczyk-Kuliś 2010

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Ostre białaczki limfoblastyczne **bez leczenia prowadzą do śmierci chorego w ciągu kilku tygodni**. Przy obecnych schematach skuteczność leczenia wynosi około 80% wśród dzieci i 30-40% wśród dorosłych. Remisję obserwuje się w >70% przypadków, a przy stosowaniu intensywnego leczenia w >90% przypadków. U około 90% dzieci z rozpoznaniem ALL i 60–85% dorosłych wystąpi całkowita odpowiedź na leczenie (CR), jednakże wyleczonych zostanie jedynie 50–70% dzieci i 20–30% dorosłych. Odsetek przeżyć 5-letnich w latach 2000-2005 wyniósł: 54% u pacjentów w wieku <30 lat, 35% w grupie wiekowej 30–40 lat, 24% w grupie wiekowej 45-60 lat i 13% w grupie wiekowej >60 lat.

Brak jest konsensusu w kwestii terapii pacjentów, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Leczenie jest indywidualizowane z uwzględnieniem wcześniejszej odpowiedzi, a przy zastosowaniu chemioterapii rokowanie jest złe nawet w przypadku pacjentów, u których uzyskana zostanie druga remisja. Stąd dla tej populacji rekomenduje się allogeniczny HSCT poprzedzony reindukcją z zastosowaniem chemioterapii. Po HSCT wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z chorobą w dłuższym horyzoncie czasowym wynosi 70%, ale prawdopodobieństwo to jest niższe u dorosłych pacjentów.

W Polsce standaryzowany współczynnik (na 100 tys. osób) zgonów z powodu białaczki limfatycznej (C91) w populacji męskiej i żeńskiej w 2011 r. wyniósł odpowiednio 2,6 i 1,2.

Tabela 1. Dane z raportów Centrum Onkologii w Warszawie: zachorowalność i śmiertelność u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C91, białaczka limfatyczna (nie wyszczególniono kodu C91.0)

Współczynnik	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
standaryzowany współczynnik zachorowalności (na 100 tys. osób)	2,5	4,3	2,4	4,1	2,2	4,0
standaryzowany współczynnik śmiertelności (na 100 tys. osób)	1,2	2,5	1,2	2,5	1,2	2,6

Źródło: raport AOTM-OT-431-37/2013 na podstawie NCCN 2013, Kowalczyk 2011, Szczekliki 2013, Robak 2013 i Raportów Centrum Onkologii w Warszawie (<http://85.128.14.124/krm>)

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

#### Bortezomib

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci.

Źródło: ChPL Velcade

## Lenalidomid

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- $\alpha$  i IL-6) przez monocyty.

Źródło: ChPL Revlimid

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Leczenie dorosłych pacjentów z ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Należy dążyć do leczenia w ramach kontrolowanego programu badawczego, co zapewnia chorym optymalne postępowanie i przyczynia się do stałego doskonalenia leczenia. W Polsce w ramach PALG (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, ang. *Polish Adult Leukemia Group*) stosuje się obecnie protokół PALG ALL 6.

Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy.

Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza.

Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej  $10^{-3}$ . Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD.

Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, *autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej  $10^{-3}$  w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej  $10^{-4}$  w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w skojarzeniu z chemioterapią. U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza, a w przypadku wskazań do allo-HSCT przygotowanie powinno mieć charakter niemieloablacyjny.

U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.

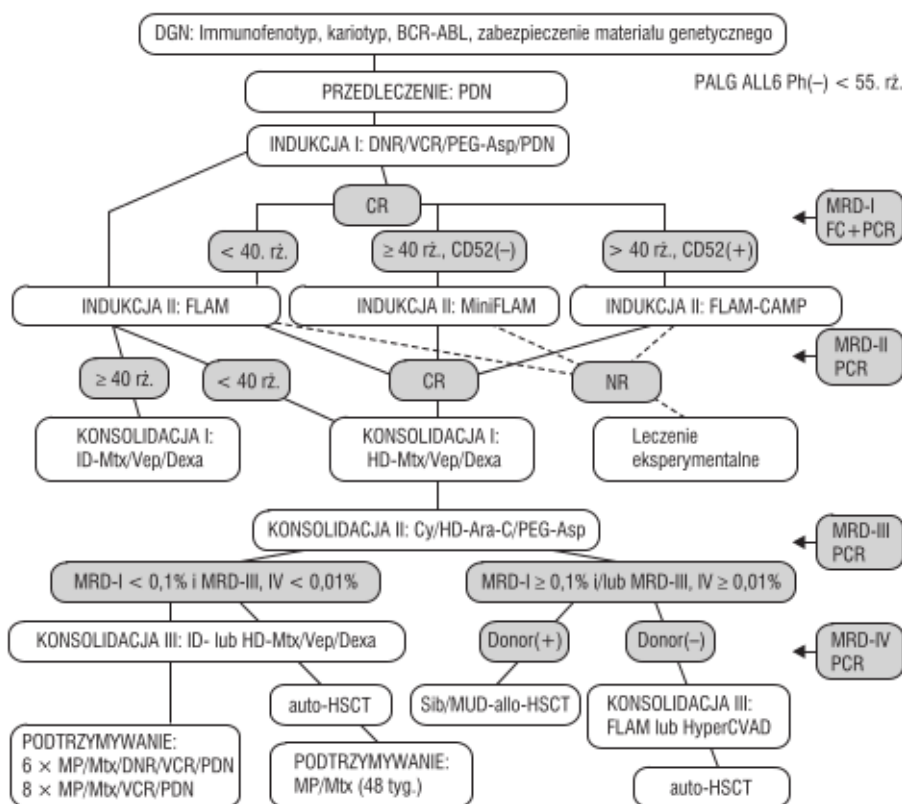
Istotnym elementem terapii chorych na ALL/LBL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obejmuje ona dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego (metotreksat, cytarabina), a także napromienianie, wykonywane zazwyczaj w ramach przygotowania do HSCT. Przy konsekwentnym stosowaniu wymienionych form leczenia znaczenie dodatkowego ukierunkowanego napromieniania OUN jest kwestionowane. Pierwotna oporność lub nawrót ALL/LBL nakazują zastosowanie leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują: czas trwania pierwszej CR, rodzaj wcześniej stosowanego leczenia, wiek chorego i podtyp choroby.

Schematy leczenia wg protokołu PALG ALL 6 przedstawiono na rysunkach 1-4.

Źródło: PTOK 2013

Produkt leczniczy MabCampath (alemtuzumab) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa został dobrowolnie wycofany przez podmiot odpowiedzialny z rynku europejskiego 15 sierpnia 2012 r. W UE zarejestrowany jest produkt leczniczy Lemtrada (alemtuzumab) we wskazaniu stwardnienie rozsiane.

Źródło: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=alemtuzumab&category=human&isNewQuery=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=alemtuzumab&category=human&isNewQuery=true), data dostępu 23.01.2013 r.



**Przedleczenie:** prednizon p.o. 60 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. r.ż. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniach -7. do -1. (przy braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach — przerwać; przy spadku WBC < 1,0 g/l — przerwać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach)

**Indukcja I:** prednizon p.o. 60 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. r.ż. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniach 1.-28.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna i.v. 50 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40 r.ż. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniach 1., 8., 15., 22.; PEG-Asparaginaza i.v. 1000 j.m./m<sup>2</sup> w dniu 13.

**Indukcja II (FLAM):** fludarabina 2 x 15 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2., 8., 9.; cytarabina i.v. 8 x 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2., 8., 9.; mitoksantron i.v. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 3., 10.

**Indukcja II (miniFLAM):** fludarabina 2 x 15 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2.; cytarabina i.v. 8 x 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2.; mitoksantron i.v. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniu 3.

**Indukcja II (FLAM-CAMP):** fludarabina 2 x 15 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2.; cytarabina i.v. 8 x 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2.; mitoksantron i.v. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniu 3.; alemtuzumab i.v. 15 mg w dniu 10., 11.

**Konsolidacja I:** metotreksat i.v. 1500 mg/m<sup>2</sup> (wariant HD-Mtx) lub 500 mg/m<sup>2</sup> (wariant ID-Mtx) w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.-5., 8.-12.; etopozyd i.v. 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8.

**Konsolidacja II:** cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 18.; cytarabina i.v. 2 x 2 g/m<sup>2</sup> w dniach 2., 3., 19., 20.; PEG-Asparaginaza i.v. 1000 j.m./m<sup>2</sup> w dniach 5., 22.

**Konsolidacja III:** metotreksat i.v. 1500 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. r.ż. 500 mg/m<sup>2</sup>) w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.-5., 8.-12.; etopozyd i.v. 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8.

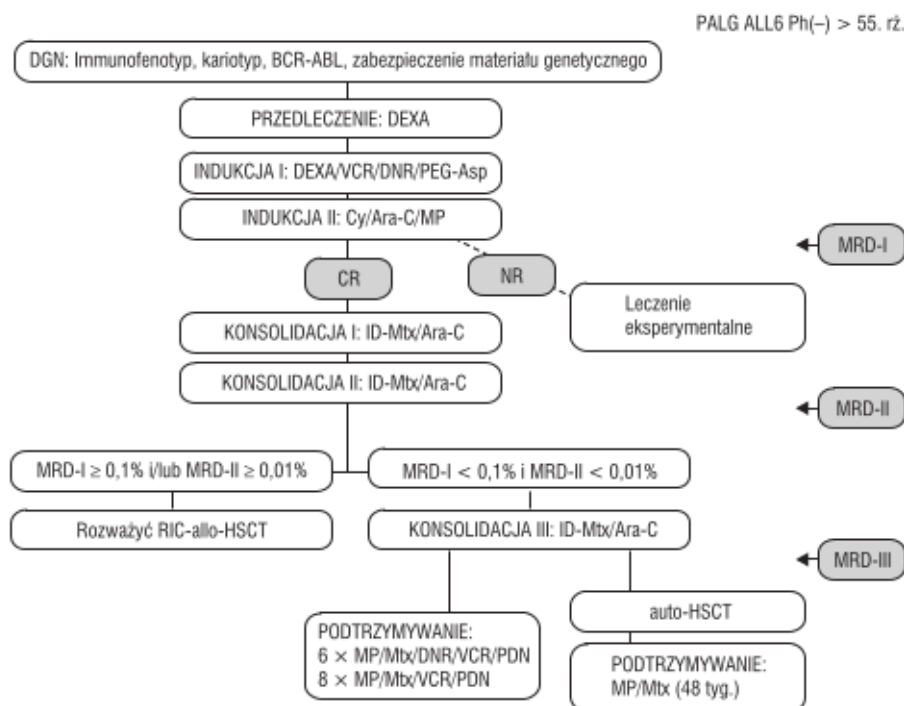
**Podtrzymywanie:** prednizon p.o. 60 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. r.ż. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniach 1.-7.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniu 1.; daunorubicyna i.v. 50 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. r.ż. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniu 1.; mekaptopuryna p.o. 90 mg/m<sup>2</sup> od dnia 8.; metotreksat p.o. 15 mg/m<sup>2</sup> w dniach 8., 15., 22., 29., 36.; cykle powtarzane co 6 tygodni, od 7. cyklu bez daunorubicyny

**Podtrzymywanie po auto-HSCT:** mekaptopuryna p.o. 90 mg/m<sup>2</sup> codziennie + metotreksat p.o. 15 mg/m<sup>2</sup> co 7 dni

Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 x 15 mg co 6 godz.

ALL — ostra białaczka limfoblastyczna; allo-HSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CR — całkowita remisja; Cy/HD-Ara-C — cyklofosfamid/wysokie dawki cytarabiny; Dexa — deksametazon; DGN — rozpoznanie; DNR — daunorubicyna; FC — cytometria przepływową; FLAM — fludarabina, cytarabina, mitoksantron; FLAM-CAMP — fludarabina, cytarabina, mitoksantron, alemtuzumab; HD-Mtx — wysokie dawki metotreksatu; HyperCVAD — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon; ID-Mtx — pośrednie dawki metotreksatu; i.v. — dożylnie; LBL — chłoniak limfoblastyczny; MP — mekaptopuryna; MRD — minimalna choroba resztkowa; Mtx — metotreksat; NR — brak remisji; PCR — reakcja łańcuchowej polimerazy; PDN — prednizon; PEG-Asp — peglowana asparaginaza; Ph — chromosom Filadelfia; p.o. — doustnie; Sib/MUD — dawka spokrewniony/niespokrewniony zgodny; VCR — winkrystyna; Vep — wepezid

Rysunek 1. Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej PALG ALL 6 Ph(-), pacjenci poniżej 55. r.ż.



**Przedleczenie:** deksametazon *p.o.* 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach -5. do -1.

**Indukcja I:** deksametazon *p.o.* 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.-7., 15.-21.; winkrystyna *i.v.* 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna *i.v.* 30 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8., 15., 22.; PEGAsparaginaza *i.v.* 1000 J.m./m<sup>2</sup> w dniu 10.

**Indukcja II:** cyklofosfamid *i.v.* 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 21.; cytarabina *i.v.* 75 mg/m<sup>2</sup> w dniach 3.-6., 10.-13., 17.-20.; merkaptopuryna *p.o.* 30 mg/m<sup>2</sup> w dniach 8.-28.

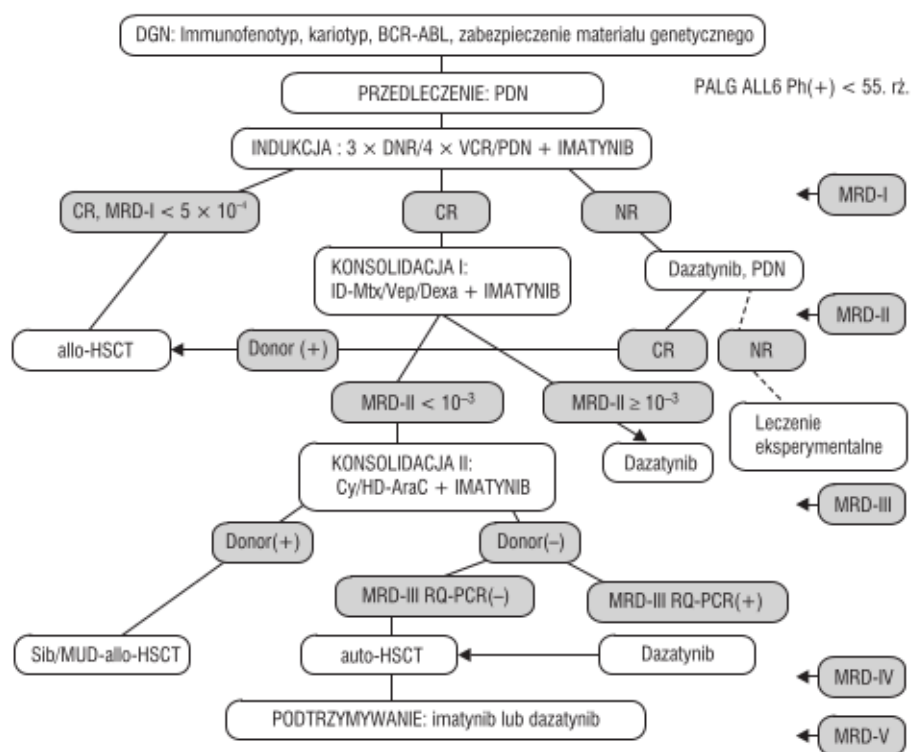
**Konsolidacja I, II, III:** metotreksat *i.v.* 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.; cytarabina *i.v.* 4 g/m<sup>2</sup> w dniu 1.

**Podtrzymywanie:** prednizon *p.o.* 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.-7.; winkrystyna *i.v.* 2 mg w dniu 1.; daunorubicyna *i.v.* 40 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.; merkaptopuryna *p.o.* 90 mg/m<sup>2</sup> od dnia 8.; metotreksat *p.o.* 15 mg/m<sup>2</sup> w dniach 8., 15., 22., 29., 36.; cykle powtarzane co 6 tygodni, od 7. cyklu bez daunorubicyny

**Podtrzymywanie po auto-HSCT:** merkaptopuryna *p.o.* 90 mg/m<sup>2</sup> codziennie + metotreksat *p.o.* 15 mg/m<sup>2</sup> co 7 dni  
Na każdym etapie obowiązuje dokałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu *i.v.* w osłonie folinianu wapnia *i.v.*: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz.

ALL — ostra białaczka limfoblastyczna; Ara-C — cytarabina; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CR — całkowita remisja; Cy — cyklofosfamid; Dexa — deksametazon; DGN — rozpoznanie; DNR — daunorubicyna; ID-Mtx — pośrednie dawki metotreksatu; *i.v.* — dożylnie; LBL — chłoniak limfoblastyczny; MP — merkaptopuryna; MRD — minimalna choroba resztkowa; NR — brak remisji; PDN — prednizon; PEG-Asp — pegylowana asparaginaza; Ph — chromosom Filadelfia; *p.o.* — doustnie; RIC-allo-HSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych z przygotowaniem niemieloablacyjnym; VCR — winkrystyna

Rysunek 2. Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej PALG ALL 6 Ph(-), pacjenci powyżej 55. rż.



**Przedleczenie:** prednizon p.o. 60 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. rż. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniach -7. do -1. (przy braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach — przerwać; przy spadku WBC < 1,0 g/l — przerwać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach)

**Indukcja I:** prednizon p.o. 60 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. rż. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniach 1.-28.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna i.v. 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8., 15.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

**Konsolidacja I:** metotreksat i.v. 500 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.-5., 8.-12.; etopozyd i.v. 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

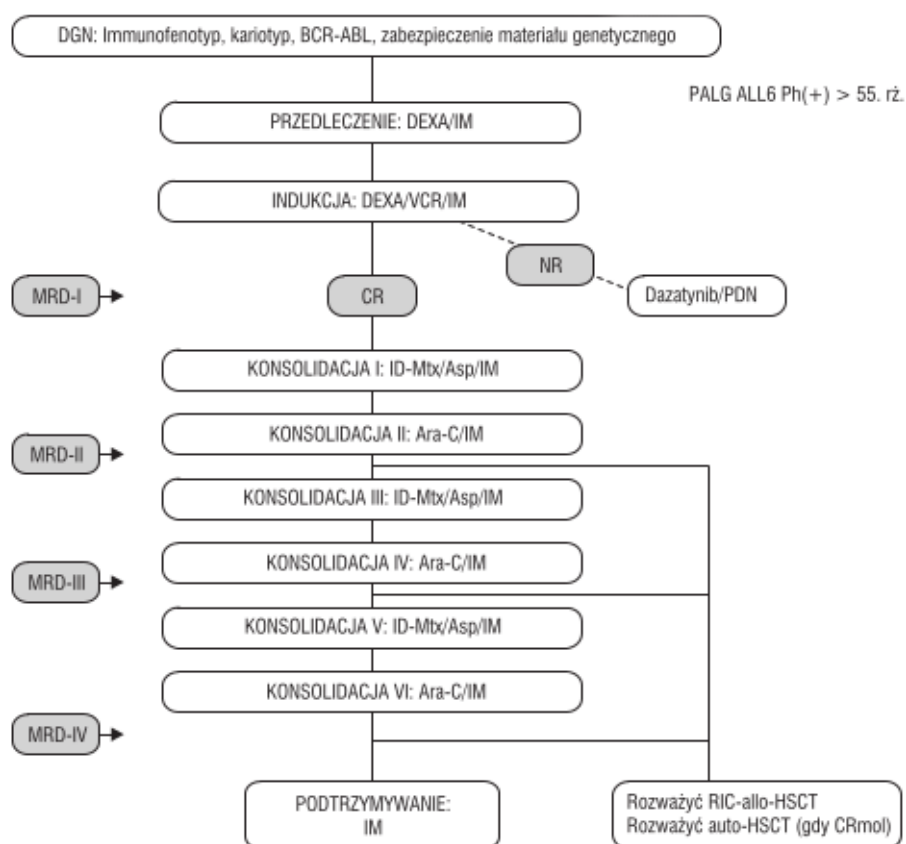
**Konsolidacja II:** cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 18.; cytarabina i.v. 2 x 2 g/m<sup>2</sup> w dniach 2., 3., 19., 20.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

**Podtrzymywanie po auto-HSCT:** imatynib p.o. 600 mg dziennie lub dazatynib p.o. 100-140 mg dziennie (leczenie do wystąpienia ewentualnego nawrotu lub nietolerancji)

Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 x 15 mg co 6 godz.

ALL — ostra białaczka limfoblastyczna; allo-HSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CR — całkowita remisja; Cy/HD-Ara-C — cyklofosfamid/wysokie dawki cytarabiny; Dexa — deksametazon; DGN — rozpoznanie; DNR — daunorubicyna; ID-Mtx — pośrednie dawki metotreksatu; i.v. — dożylnie; LBL — chłoniak limfoblastyczny; MRD — minimalna choroba resztkowa; NR — brak remisji; PCR — reakcja łańcuchowej polimerazy; PDN — prednizon; Ph — chromosom Filadelfia; p.o. — doustnie; RQ-PCR — ilościowe badanie PCR w czasie rzeczywistym; Sib/MUD — dawka spokrewniony/niespokrewniony zgodny; Vep — wepezid

Rysunek 3. Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej PALG ALL 6 Ph(+), pacjenci poniżej 55. rż.



**Przedleczenie:** deksametazon *p.o.* 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach -5. do -1.  
**Indukcja I:** deksametazon *p.o.* 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2., 8.-11., 15.-18., 22.-25.; winkrystyna *i.v.* 1 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; imatynib *p.o.* 600 mg dziennie od dnia 1.  
**Konsolidacja I, III, V:** metotreksat *i.v.* 1000 mg/m<sup>2</sup> (> 70. r. 500 mg/m<sup>2</sup>) w dniu 1.; asparaginaza *i.v.* 10 000 j.m./m<sup>2</sup> w dniu 2.; imatynib *p.o.* 600 mg dziennie od dnia 1.  
**Konsolidacja II, IV, VI:** cytarabina *i.v.* 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 3., 5. (> 70. r. 500 mg/m<sup>2</sup>); imatynib *p.o.* 600 mg dziennie od dnia 1.  
**Podtrzymywanie:** imatynib *p.o.* 600 mg dziennie  
 Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu *i.v.* w osłonie folinianu wapnia *i.v.*: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz.  
 ALL — ostra białaczka limfoblastyczna; Ara-C — cytarabina; Asp — asparaginaza; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CR — całkowita remisja; CRmol — CR molekularna; Dexa — deksametazon; DGN — rozpoznanie; ID-Mtx — pośrednie dawki metotreksatu; *i.v.* — dożylnie; IM — imatynib; LBL — chłoniak limfoblastyczny; MRD — minimalna choroba resztkowa; NR — brak remisji; PDN — prednizon; Ph — chromosom Filadelfia; *p.o.* — doustnie; RIC-allo-HSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych z przygotowaniem niemieloablacyjnym

Rysunek 4. Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej PALG ALL 6 Ph(+), pacjenci powyżej 55. r.

### **Substancje czynne finansowane w ramach chemioterapii nowotworów u pacjentów z rozpoznaniem zakwalifikowanymi do kodu C91.0**

Zgodnie z danymi NFZ (przekazanymi pismem znak NFZ/CF/DGL/2013/073/0304/W/26931/TC w dniu 30.09.2013 r.) leki najczęściej wykazywane jako refundowane w ramach chemioterapii standardowej w 2013 roku w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem C91.0 to m.in. asparaginasum; chlorambucilum; ciclosporinum; cladribinum; clofarabinum; cyclophosphamidum; cytarabinum; cytarabinum depocyte; doxorubicinum; epirubicini hydrochloridum; etoposidum; fludarabini phosphas; hydroxycarbamidum; idarubicini hydrochloridum; ifosfamidum; melphalanum; mercaptopurinum; mesnum; methotrexatum; octreotidum; ondansetronum; pegaspargasum; rituximabum; tioguaninum; vinblastini sulfas oraz substancje stosowane w leczeniu wspomagającym (acidum levofolinicum; calcii folinas, lenograstinum; pegfilgrastim; rasburicasum, darbepoetin alfa).

Źródło: raport AOTM-OT-431-37/2013 za AOTM-OT-431-28/2013

### **Interwencje refundowane w rozpoznaniu C91.0**

W rozdziale 9. *Załączniki* przedstawiono interwencje refundowane w Polsce w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodu ICD-10 C91.0 zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. i załącznikiem nr 2 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 sierpnia 2013 r., dotyczącym leków stosowanych w chemioterapii, które sprowadzane są w ramach importu docelowego.

W ocenianym wskazaniu refundowanych jest 28 substancji (94 produkty lecznicze; 135 opakowań) w ramach listy leków refundowanych i dwie substancje w ramach importu docelowego leków stosowanych w ramach chemioterapii.



### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego (szacunki własne eksperta) dla rozpoznania C91.0 zapadalność wynosi 1–1,5/100 000, chorobowość 1–1,5/100 000.

Źródło: raport AOTM-OT-431-37/2013 na podstawie stanowiska eksperckiego [redacted] dla nelarabiny w rozpoznaniu C91.0

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie, w 2011 roku w Polsce zarejestrowano łącznie 1 555 przypadków białaczki limfatycznej oraz 1 483 przypadki chłoniaków niezziarniczych rozlanych.

Tabela 2. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10 C91, białaczka limfatyczna (nie wyszczególniono C91.0)

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
Białaczka limfatyczna	669	959	710	904	630	925

Źródło: raport AOTM-OT-431-37/2013 na podstawie Raportów Centrum Onkologii w Warszawie (<http://85.128.14.124/krm>)

## 2.3. Interwencje oceniane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tabela 3. Interwencje oceniane

	Revlimid	Velcade
Substancja czynna	lenalidomid	bortezom b
Kod ATC	L04AX04	L01XX32
Grupa farmakoterapeutyczna	lek immunomodulujący	leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
Dawka DDD wg WHO	10 mg	-
Postać farmaceutyczna	kapsułki twarde	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zarejestrowane opakowania	21 kapsułek 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg	1 fiol. 10 ml 1 mg, 3,5 mg
Droga podania	doustna	dożylna lub podskórna
Dawkowanie na podstawie ChPL	Szpiczak mnogi – dawka początkowa 25 mg/d. w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach.  Zespoły mielodysplastyczne – dawka początkowa 10 mg/d. w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach.	Progresja szpiczaka mnogiego, monoterapia - 1,3 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11., z 10-dniową przerwą od 12. do 21. dnia.  Velcade stosuje się także w połączeniu z melfalanem, prednizonem, deksametazonem i talidomidem.
Status leku sierocego	tak	nie
Procedura rejestracyjna	centralna	centralna
Data pierwszego dopuszczenia do obrotu	EMA – 14 czerwca 2007 FDA – 8 grudnia 2006	EMA – 26 kwietnia 2004 FDA – 29 grudnia 2005

	Revlimid	Velcade
<b>Przeciwwskazania</b>	Kobiety ciężarne.  Kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży.  Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	Nadwrażliwość na bortezomib, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.  Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdza.  W przypadku stosowania VELCADE w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy sprawdzić przeciwwskazania wymienione w ChPL tych produktów.
<b>Inne informacje</b>	Leczenie produktem Revlimid powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.	Leczenie musi być prowadzone pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii. Velcade musi być przygotowany do użycia przez wykwalifikowany personel medyczny.

Źródło: ChPL Revlimid, ChPL Velcade, ATC/DDD Index 2014 ([http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/)), EMA – Revlimid ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000717/human\\_med\\_001034.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000717/human_med_001034.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)), EMA – Velcade ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000539/human\\_med\\_001130.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000539/human_med_001130.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)), obwieszczenie Prezesa URPL z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP (<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=C2DFF759A9E9FE84EAA43F73A138E52E?year=2013&act=15>)

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

#### Revlimid (lenalidomid) – szpiczak mnogi i zespoły mielodysplastyczne

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.

Źródło: ChPL Revlimid

#### Velcade (bortezomib) – szpiczak mnogi

Velcade jest wskazany w monoterapii dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego.

Produkt leczniczy Velcade w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

Produkt leczniczy Velcade w skojarzeniu z deksametazonem lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

Źródło: ChPL Velcade

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Podanie lenalidomidu i bortezomibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).

Źródło: korespondencja MZ

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Wskazania rejestracyjne lenalidomidu to szpiczak mnogi i zespoły mielodysplastyczne, a bortezomibu szpiczak mnogi. Więcej informacji patrz rozdział 2.3.1.2 *Wskazania zarejestrowane*.

---

Rekomendacja kliniczna NCI 2013 wymienia bortezomib w skojarzeniu z winkrystyną, deksametazonem, peg-asparaginazą i doksorubicyną jako lek mający zastosowanie w leczeniu ALL. Więcej informacji patrz rozdział 4.1. *Rekomendacje kliniczne*.

Nie odnaleziono informacji o stosowaniu lenalidomidu i bortezomibu w innych wskazaniach klinicznych.

### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Produkty lecznicze Revlimid (lenalidomid) i Velcade (bortezomib) były przedmiotem prac AOTM. Wydane stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące lenalidomidu i bortezomibu

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP/RK	Rekomendacja Prezesa AOTM
<b>Lenalidomid</b>		
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 209-2012/2013 z dnia 14 października 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 136/2013 z dnia 14 października 2013 r.</p> <p>Objęcie refundacją leku <b>Revlimid (lenalidomid)</b> [REDAKTOWANE]</p>	<p>Rada uważa za <b>zasadne finansowanie</b> leku Revlimid (lenalidomid) ze środków publicznych. 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.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktów leczniczych Revlimid.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 31/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p> <p>Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych <b>podania lenalidomidu</b> w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze <b>szpiczakiem mnogim</b>, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> 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>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> 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.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2012 z dnia 16 marca 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 11/2012 z dnia 16 kwietnia 2012 r.</p> <p>Usunięcie świadczenia gwarantowanego „<b>Podanie lenalidomidu</b> we wskazaniu zespoły <b>mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne</b>”.</p>	<p>Rada Przejrzystości po ponownym przeanalizowaniu świadczenia „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” uważa za <b>niezasadne jego usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b>, 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>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”. Jednocześnie Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ww. świadczenia w odniesieniu do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi. Ponadto Prezes przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości, iż zasadne jest podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 99/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 83/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania i zmianę poziomu finansowania</b> „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” poprzez refundację leku u pacjentów z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi, w ramach programu terapeutycznego chemioterapii</p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”.</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP/RK	Rekomendacja Prezesa AOTM
Usunięcie świadczenia gwarantowanego „ <b>Podanie lenalidomidu</b> we wskazaniu <b>zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne</b> ”.	niestandardowej, pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%.	Jednocześnie <b>warunkiem utrzymania dotychczasowego sposobu finansowania jest obniżenie kosztów terapii</b> 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.
Uchwała nr 54/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie <b>finansowania lenalidomidu</b> (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze <b>szpiczakiem mnogim</b> .	Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje niefinansowanie</b> lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim w ramach wykazu leków refundowanych. Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie lenalidomidu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii talidomidem z deksametazonem w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, po obniżeniu kosztów terapii do poziomu terapii bortezomibem.	-
<b>Bortezomib</b>		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 40/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.  Zasadność finansowania leku <b>Velcade</b> we wskazaniu leczenie w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, pacjentów z wcześniej nieleczonym <b>szpiczakiem mnogim</b> , którzy nie kwalif kują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szp ku kostnego.	Rada Przejrzystości <b>rekomenduje finansowanie</b> Velcade (bortezomib) w leczeniu szpiczaka mnogiego w ramach zaproponowanego zmodyfikowanego programu lekowego we wskazaniu zgodnym z wnioskiem, bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.	Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Velcade (bortezom b), 1 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Velcade (bortezomib), 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego: "Leczenie szpiczaka plazmatycznego komórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C 90)" we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalif kują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szp ku kostnego.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 57/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010r.  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 30/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 r.  Usunięcia świadczenia gwarantowanego „Leczenie nawrotowego lub opornego na <b>leczenie szpiczaka mnogiego</b> przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>bortezomib (Velcade®)</b> w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”.	Rada Konsultacyjna <b>nie uznaje za zasadne usunięcia ani zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego</b> „Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego Velcade® (bortezomib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”.	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia</b> opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego bortezomib (Velcade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”.

Źródło: strona internetowa AOTM (<http://www.aotm.gov.pl/>)

### 2.3.2. Komparatory

W trakcie opracowywania raportu wystąpiono do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowisk w przedmiotowej sprawie. Do dnia 23.01.2014 r. nie otrzymano żadnego stanowiska od ekspertów, do których zwrócono się z prośbą o opinię. Przegląd komparatorów na podstawie literatury klinicznej i rekomendacji opisano w rozdziale 4. *Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej* i 2.2.2 *Opis świadczeń alternatywnych*.

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

Wcześniejsze stanowiska i rekomendacje AOTM dotyczące ostrej białaczki limfoblastycznej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych**

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot rekomendacji	Stanowisko RP/RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 268/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 183/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p>	<p>Usunięcia świadczenia obejmującego <b>podawanie nelarabiny</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.0, C83.5 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie nelarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C83.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.5</b> realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniu klasyfikowanym do kodu ICD-10: C83.0.</p> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniach klasyfikowanych jako ICD-10: C91.0</b> oraz 83.5.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 219/2013 z dnia 21 października 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 144/2013 z dnia 21 października 2013 r.</p>	<p><b>Erwinase (Erwinia asparaginaza)</b> we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10 C.91.0).</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej.</p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2012 z dnia 18 grudnia 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 127/2012 z dnia 18 grudnia 2012 r.</p>	<p><b>Zasadność finansowania leku Evoltra (klofarabina)</b> we wskazaniu: <b>leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL)</b> u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów</b>.</p> <p>Jednocześnie Rada uważa za <b>zasadne objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) we wskazaniu w ramach programu lekowego</b>. Do czasu utworzenia programu lek powinien być utrzymany do refinansowania w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Evoltra (klofarabina)</b>, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 1 mg/ml we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, <b>do finansowania ze środków publicznych w ramach chemioterapii nowotworów</b>.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 2/2012 Prezesa AOTM z dnia 16 stycznia 2012 r.</p>	<p>Podanie <b>klofarabiny</b> we wskazaniu <b>leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL)</b> u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i</p>	<p><b>Usunięcie świadczenia gwarantowanego z „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” i finansowanie w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów</b> jedynie u chorych kwalifikujących się do SCT.</p>	<p>Prezes AOTM <b>rekomenduje zmianę sposobu finansowania</b> świadczenia opieki zdrowotnej, poprzez usunięcie go z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej <b>i podjęcie finansowania w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii</b>, z zastrzeżeniem stosowania go u chorych, którzy kwalifikują się do SCT.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot rekomendacji	Stanowisko RP/RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
	w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi.		
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 111/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 91/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.	Zmiany poziomu/sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „ <b>Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej</b> z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML” w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”	Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia</b> gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukaemia – ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii” w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”. Nie jest również rekomendowana zmiana sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 75 /2011 z dnia 22 sierpnia 2011 r.  Rekomendacja nr 60/2011 Prezesa AOTM z dnia 22 sierpnia 2011 r.	Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>idarubicinum (Zavedos®)</b> .	<b>Pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego.</b>	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych przedmiotowego świadczenia.
Stanowisko RK nr 41/12/2009 z dnia 8 czerwca 2009 r.	<b>Klofarabina (Evoltra®)</b> w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej.	<b>Rada rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ALL, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.	-
Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16.02. 2009 r.	Finansowanie nelarabiny (Atriance®) w leczeniu pacjentów z <b>ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym</b> , po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego.	RP <b>rekomenduje finansowanie</b> ze środków publicznych nelarabiny w przedmiotowym wskazaniu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, pod warunkiem uzyskania kosztu terapii zbliżonego do poziomu efektywności kosztowej, zalecanego przez WHO.	-

Źródło: strona internetowa AOTM (<http://www.aotm.gov.pl/>)

### **3. Opinie ekspertów**

W trakcie opracowywania raportu wystąpiono do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowisk w przedmiotowej sprawie. Do dnia 23.01.2014 r. nie otrzymano żadnego stanowiska od ekspertów, do których zwrócono się z prośbą o opinię.



## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

Opis rekomendacji klinicznych dotyczących ostrej białaczki limfoblastycznej zaczerpnięto z raportu AOTM-OT-431-37/2013. Dla każdej z opisanych rekomendacji sprawdzono, czy od dnia pierwotnego wyszukiwania nie pojawiła się nowsza wersja rekomendacji.

Pierwotne wyszukiwanie przeprowadzono w bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 8.12.2013 r.):

- Medline,
- Embase,
- National Guideline Clearinghouse,
- Trip DataBase (zastosowano filtr: guidelines).

Przeprowadzono także wyszukiwanie informacji zamieszczonych na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego wyszukiwania 7.12.2013 r.):

- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE),
- German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Prescrire International,
- Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF),
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO),
- *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* (GPOH),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- British Committee for Standards in Haematology (BSCH),
- Polska Unia Onkologii (PUO, Polska),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK),
- European Cancer Observatory (ECO),
- European Leukemia Information Center (ELIC),
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC),
- American Society of Clinical Oncology (ASCO),
- National Cancer Institute (NCI),
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

W pierwotnym wyszukiwaniu zastosowano następujące słowa kluczowe dotyczące ALL: ALL, *acute lymphoblastic leukemia*, ostria białaczka limfoblastyczna.

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej: NCCN 2013, NCI 2013, PTOK 2013, DGHO 2012 i PBSN 2011. Żadna z rekomendacji nie wymienia podania lenalidomidu jako terapii standardowo stosowanej w leczeniu ALL. Jedna rekomendacja (NCI 2013) wskazała badanie, w którym zastosowano schemat chemioterapii zawierający bortezomib w populacji pacjentów z B-ALL po wielokrotnej wznowie, uzyskując 80% odpowiedzi. Rekomendacja podkreśliła, że badanie nie obejmowało pacjentów z chorobą oporną na reindukcję. Jakość dowodów naukowych określono jako najniższą możliwą.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia ALL

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Lenalidomid Bortezomib
USA	NCCN 2013	<p>Leczenie ALL obejmuje fazy: indukcji, konsolidacji i podtrzymującą. Powszechnie stosowane programy chemioterapii to modyfikacje lub warianty wielolekowych schematów opracowanych przez BFM dla pacjentów pediatrycznych (np. schematy COG dla dzieci i AYA, CALGB dla dorosłych) i program hyper-CAVD. W rozpoznaniu ALL Ph-:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>u pacjentów w wieku <math>\geq 40</math> lat</b> zalecany schemat chemioterapii to: CALGB 8811 Larson, schemat Linker 4-lekowy, Hyper-CVAD +/- rytuksymab, schemat MRC UKALLXII/ECOG 2993. U pacjentów nieuzyskujących CR po indukcji/pacjentów ze wznową lub nie odpowiadających na I linię leczenia, II linia może obejmować inny niż w I linii schemat indukcyjny, chemioterapię ratunkową (schematy zawierające klofarabinę, nelarabinę dla T-ALL, VSLI, cytarabinę lub środki alkilujące) lub allogeniczny HSCT;</li> <li>• <b>u pacjentów w wieku 15-39 lat (AYA)</b> zalecane schematy chemioterapii zaczerpnięte z leczenia pediatrycznego to: GRAALL-2003, COG AALL-0434 z nelarabiną (w przypadku T-ALL), CCG-1961, PETHEMA ALL-96, CALGB 10403, DFCI ALL.</li> </ul> <p>Jako leczenie ratujące w ALL Ph- po wznowie lub braku odpowiedzi na chemioterapię stosuje się: schematy zawierające klofarabinę, schematy zawierające cytarabinę, kombinacje zawierające lek alkilujący, nelarabinę (w przypadku T-ALL), protokół Augmented hyper-CVAD, winkrystynę liposomalną. Wszystkie schematy obejmują profilaktykę OUN oraz terapię systemową.</p> <p>W rozpoznaniu ALL Ph+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>u pacjentów w wieku <math>\geq 40</math> lat</b> zalecany schemat chemioterapii to: TKI + hiper-CVAD: imatynib lub dazatynib oraz hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, danorubicyna, wysokodawkowy metotreksat oraz cytarabina;</li> <li>• <b>u pacjentów w wieku 15-39 lat (AYA)</b> zalecane schematy chemioterapii zaczerpnięte z leczenia pediatrycznego to: COG AALL-0031 z winkrystyną, prednizonem lub deksametazonem, pegaspargazą z/bez daunomycyną, imatynibem dodanym w ramach konsolidacji, TKI + hiper-CVAD z imatynibem lub dazatynibem oraz hiperfrakcjonowanym cyklofosfamidem, winkrystyną, doksorubicyną, deksametazonem, wysokodawkowym metotreksatem oraz cytarabiną.</li> <li>• Jako leczenie ratujące w ALL Ph+ po wznowie lub braku odpowiedzi na chemioterapię stosuje się dazatynib lub nilotynib.</li> </ul> <p>W II linii wybór terapii zależy od czasu trwania początkowej CR: przy późnej wznowie (<math>\geq 36</math> miesięcy od diagnozy) zasadne jest ponowne zastosowanie schematu indukcji z I linii. II linia może obejmować inny niż w I linii schemat indukcyjny, chemioterapię ratunkową (schematy zawierające klofarabinę, nelarabinę dla T-ALL, VSLI, cytarabinę lub środki alkilujące) lub allogeniczny HSCT.</p>	nie wymieniono lenalidomidu/ bortezomibu

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Lenalidomid Bortezomib
USA	NCI 2013	<p>Leczenie <b>dorosłych</b> z ALL obejmuje: chemioterapię indukcyjną (w tym schematy zawierające winkrystynę, prednizon i atracykliny, z lub bez asparaginazy; w przypadku T-ALL/chłoniaka limfoblastycznego wysoki współczynnik wyleczeń uzyskuje się poprzez dodatek cyklofosfamidu), imatynb w monoterapii lub chemioterapii skojarzonej (pacjenci z ALL Ph+), leczenie podtrzymujące oraz terapię profilaktyczną CNS. W przypadku dostępności dawcy u pacjentów w wieku &lt;55 lat wykonuje się HSCT. U pacjentów ze wznową stosuje się reindukcję i allogeniczny BMT, radioterapię paliatywną (przy objawach wznowy) i dazatynib (w przypadku ALL Ph+).</p> <p>Leczenie <b>dzieci</b> z ALL w I linii obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapię indukcyjną (winkrystyna, prednizon lub deksametazon, L-asparaginaza oraz antracykliny – najczęściej doksorubicyna lub daunorubicyna). W opinii Children's Oncology Group (COG) 4-lekowa terapia jest zarezerwowana dla chorych z ALL z komórek prekursorowych typu B wysokiego ryzyka oraz T-ALL. Pacjenci z białaczką pod koniec fazy indukcji mogą odnieść korzyść z allogenicznego HSCT, o ile osiągną odpowiedź całkowitą;</li> <li>terapię postindukcyjną (po osiągnięciu całkowitej remisji choroby; wybór schematu leczenia zależy od grupy ryzyka), na która składa się terapia konsolidacyjna/intensyfikacyjna oraz terapia podtrzymująca lub kontynuacja terapii. W terapii konsolidacyjnej/intensyfikacyjnej najczęściej stosowany jest schemat leczenia ALL BFM (obejmujący fazy: <ul style="list-style-type: none"> <li>wczesnej konsolidacji (określanej także jako indukcja IB, a w Polsce jako wczesna intensyfikacja) – stosuje się tu cyklofosamid, cytarabinę (niskie dawki) oraz tiopuryny (merkaptopurynę lub tioguaninę);</li> <li>faza śródczasowej terapii podtrzymującej (ang. <i>interim maintenance phase</i>) – wielokrotne podawanie MTX w średnich lub dużych dawkach (1-5 g/m<sup>2</sup>) razem z ratunkową dawką leku Leucovorin bądź zwiększoną dawką metotreksatu;</li> <li>reindukcji – zazwyczaj opartą na tych samych lekach co terapia indukcyjna, bądź faza wczesnej konsolidacji.</li> </ul> </li> </ul> <p>Schemat BFM został przyjęty (z/bez modyfikacji) przez wiele organizacji (w tym COG). Stosuje się także inne schematy terapii postindukcyjnej. W badaniach klinicznych oceniana jest m.in. zasadność zastosowania nelarabiny w ramach schematu BMF u pacjentów z T-ALL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie podtrzymujące – stosowanie merkaptopuryny (6-MP), metotreksatu, winkrystyny/kortykosteroidów.</li> </ul> <p>Leczenie dzieci z ALL ze wznową w szpiku kostnym obejmuje: chemioterapię reindukcyjną 4-lekową (zbliżoną do zastosowanej w I linii lub schemat alternatywny obejmujący wysokie dawki metotreksatu i cytarabiny; wyniki przeprowadzonych badań wskazują na zastosowanie następujących leków: doksorubicyna, idarubicyna, kłofarabina + cyklofosamid + etopozyd, <b>bortezomib</b> + winkrystyna + deksametazon + peg-asparaginaza+ doksorubicyna). U pacjentów z T-ALL ze wznową obserwowany jest niższy odsetek odpowiedzi na chemioterapię reindukcyjną w porównaniu z populacją B-ALL. U pacjentów z I wznową w szpiku na uzyskanie odpowiedzi pozwala monoterapia z zastosowaniem nelarabiny. Remisję uzyskano u pacjentów z nawrotem lub T-ALL nie odpowiadającą na leczenie po zastosowaniu terapii skojarzonej nelarabina + cyklofosamid + etopozyd. Po uzyskaniu 2 remisji, ze względu na słabe wyniki chemioterapii postreindukcyjnej, w tej grupie pacjentów stosuje się HSCT niezależnie od czasu do wystąpienia wznowy.</p> <p>Rekomendacja wskazuje badanie Messigner 2012, w którym stosowano schemat <b>bortezomib</b> + winkrystyna + deksametazon + peg-asparaginaza + doksorubicyna w populacji pacjentów z B-ALL, u których doszło do wielokrotnych nawrotów. W 80% przypadków osiągnięto remisję całkowitą (z lub bez odpowiedzi płytkowej). Rekomendacja podkreśla, że badanie nie obejmowało pacjentów z chorobą oporną na reindukcję. Jakość dowodów naukowych oceniono na 3iiiDiv – niepowiązane opisy przypadków, ocena efektu klinicznego na podstawie pośrednich surogatów (odsetek odpowiedzi).</p> <p>Badanie Messigner 2012 zostało opisane w rozdziale 6.1.2 <i>Wyniki analizy klinicznej</i>.</p>	wymieniono bortezomib w terapii ALL, najniższa jakość dowodów naukowych

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Lenalidomid Bortezomib
Polska	PTOK 2013	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Należy dążyć do leczenia w ramach kontrolowanego programu badawczego, co zapewnia chorym optymalne postępowanie i przyczynia się do stałego doskonalenia leczenia. W Polsce w ramach PALG stosuje się obecnie protokół PALG ALL 6.</p> <p>W innych krajach są stosowane programy różniące się w szczegółach, jednak oparte na podobnych zasadach. Do najbardziej znanych i przyjmowanych za wzór należą w Europie protokoły grupy niemieckiej GMALL, EORTC i MRC, a w USA – CALGB. U chorych w wieku &gt; 55 lat, u których zazwyczaj nie rozważa się transplantacji allogenicznej z przygotowaniem mieloablacyjnym, konieczna jest indywidualizacja terapii z dostosowaniem jej intensywności do biologicznego stanu chorego. U pacjentów w dobrym stanie leczenie może odpowiadać schematom stosowanym u chorych młodszych. W grupie pośredniego ryzyka powkłań dawki leków powinny być zredukowane. U chorych &gt; 80. rż. i/lub obciążonych współistnieniem innych dysfunkcji narządowych terapia ma charakter paliatywny i obejmuje odpowiednie leczenie wspomagające oraz cytoredukcyjne bez intencji uzyskania CR.</p> <p>Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy.</p> <p>Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza.</p> <p>Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej <math>10^{-3}</math>. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD.</p> <p>Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, <i>autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej <math>10^{-3}</math> w szp ku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej <math>10^{-4}</math> w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, <i>total body irradiation</i>) w skojarzeniu z chemioterapią. U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza, a w przypadku wskazań do allo-HSCT przygotowanie powinno mieć charakter niemeloablacyjny.</p> <p>U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, <i>tyrosine kinase inhibitors</i>), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.</p> <p>Istotnym elementem terapii chorych na ALL/LBL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obejmuje ona dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego (metotreksat, cytarabina), a także napromienianie, wykonywane zazwyczaj w ramach przygotowania do HSCT. Przy konsekwentnym stosowaniu wymienionych form leczenia znaczenie dodatkowego ukierunkowanego napromieniania OUN jest kwestionowane. Pierwotna oporność lub nawrót ALL/LBL nakazują zastosowanie leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują: czas trwania pierwszej CR, rodzaj wcześniej stosowanego leczenia, wiek chorego i podtyp choroby.</p>	nie wymieniono lenalidomidu/ bortezom bu
Niemcy	DGHO 2012	<p>Terapia podzielona jest na etapy: indukcja, konsolidacja i leczenie podtrzymujące. Celem terapii indukcyjnej jest uzyskanie remisji choroby, warunkujące długotrwałe przeżycie lub wyleczenie. Standardowymi lekami stosowanymi w terapii indukcyjnej są winkrystyna i deksametazon w połączeniu z antracyklinami (zwykle daunorubicyna /doksorubicyna). Dodatkowo stosuje się asparaginazę, najczęściej w formie PEG. W fazie indukcji I dodaje się cyklofosfamid, arabinozyd cytozyny, 6-merkaptopurynę, metotreksat. Wdrożenie intensywnego leczenia konsolidacyjnego jest standardem w leczeniu ALL, różnice skuteczności pomiędzy protokołami stosowanymi na świecie są niewielkie. Dostępne dane sugerują jednak, że stosowanie metotreksatu w wysokiej dawce, cytarabiny w wysokiej dawce oraz zwiększenie intensywności dawkowania asparaginazy, powtarzanie leczenia indukcyjnego (reindukcja) są korzystne. Po uzyskaniu remisji allogeniczny SCT jest u dorosłych istotną częścią terapii. U pacjentów z nawrotem choroby głównym celem leczenia jest osiągnięcie całkowitej remisji, a następnie SCT. Wybór terapii zależy m.in. od: wcześniejszego leczenia, czasu trwania pierwszej remisji, wieku, dostępności dawcy, podtypu, możliwości zastosowania terapii celowanej. Zaleca się uczestnictwo w badaniach klinicznych nowych leków.</p>	nie wymieniono lenalidomidu/ bortezom bu

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Lenalidomid Bortezomib
Wielka Brytania	PBCN 2011	Zgodnie z wytycznymi u chorych w wieku 25-65 lat na ALL Ph- rekomenduje się stosowanie chemioterapii indukcyjnej oraz po przebyciu intensywnego leczenia zakwalifikowanie do allogenicznego przeszczepu. Natomiast w przypadku, gdy stan pacjenta uniemożliwia przebycie intensywnej terapii indukcyjnej (z powodu stanu sprawności, wieku >65 r.ż., chorób współistniejących) wytyczne zalecają stosowanie najlepszego leczenia podtrzymującego, w tym transfuzji, bądź też chemioterapię o zmniejszonej intensywności. U chorych w wieku 16-24 r.ż. z ALL Ph- stosuje się dostosowany do wieku protokół pediatryczny oraz włączanie tych chorych do badań klinicznych. Wytyczne zalecają również stosowanie leczenia wspomagającego (tj. allopuryinol, rasbirykaza) u wszystkich chorych na ALL.	nie wymieniono lenalidomidu/ bortezom bu

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniach 16-17 stycznia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia. Użyto słów kluczowych *acute lymphoblastic leukemia, bortezomib, lenalidomid\**, *Velcade* i *Revlimid*. Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej lenalidomidu/bortezomibu we wskazaniu ostrej białaczki limfoblastycznej.

#### 4.3. Podsumowanie rekomendacji

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących ostrej białaczki limfoblastycznej. Jedna rekomendacja (NCI 2013) wskazała badanie, w którym zastosowano schemat chemioterapii zawierający bortezomib w populacji pacjentów z B-ALL po wielokrotnej wznowie, uzyskując 80% odpowiedzi. Rekomendacja podkreśliła, że badanie nie obejmowało pacjentów z chorobą oporną na reindukcję. Jakość dowodów naukowych określono jako najniższą możliwą. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania lenalidomidu/bortezomibu w ALL.

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

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

Lenalidomid i bortezomib we wskazaniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej są obecnie finansowane w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dane przekazane przez Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013 r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA, wskazują, że w latach 2012-2013 (I półrocze) wydano jedną zgodę na leczenie lenalidomidem (kwota refundacji 171 323,55 PLN) i żadnej na leczenie bortezomibem. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 7. Liczba wniosków i zgód na terapię bortezomibem i lenalidomidem u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C91.0 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ [PLN]**

Substancja czynna	Rozpoznanie wg ICD-10	2012			2013 (I półrocze)		
		Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda
BORTEZOMIB	C91.0	-	-	-	2	-	-
LENALIDOMID	C91.0	-	-	-	1	1	171 323,55

Źródło: korespondencja

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnego sposobu finansowania przedmiotowych świadczeń, dla których źródłem jest obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. W ramach środków publicznych refundowane są obie przedmiotowe substancje czynne, ale w innych wskazaniach niż ostria białaczka limfoblastyczna.

Tabela 8. Finansowanie produktów leczniczych zawierających lenalidomid i bortezomib w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ [PLN]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
<b>B. Leki dostępne w ramach programów lekowych</b>							
<b>Lenalidomid</b>	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	1120.0, Lenalidomid	18 155,8	19 063,59	19 063,59	Program lekowy „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”	bezpłatnie
	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg		19 035,95	19 987,75	19 987,75		
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg		20 078,82	21 082,76	21 082,76		
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg		22 086,35	23 190,67	23 190,67		
<b>Bortezomib</b>	Velcade, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1054.0, Bortezomib	4 298,4	4 513,32	4 513,32	Program lekowy „Leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytoowego) (ICD-10 C90)”	bezpłatnie
	Velcade, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg		1 228,1	1 289,51	1 289,51		

Źródło: obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=33091>)



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

W rozdziale 9. Załączniki przedstawiono interwencje refundowane w Polsce w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodu ICD-10 C91.0 zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. i załącznikiem nr 2 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 sierpnia 2013 r., dotyczącym leków stosowanych w chemioterapii, które sprowadzane są w ramach importu docelowego.

W ocenianym wskazaniu refundowanych jest 23 substancje (94 produkty lecznicze; 135 opakowań) w ramach listy leków refundowanych i dwie substancje w ramach importu docelowego leków stosowanych w ramach chemioterapii.

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

W trakcie prac nad opracowaniem Agencja wystąpiła do podmiotów odpowiedzialnych dla poszczególnych produktów leczniczych z prośbą o przedstawienie danych dotyczących finansowania leków w innych krajach. Poniżej przedstawione zostaną uzyskane informacje.

Zgodnie z pismem Celgene Sp. z o.o. z dnia 13.01.2014 r. produkt leczniczy **Revlimid (lenalidomid)** we wskazaniu ALL nie podlega systemowej refundacji w UE ani w USA. Firmie nie są znane również indywidualne przypadki stosowania takiej terapii. Firma Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. przekazała informacje o finansowaniu produktu leczniczego **Velcade (bortezomib)** w innych krajach.

Tabela 9. Informacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Velcade (bortezomib) w inny krajach

Państwo	Wysokość refundacji (%)	Typ finansowania
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Państwo	Wysokość refundacji (%)	Typ finansowania
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		

Źródło: korespondencja

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W ramach oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2014 r.): Medline, Embase, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination. Strategię przeszukiwania ww. baz przedstawiono w załączniku (rozdział 9. ) do niniejszego raportu. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji (opracowanie własne)

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
<b>Populacja</b>	chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną (niezależnie od wieku chorych)	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
<b>Interwencja</b>	bortezomib lub lenalidomid	inne niż bortezomib lub lenalidomid
<b>Komparator</b>	dowolny	nie określono
<b>Punkty końcowe</b>	dowolne	nie określono
<b>Typ badania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>metaanalizy, przeglądy systematyczne</li> <li>w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych badania eksperymentalne (RCR i nRCT, badania II fazy)</li> <li>badania I fazy wyłącznie, gdy stanowiły najwyższy dostępny poziom dowodów naukowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy niesystematyczne</li> <li>artykuły pogładowe, opinie</li> <li>badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii</li> <li>badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej</li> <li>opisy przypadków</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w językach: angielskim, polskim</li> <li>badania na ludziach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia</li> <li>badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i> bądź liniach komórkowych</li> </ul>

Przeprowadzono także wyszukiwanie w bazie ClinicalTrials.gov (data dostępu 17.01.2014 r.) w celu odnalezienia prowadzonych bądź ukończonych badań klinicznych dla lenalidomidu/bortezomibu w populacji chorych na ALL. Odnaleziono jedno badanie dotyczące bortezomibu i żadnego badania dotyczącego lenalidomidu. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Badania kliniczne dla bortezomibu/lenalidomidu we wskazaniu ICD-10 C91.0 – dane z bazy ClinicalTrials.gov

Wskazanie	Populacja	Interwencja	Status badania	Uwagi
ALL, AML, CML, MDS	> 18 lat	Belinostat (PXD-101) i Velcade (bortezomib)	w trakcie rekrutacji	I faza, NCT01075425, planowana data zakończenia maj 2014

Źródło: ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01075425?term=bortezomib&rank=14>)

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Metodykę włączonych do niniejszego przeglądu badań pierwotnych opisano w poniższej tabeli. Nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących lenalidomidu/bortezomibu we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna. Odnaleziono jedno badanie II fazy (Messinger 2012) i jeden abstrakt konferencyjny (Gaballa 2013) dotyczące bortezomibu oraz jedno badanie I fazy (Blum 2010) dotyczące lenalidomidu.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej – podanie bortezomibu w ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL)

Badanie	Populacja	Interwencja	Typ badania	Oceniane punkty końcowe
<p><b>Gaballa 2013</b> <u>abstrakt konferencyjny</u> dwóch autorów zadeklarowało konflikt interesów – udziały w AstraZeneca i Incyte, granty badawcze Roche</p>	<p>dorośli pacjenci z AML (80%) i ALL (20%), N=44 38% po niepowodzeniu <math>\geq 2</math> wcześniejszych terapii 11% po niepowodzeniu allo-HSCT</p>	<p>I faza: <b>bortezomib</b> 0,7, 1 lub 1,4 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. i 4. II faza: bortezomib 1,3/m<sup>2</sup> w dniu 1. i 4. mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-5 etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-5</p>	<p>badanie opisowe, I-II fazy</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź całkowita</li> <li>• czas przeżycia całkowitego</li> <li>• toksyczność</li> </ul>
<p><b>Messinger 2012</b> finansowanie z funduszy organizacji pozarządowych i szpitali klinicznych</p>	<p>pacjenci z nawrotem ALL (N=22), po niepowodzeniu 2-3 schematów leczenia B-ALL N=20, T-ALL N=2 4 pacjentów po niepowodzeniu HSCT czas obserwacji 28 dni mediana wieku pacjentów 12 lat (od 1,3 do 22,3 lat)</p>	<p>dożylnie <b>bortezomib</b> 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1., 4., 8. i 11. doustnie deksametazon 10 mg/m<sup>2</sup>/dzień w dwóch dawkach przez 14 dni dożylnie winkrystyna 1,5 mg/m<sup>2</sup> (max 2 mg) w dniu 1., 8., 15. i 22. dożylnie doksorubicyna przez 15-30 minut w dniu 1. domięśniowo peg-asparaginaza 2500 j.m./m<sup>2</sup> w dniu 2., 8., 15. i 22. dokanałowo cytarabina w dniu 1. dokanałowo metotrekstat w dniu 15. lub dokanałowo cytarabina, metotrekstat, hydrokortyzon w dniu 8., 15. i 22. (pacjenci z zajęciem OUN)</p>	<p>badanie opisowe, II fazy</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź całkowita</li> <li>• odpowiedź szp kowa</li> <li>• przeżycie całkowite</li> <li>• toksyczność</li> </ul>

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej – podanie lenalidomidu w ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL)

Badanie	Populacja	Interwencja	Typ badania	Oceniane punkty końcowe
<p><b>Blum 2010</b> jeden z autorów zadeklarował konflikt interesów – granty badawcze Celgene</p>	<p>dorośli pacjenci z AML (N=31) i ALL (N=4) 1-7 (mediana 1) 28-dniowych cykli leczenia</p>	<p><b>lenalidomid</b> 25-75 mg/dzień w dniach 1-21</p>	<p>badanie opisowe, I fazy</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• maksymalna dawka leku</li> <li>• odpowiedź całkowita</li> <li>• czas odpowiedzi całkowitej</li> <li>• toksyczność</li> <li>• farmakokinetyka</li> </ul>

### 6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

#### Bortezomib

Tabela 14. Wyniki badań klinicznych włączonych do analizy – podanie bortezomibu w ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL)

Punkty końcowe	Wynik		
<b>Gaballa 2013 (abstrakt konferencyjny)</b>			
<b>bortezomib + chemioterapia</b>			
odpowiedź całkowita	AML i ALL: 27% 90% CI: 0,24-0,50		
czas przeżycia całkowitego, pacjenci odpowiadający na leczenie (mediana), N=12	AML i ALL: 14,4 miesiąca 95% CI: 5,1-25,7		
czas przeżycia całkowitego, pacjenci nieodpowiadający na leczenie (mediana), N=32	AML i ALL: 6,2 miesiąca 95%: 4,2-10,0		
prawdopodobieństwo odpowiedzi całkowitej	AML: 0,26 (95% CI: 0,13-0,43) ALL: 0,33 (95% CI: 0,08-0,70)		
<b>Messinger 2012</b>			
<b>bortezomib + chemioterapia</b>			
	<b>ALL, N=22</b>	<b>B-ALL, N=20</b>	<b>T-ALL: N=2</b>
odpowiedź całkowita (CR)	64% 95% CI: 41-83%	70%	0%
odpowiedź całkowita bez odpowiedzi płytkowej (CRp)	9%	10%	0%
CR + CRp	73% 95% CI: 50-89%	80%	0%
choroba stabilna/postępująca	9%	0%	100%
odpowiedź szpikowa (< 5% blastów w szpiku)	77%	85%	0%
przeżycie całkowite po 2 latach	41 ± 13%		

W badaniu Gaballa 2013 27% pacjentów (95% CI: 0,24-0,50) uzyskało odpowiedź całkowitą (grupa AML+ALL). Czas przeżycia całkowitego wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, wyniósł 14,4 miesiąca (95% CI: 5,1-25,7), natomiast wśród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, 6,2 miesiąca (95%: 4,2-10,0). Prawdopodobieństwo odpowiedzi całkowitej wśród pacjentów z ALL wyniosło 33% (95% CI: 8-70). Autorzy badania wskazali, że **bortezomib nie poprawił odsetka odpowiedzi całkowitych** w porównaniu ze standardowym leczeniem, dlatego **nie zalecają jego standardowego stosowania**. Należy mieć na uwadze, że w badaniu wzięli udział pacjenci po wielokrotnej wznowie ALL.

W badaniu Messinger 2012 odpowiedź całkowitą (CR) uzyskało 64% pacjentów (95% CI: 41-83%), a 9% odpowiedź całkowitą bez odpowiedzi płytkowej (CRp). Odpowiedź całkowitą dowolnego typu (CR + CRp) uzyskało 73% pacjentów (95% CI: 50-89%). Odpowiedź szpikową uzyskało 77% pacjentów. **Wszystkie odpowiedzi odnotowano w grupie pacjentów z B-ALL**. Stan wszystkich pacjentów z T-ALL oceniono jako chorobę stabilną bądź postępującą. Przeżycie całkowite po 2 latach oszacowano na 41 ± 13%. Autorzy badania ocenili, że **bortezomib w połączeniu z chemioterapią jest wysoce aktywnym leczeniem u pacjentów z zaawansowanym B-ALL** i wskazali na konieczność przeprowadzenia dalszych badań. Należy mieć na uwadze, że również w tym badaniu wzięli udział pacjenci po wielokrotnej wznowie ALL, ale nie pacjenci z chorobą oporną na indukcję remisji (za NCI 2013, patrz rozdział 4.1. *Rekomendacje kliniczne*).

## Lenalidomid

Tabela 15. Wyniki badań klinicznych włączonych do analizy – podanie lenalidomidu w ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL)

Punkty końcowe	Wynik
	<b>Blum 2010</b> <b>lenalidomid</b>
<b>odpowiedź całkowita</b>	brak w grupie ALL (N=4)

W badaniu Blum 2010 żaden z spośród 4 pacjentów z ALL nie uzyskał odpowiedzi całkowitej.

### 6.1.2.2. Bezpieczeństwo

#### ChPL Revlimid (lenalidomid)

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często  $\geq 1/10$ ) związanych ze stosowaniem lenalidomidu należą: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), trombocytopenia, neutropenie, niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne, leukopenia, hipokaliemia, obniżony apetyt, neuropatie obwodowe (z wyłączeniem neuropatii ruchowej), zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy, niewyraźne widzenie, epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, duszność, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, zaparcia, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, wysypki, sucha skóra, świąd, kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie, obrzęk, gorączka, objawy grypopodobne,

Do częstych działań niepożądanych należą: posocznica, zapalenie zatok, pancytopenia, niedoczynność tarczycy, hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie, przeciążenie żelazem, ataksja, zaburzenia równowagi, zmniejszona ostrość widzenia, zaćma, głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne, migotanie przedsionków, bradykardia, niedociśnienie, nadciśnienie, wybroczyny, krwiaki, krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł), suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, utrudnione połykanie, niestrawność, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, pokrzywka, nadmierna potliwość, nadmierna pigmentacja skóry, egzema, obrzęki stawów, krwiomocz, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, zaburzenia wzroku, ból w klatce piersiowej, stłuczenie.

#### ChPL Velcade (bortezomib)

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często  $\geq 1/10$ ) związanych ze stosowaniem bortezomibu należą: małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, zmniejszenie apetytu, neuropatie, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja, nerwoból, nudności i wymioty, biegunka, zaparcia, wysypka, ból mięśniowo-kostny, gorączka, zmęczenie, astenia.

Do częstych działań niepożądanych należą: półpasiec (włącznie z postacią rozsianą i oczną), zapalenie płuc, zakażenie, opryszczka zwykła, zakażenie grzybicze, limfopenia, odwodnienie, hipokaliemia, hiponatremia, nieprawidłowa glikemia, hipokalcemia, nieprawidłowe wyniki badań enzymów, zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe, zaburzenia snu, neuropatia ruchowa, utrata świadomości (w tym omdlenie), zawroty głowy, zaburzenia smaku, letarg, ból głowy, obrzęk oka, nieprawidłowe widzenie, zapalenie spojówek, zawroty głowy, tachykardia, niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie, duszność, krwawienie z nosa, zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, kaszel, krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy), niestrawność, zapalenie jamy ustnej, rozdęcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła, niedrożność żołądka i jelit (w tym niedrożność jelit), ból brzucha (w tym ból żołądka i jelit), zaburzenia w jamie ustnej, wzdęcia, nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych, świąd, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, kurcze mięśni, ból kończyn, osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia nerek, obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia błon śluzowych, złe samopoczucie, zmniejszenie masy ciała.

### Wyniki badań klinicznych

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa na podstawie badań pierwotnych przedstawiono w tabelach 15-16. W badaniu Gaballa 2013, u chorych leczonych **bortezomibem**, najczęściej występującym odnotowanym zdarzeniem niepożądanym była gorączka neutropeniczna, która wystąpiła u 17 spośród 44

pacjentów. Tylko u jednego pacjenta rozwinęła się neuropatia, mimo że jest to znane działanie niepożądane bortezomibu, na co zwrócili uwagę autorzy badania. W badaniu Messinger 2012 u wszystkich pacjentów występowały hematologiczne zdarzenia niepożądane, a u większości wystąpiły metaboliczne zdarzenia niepożądane (u 18 na 22 pacjentów).

Natomiast w badaniu Blum 2010, u chorych leczonych **lenalidomidem**, najczęstszym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym stopnia  $\geq 3$  była gorączka neutropeniczna, a jeden pacjent zmarł w powodu sepsy.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania Gaballa 2013 (bortezomib + chemioterapia, N=44)

Zdarzenia niepożądane	Stopień ciężkości	Liczba pacjentów
Gorączka neutropeniczna	3-4	17
Zastoinowa niewydolność serca	nie określono	3
Zapalenie błony śluzowej	3	2
Zwężenie tchawicy	nie określono	1
Śródmiąższowe zapalenie płuc	nie określono	1
Neuropatia	nie określono	1

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania Messinger 2012 (bortezomib + chemioterapia, N=22)

Kategoria		Liczba pacjentów wg stopnia ciężkości			Łącznie pacjentów
		3	4	5	
<b>Zaburzenia hematologiczne</b>		14	21	0	22
<b>Zaburzenia kardiologiczne</b>	Hipertensja/hipotensja	3	1	0	4
<b>Zaburzenia krzepnięcia</b>	Hiperfibrynogenemia, koagulopatia, zakrzepica żył głębokich, krwawienie z dolnej części przewodu pokarmowego	5	0	0	5
<b>Zaburzenia pokarmowe</b>	Anoreksja, odwodnienie, biegunka	4	0	0	4
<b>Gorączka</b>		1	0	0	1
<b>Infekcja</b>		4	5	3	10
<b>Zaburzenia metaboliczne</b>	ALT, AST, GGT, bilirubina	6	3	0	9
	Amylaza, lipaza	1	1	0	2
	Hiperkalcemia, hipokalcemia	7	0	0	7
	Hiperfosfatemia	3	0	0	3
	Hiperglikemia, hipoglikemia	6	1	0	7
	Hiperkaliemia, hipokalemia	4	4	0	8
	Hipernatremia	0	1	0	1
	Hiponatremia	8	0	0	8
	Hipoalbuminemia	5	0	0	5
<b>Zaburzenia metaboliczne łącznie</b>		17	6	0	18
<b>Zaburzenia neurologiczne</b>	Niedokrwienie mózgu, encefalopatia	1	0	1	2
	Neuropatia obwodowa: motoryczna i sensoryczna	2	0	0	2

Kategoria		Liczba pacjentów wg stopnia ciężkości			Łącznie pacjentów
		3	4	5	
<b>Ból</b>	Brzucha, kończyn, ucha zewnętrznego	3	0	0	3
<b>Zaburzenia oddechowe</b>	Kaszel, czkawka, hipoksja, płyn w jamie opłucnej, zapalenie płuc	3	2	0	5
<b>Łącznie pacjentów</b>		21	21	3	22

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania Blum 2010 (lenalidomid, N=35) – niehematologiczne zdarzenie niepożądane stopnia  $\geq 3$

Dawka lenalidomidu [mg]	Liczba pacjentów przyjmujących dawkę leku	Zdarzenia niepożądane	Liczba zdarzeń niepożądanych
25	4	Gorączka neutropeniczna	1
35	9	Zapalenie płuc	2
		Gorączka neutropeniczna	2
		Sepsa/hipotensja	1 pacjent zmarł
50	19	Zakrzepica żył głębokich związana z wprowadzeniem cewnika	1
		Zapalenie płuc	4
		Wysypka	3
		Gorączka neutropeniczna	7
		Zmęczenie	1
75	3	Zmęczenie	2
		Sepsa	1

### 6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W dniu 17.01.2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla leków zawierających bortezomib lub lenalidomid na stronach URPL, EMA, FDA i Prescrire. Odnalezione komunikaty opisano poniżej.

#### Bortezomib

FDA 2012: komunikat dotyczący zmian w ulotce pacjenta odnośnie do bezpieczeństwa stosowania leku Velcade (bortezomib) – w części „dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu leku na rynek” uzupełniono informacje o działaniach niepożądanych o: postępującą wielogniskową leukoencefalopatię, neuropatię nerwu wzrokowego, ślepotę, zespół Sweeta oraz zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm123444.htm>, data dostępu: 17.01.2014 r.

#### Lenalidomid

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

Źródło: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/09/WC500150639.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150639.pdf), data dostępu: 17.01.2014 r.

Dodatkowo w 2013 r. z powodu ryzyka działań teratogennych związanych ze stosowaniem produktu Revlimid oraz jego profilu bezpieczeństwa (tzn. mielosupresja, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, ryzyko



progresji do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z MDS) EMA zażądała podjęcia działań mających na celu minimalizację zagrożeń. Niniejsze działania obejmują w szczególności program zapobiegania ciąży, działania związane z monitorowaniem ryzyka związanego z przedmiotowym produktem oraz rozpowszechnianie informacji i materiałów edukacyjnych wśród fachowego personelu ochrony zdrowia oraz pacjentów. Poinformowano także, że po stosowaniu lenalidomidu mogą wystąpić: ciężka neuropatia obwodowa, zespół łitego guza, reakcje alergiczne/nadwrażliwość, zespół Stevens-Johnsona, toksyczna rozplywowa martwica naskórka, niewydolność wątroby czy drugi pierwotny nowotwór.

Źródło: [http://urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/4503/original/DDL\\_2013\\_02\\_MDS\\_PL\\_Final\\_Ref.pdf?1372251575](http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4503/original/DDL_2013_02_MDS_PL_Final_Ref.pdf?1372251575), data dostępu: 17.01.2014 r.

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

U pacjentów leczonych jednocześnie lenalidomidem i deksametazonem odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostrej niewydolności wątroby, toksycznego zapalenia wątroby, cytolitycznego zapalenia wątroby, cholestatycznego zapalenia wątroby i mieszanego cytolityczno/cholestatycznego zapalenia wątroby. Lenalidomid jest wydalany przez nerki, w związku z czym u pacjentów z niewydolnością nerek należy szczególnie starannie dobrać dawkę, aby uniknąć nadmiernego wzrostu stężenia leku w osoczu, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia ciężkich niepożądanych objawów hematologicznych lub ciężkiego uszkodzenia wątroby. Mechanizm ciężkiego uszkodzenia wątroby wywołanego lekami jest nieznan, jednak w niektórych przypadkach przebyte wirusowe zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych oraz leczenie antybiotykami mogą stanowić czynniki ryzyka. Należy monitorować czynność wątroby szczególnie u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zaburzają czynność wątroby, takimi jak paracetamol.

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. Przed oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych badań przesiewowych pod kątem obecności drugich pierwotnych nowotworów oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami zaakceptowanymi dla produktu leczniczego Revlimid. W badaniach klinicznych dotyczących nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego (wskazanie nieuwzględnione w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu i w ChPL Revlimid) u pacjentów otrzymujących Revlimid obserwowano 4-krotny wzrost częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów (7,0%) w porównaniu do kontroli (1,8%). W zatwierdzonym wskazaniu, które jest zawarte w ChPL Revlimid, dla uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów (3,98 na 100 pacjentolat) w porównaniu do grupy kontrolnej (1,38 na 100 pacjentolat). Nieinwazyjne drugie pierwotne nowotwory obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów złośliwych była guzami litymi. **Nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych.**

Źródło: [http://urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/3805/original/DDL\\_2012\\_02\\_Final.pdf?1354002358](http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3805/original/DDL_2012_02_Final.pdf?1354002358),  
[http://urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/2990/original/DDL\\_2011\\_03\\_Final.pdf?1329407668](http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2990/original/DDL_2011_03_Final.pdf?1329407668), data dostępu: 17.01.2014 r.

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

Źródło: [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1692/original/Revlimid\\_-\\_DHPC\\_PL\\_FINAL.pdf?1303204753](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1692/original/Revlimid_-_DHPC_PL_FINAL.pdf?1303204753), data dostępu: 17.01.2014 r.

---

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

Źródło: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm302939.htm>, data dostępu 17.01.2014 r., Prescrire 2012

W 2008 r. FDA podała, że po terapii lenalidomidem raportowano przypadki ciężkich działań niepożądanych, w tym zespołu Stevens-Johnsona, toksycznej rozplywanej martwicy naskórka, rumienia wielopostaciowego.

Źródło: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafetynewsletter/ucm168112.htm>, data dostępu 17.01.2014 r.

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W trakcie opracowywania raportu wystąpiono do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowisk w przedmiotowej sprawie. Do dnia 23.01.2014 r. nie otrzymano żadnego stanowiska od ekspertów, do których zwrócono się z prośbą o opinię.

### 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, bortezomib, lenalidomid we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna), w trybie z art. 31 e ustawy 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.).

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego bortezomib (Velcade) jest zarejestrowany we wskazaniach szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0), a lenalidomid (Revlimid) we wskazaniach szpiczak mnogi (C90.0) i zespoły mielodysplastyczne (D46). Oceniane wskazanie jest zatem wskazaniem pozarejestracyjnym, nieujęty w ChPL (tzw. *off-label*).

#### Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) stanowią heterogenną grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Według WHO kodu C91.0 należy wykorzystywać wyłącznie w odniesieniu do białaczki z prekursorowych komórek T (T-ALL) i B (B-ALL). U dorosłych najczęściej występuje B-ALL inaczej nieokreślona. Białaczki limfoblastyczne T-komórkowe stanowią do 25% ALL.

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2 a 5 rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA. Według danych amerykańskich średni wiek pacjenta, u którego rozpoznano ALL, to 14 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą, aczkolwiek odnotowuje się wzrost częstości zachorowań w tej grupie wiekowej – odsetek pacjentów w wieku  $\geq 55$  lat (17%) jest zbliżony do odsetka pacjentów w wieku 21-54 lat (22%).

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku u około 35 chorych/mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/mln dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznań.

Leczenie ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Celem chemioterapii jest doprowadzenie do całkowitej remisji oraz podjęcie próby wyleczenia poprzez allogeniczny przeszczep szpiku kostnego.

Ostre białaczki limfoblastyczne bez leczenia prowadzą do śmierci chorego w ciągu kilku tygodni. Przy obecnych schematach skuteczność leczenia wynosi około 80% wśród dzieci i 30-40% wśród dorosłych. Odsetek przeżyć 5-letnich w latach 2000-2005 wyniósł: 54% u pacjentów w wieku  $< 30$  lat, 35% w grupie wiekowej 30–40 lat, 24% w grupie wiekowej 45-60 lat i 13% w grupie wiekowej  $> 60$  lat.

Brak jest konsensusu w kwestii terapii pacjentów, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Leczenie jest indywidualizowane z uwzględnieniem wcześniejszej odpowiedzi.

W Polsce standaryzowany współczynnik (na 100 tys. osób) zgonów z powodu białaczki limfatycznej (C91) w populacji męskiej i żeńskiej w 2011 r. wyniósł odpowiednio 2,6 i 1,2.

## Alternatywne technologie medyczne

Leczenie dorosłych pacjentów z ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Należy dążyć do leczenia w ramach kontrolowanego programu badawczego, co zapewnia chorym optymalne postępowanie i przyczynia się do stałego doskonalenia leczenia. W Polsce w ramach PALG (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, ang. *Polish Adult Leukemia Group*) stosuje się obecnie protokół PALG ALL 6.

Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy.

Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza.

Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej  $10^{-3}$ . Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD.

Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, *autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej  $10^{-3}$  w szpiku po pierwszej fazie indukcyjnej i/lub MRD na poziomie co najmniej  $10^{-4}$  w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w skojarzeniu z chemioterapią. U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza, a w przypadku wskazań do allo-HSCT przygotowanie powinno mieć charakter niemieloablacyjny.

U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.

Istotnym elementem terapii chorych na ALL/LBL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obejmuje ona dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego (metotreksat, cytarabina), a także napromienianie, wykonywane zazwyczaj w ramach przygotowania do HSCT. Przy konsekwentnym stosowaniu wymienionych form leczenia znaczenie dodatkowego ukierunkowanego napromieniania OUN jest kwestionowane. Pierwotna oporność lub nawrót ALL/LBL nakazują zastosowanie leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują: czas trwania pierwszej CR, rodzaj wcześniej stosowanego leczenia, wiek chorego i podtyp choroby.

## Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących lenalidomidu/bortezomibu we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna. Odnaleziono jedno badanie II fazy (Messinger 2012) i jeden abstrakt konferencyjny (Gaballa 2013) dotyczące bortezomibu oraz jedno badanie I fazy (Blum 2010) dotyczące lenalidomidu.

### Bortezomib

W badaniu Gaballa 2013 27% pacjentów (95% CI: 0,24-0,50) uzyskało odpowiedź całkowitą (grupa AML+ALL). Czas przeżycia całkowitego wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, wyniósł 14,4 miesiąca (95% CI: 5,1-25,7), natomiast wśród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, 6,2 miesiąca (95% CI: 4,2-10,0). Prawdopodobieństwo odpowiedzi całkowitej wśród pacjentów z ALL wyniosło 33% (95% CI: 8-70). Autorzy badania wskazali, że bortezomib nie poprawił odsetka odpowiedzi całkowitych w porównaniu ze standardowym leczeniem, dlatego nie zalecają jego standardowego stosowania. Należy mieć na uwadze, że w badaniu wzięli udział pacjenci po wielokrotnej wznowie ALL.

W badaniu Messinger 2012 odpowiedź całkowitą (CR) uzyskało 64% pacjentów (95% CI: 41-83%), a 9% odpowiedź całkowitą bez odpowiedzi płytkowej (CRp). Odpowiedź całkowitą dowolnego typu (CR + CRp) uzyskało 73% pacjentów (95% CI: 50-89%). Odpowiedź szpikową uzyskało 77% pacjentów. Wszystkie odpowiedzi odnotowano w grupie pacjentów z B-ALL. Stan wszystkich pacjentów z T-ALL oceniono jako chorobę stabilną bądź postępującą. Przeżycie całkowite po 2 latach oszacowano na  $41 \pm 13\%$ . Autorzy badania ocenili, że bortezomib w połączeniu z chemioterapią jest wysoce aktywnym leczeniem u pacjentów z zaawansowanym B-ALL i wskazali na konieczność przeprowadzenia dalszych badań. Należy mieć na

uwadze, że również w tym badaniu wzięli udział pacjenci po wielokrotnej wznowie ALL, ale nie pacjenci z chorobą oporną na indukację remisji (za NCI 2013, patrz rozdział 4.1. *Rekomendacje kliniczne*).

### **Lenalidomid**

W badaniu Blum 2010 żaden z spośród 4 pacjentów z ALL nie uzyskał odpowiedzi całkowitej.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

### **Bortezomib**

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często  $\geq 1/10$ ) związanych ze stosowaniem bortezomibu należą: małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, zmniejszenie apetytu, neuropatie, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja, nerwoból, nudności i wymioty, biegunka, zaparcia, wysypka, ból mięśniowo-kostny, gorączka, zmęczenie, astenia.

W badaniu Gaballa 2013, u chorych leczonych bortezomibem, najczęściej występującym odnotowanym zdarzeniem niepożądanym była gorączka neutropeniczna, która wystąpiła u 17 spośród 44 pacjentów. W badaniu Messigner 2012 u wszystkich pacjentów występowały hematologiczne zdarzenia niepożądane, a u większości wystąpiły metaboliczne zdarzenia niepożądane (u 18 na 22 pacjentów).

### **Lenalidomid**

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często  $\geq 1/10$ ) związanych ze stosowaniem lenalidomidu należą: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), trombocytopenia, neutropenie, niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne, leukopenia, hipokaliemia, obniżony apetyt, neuropatie obwodowe (z wyłączeniem neuropatii ruchowej), zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy, niewyraźne widzenie, epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, duszność, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, zaparcia, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, wysypki, sucha skóra, świąd, kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie, obrzęk, gorączka, objawy grypopodobne,

W badaniu Blum 2010, u chorych leczonych lenalidomidem, najczęstszym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym stopnia  $\geq 3$  była gorączka neutropeniczna, a jeden pacjent zmarł w powodu sepsy.

W komunikatach dotyczących bezpieczeństwa firma Celgene w porozumieniu z EMA i URPL nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Podobnie FDA i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.

## **Rekomendacje kliniczne i finansowe**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących ostrej białaczki limfoblastycznej. Jedna rekomendacja (NCI 2013) wskazała badanie, w którym zastosowano schemat chemioterapii zawierający bortezomib w populacji pacjentów z B-ALL po wielokrotnej wznowie, uzyskując 80% odpowiedzi. Rekomendacja podkreśliła, że badanie nie obejmowało pacjentów z chorobą oporną na reindukację. Jakość dowodów naukowych określono jako najniższą możliwą. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania lenalidomidu/bortezomibu w ALL.



## **Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach**

Lenalidomid i bortezomib we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej są obecnie finansowane w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w latach 2012-2013 (I półrocze) wydano jedną zgodę na leczenie lenalidomidem (kwota refundacji 171 323,55 PLN) i żadnej na leczenie bortezomibem. Ponadto w ramach środków publicznych refundowane są obie przedmiotowe substancje czynne, ale w innych wskazaniach niż ostria białaczka limfoblastyczna.

W ocenianym wskazaniu refundowanych jest 23 substancje (94 produkty lecznicze; 135 opakowań) w ramach listy leków refundowanych i dwie substancje w ramach importu docelowego leków stosowanych w ramach chemioterapii. Szczegółowy wykaz przedstawiono w rozdziale 9. *Załączniki.*

Zgodnie z pismem Celgene Sp. z o.o. z dnia 13.01.2014 r. produkt leczniczy Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu ALL nie podlega systemowej refundacji w UE ani w USA. Firmie nie są znane również indywidualne przypadki stosowania takiej terapii. Firma Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. przekazała

---

informacje o finansowaniu produktu leczniczego Velcade (bortezomib) w innych krajach.   


## 8. Piśmiennictwo

- AOTM-OT-431-37/2013** Nelarabina we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5), Agencja Oceny Technologii Medycznych 2013
- AOTM-OT-431-28/2013** Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0, Agencja Oceny Technologii Medycznych 2013
- Blum 2010** Blum W., R. B. Klisovic et al., Dose Escalation of Lenalidomide in Relapsed or Refractory Acute Leukemias, *Journal of Clinical Oncology* nr 28(33), 2010
- ChPL Revlimid** Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid
- ChPL Velcade** Charakterystyka Produktu Leczniczego Velcade
- DGHO 2012** *Akute Lymphatische Leukämie*, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie 2012
- Gaballa 2013** Gaballa S., B. Mookerjee et al., The Addition Of Bortezomib (Velcade®) To The Combination Of Mitoxantrone and Etoposide For Relapsed Or Refractory Acute Leukemia Does Not Appear To Improve The Likelihood Of Response: Results Of a Phase II Trial, *Blood* nr 122, s. 2689, 2013
- Gökbuget 2013** Gökbuget N., How I treat older patients with ALL, *Blood* nr 122, ss. 1366-1375, 2013
- Hołowiecki 2011** Hołowiecki J., S. Giebel, Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych. Ostre białaczki limfoblastyczne, [w:] *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 rok*, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2011
- Kowalczyk 2011** Kowalczyk J. R., Ostre białaczka limfoblastyczna, [w:] *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 rok*, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2011
- Krawczyk-Kuliś 2010** Krawczyk-Kuliś M., S. Kyrz-Krzemień, Współczesne standardy w diagnostyce i leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, *Acta Haematologica Polonica* nr 41(3), ss. 395–402, 2010
- Messinger 2012** Messinger Y., P. S. Gaynon et al., Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study, *Blood* nr 120(2), ss. 285-90, 2012
- NCCN 2013** *Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2013*, National Comprehensive Cancer Network 2013
- NCI 2013** *Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment*, National Cancer Institute 2013
- PBCN 2011** *Guideline for the Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) in Adults*, Pan Birmingham Cancer Network (NHS) 2011
- Prescrire 2012** *Lenalidomide: second cancers*, Prescrire International nr 21(127), 2012
- PTOK 2013** Giebel S., Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne, [w:] *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.*, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013
- Robak 2013** Robak P., T. Robak, Older and new purine nucleoside analogs for patients with acute leukemias, *Cancer Treat Review* nr 39(8), ss. 851-61, 2013
- Seferyńska 2005** Seferyńska I., P. Biliński et al., Epidemiologia ostrych białaczek, *Acta Haematologica Polonica* nr 36(3), ss. 269-281, 2005
- stanowisko**  
[redacted] stanowisko [redacted], przedstawione do raportu AOTM-OT-431-37/2013
- Szczeklik 2013** Szczeklik A., P. Gajewski red., *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, Medycyna Praktyczna 2013

## 9. Załączniki

Tabela 19. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania 16.01.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
1	""bortezomib"" [Supplementary Concept]	3116
2	""lenalidomide"" [Supplementary Concept]	1178
3	((((((((3-(4-Amino-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione) OR IMiD3 cpd) OR 2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H- isoindol-2-yl)-) OR Revlimid) OR Revimid) OR Celgene brand of lenalidomide) OR CC 5013) OR CC5013) OR CC-5013) OR lenalidomid*	2055
4	(((bortezomib) OR Velcade) OR LDP-341) OR PS 341) OR PS-341	4701
5	((((((((bortezomib) OR Velcade) OR LDP-341) OR PS 341) OR PS-341)) OR (((((((3-(4-Amino-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione) OR IMiD3 cpd) OR 2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H- isoindol-2-yl)-) OR Revlimid) OR Revimid) OR Celgene brand of lenalidomide) OR CC 5013) OR CC5013) OR CC-5013) OR lenalidomid*)) OR ""lenalidomide"" [Supplementary Concept]) OR ""bortezomib"" [Supplementary Concept]	5970
6	(""Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma""[Mesh] OR ""Leukemia, Biphenotypic, Acute""[Mesh] OR ""Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma""[Mesh])"	20833
7	(ALL) OR Acute lymphoblastic leukemia"	30935
8	(((ALL) OR Acute lymphoblastic leukemia)) OR ((""Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma""[Mesh] OR ""Leukemia, Biphenotypic, Acute""[Mesh] OR ""Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma""[Mesh]))"	31051
9	((((ALL) OR Acute lymphoblastic leukemia)) OR ((""Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma""[Mesh] OR ""Leukemia, Biphenotypic, Acute""[Mesh] OR ""Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma""[Mesh]))) AND (((((((bortezomib) OR Velcade) OR LDP-341) OR PS 341) OR PS-341)) OR (((((((3-(4-Amino-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione) OR IMiD3 cpd) OR 2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H- isoindol-2-yl)-) OR Revlimid) OR Revimid) OR Celgene brand of lenalidomide) OR CC 5013) OR CC5013) OR CC-5013) OR lenalidomid*)) OR ""lenalidomide"" [Supplementary Concept]) OR ""bortezomib"" [Supplementary Concept])"	48

Tabela 20. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 16.01.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
1	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	720
2	lenalidomid*	144
3	bortezomib	273
4	Acute lymphoblastic leukemia	1363
5	#1 or #4	1420
6	#2 or #3	384
7	#5 and #6	3

Tabela 21. Słowa kluczowe użyte w bazie Centre for Reviews and Dissemination (data wyszukiwania 16.01.2014 r.)

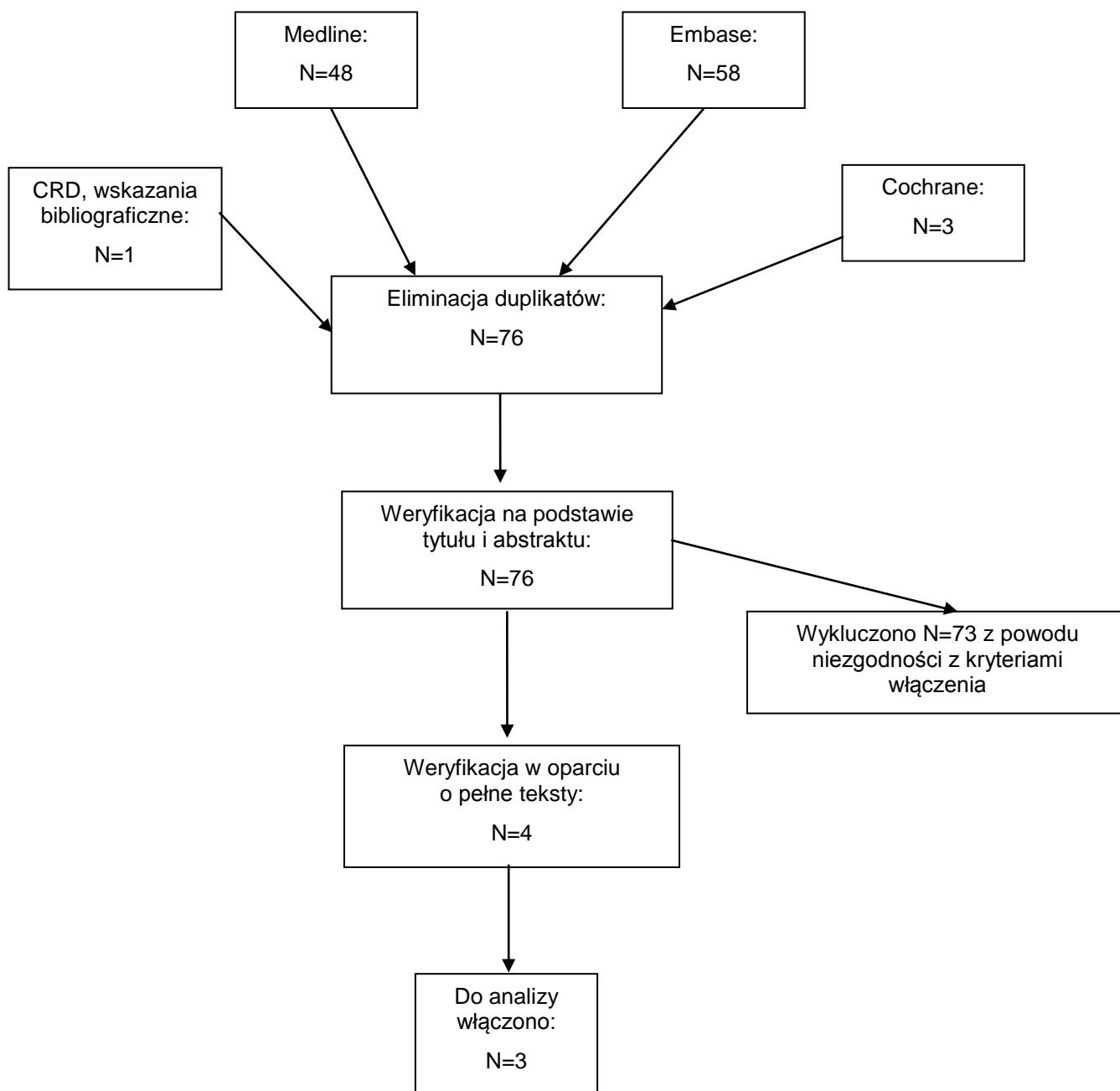
Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
1	lenalidomid*, Revlimid, bortezom b, Velcade, acute lymphoblastic leukemia	0

Tabela 22. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania 16.01.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
1	(3 4 amino 1 oxo 1,3 dihydro 2h isoindol 2 yl 2,6 piperidinedione or 3 4 amino 1,3 dihydro 1 oxo 2h isoindol 2 yl glutarimide or cc 5013 or lenalidomid* 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).af.	8251
2	exp lenalidomide/	7932
3	(bortezomib or "[3 methyl 1 [1 oxo 3 phenyl 2 [ pyrazinylcarbonyl amino]propyl]amino]butyl]boronic acid" or ldp 341 or ldp341 or mg 341 or mg341 or mln 341 or mln341 or "n [1 benzyl 2 1 dihydroxyboranyl 3 methy butylamino 2 oxoethyl]pyrazinecarboxamide" or ps 341 or ps341 or velcade).af.	15351



Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
4	exp bortezomib/	14825
5	1 or 2 or 3 or 4	19811
6	(Acute lymphoblastic leukemia or ALL or acute lymphatic leukemia or acute lymphocyte leukemia or acute lymphoid leukemia or leukemia, CALLA-positive or leukemia, lymphocytic, acute or leukemia, lymphocytic, acute, L1 or leukemia, lymphocytic, acute, L2 or leukemia, mixed-cell or leukemia, null-cell or leukemia, acute lymphatic or leukemia, acute lymphoblastic or lymphatic leukemia, acute or precursor B-cell lymphoblastic leukemia-lymphoma or precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma or precursor T-cell lymphoblastic leukemia-lymphoma).af.	14748698
7	exp acute lymphoblastic leukemia/	27442
8	6 or 7	14748698
9	5 and 8	18657
10	bortezom b.ti,ab,kw.	8185
11	"lenalidomid*".ti,ab,kw.	4453
12	10 or 11	10857
13	9 and 12	9939
14	acute lymphoblastic leukemia.ti,ab,kw.	20582
15	13 and 14	58



Rysunek 5. Diagram selekcji badań PRISMA

Tabela 23. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna [PLN]

Subst. czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Część wykazu
Asparaginasum	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fiol. s. subs.	1001.0, Asparaginasum	1933,2	2029,86	-	2029,86	-	C
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fiol. s. subs.		1393,2	1462,86	-	1462,86	-	C
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol. à 10 ml	1003.0, Bleomycinum	97,2	102,06	-	102,06	-	C
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. à 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	-	14,46	-	C
		1 fiol. à 15 ml		41,9	44	-	43,37	-	C
		1 fiol. à 45 ml		102,06	107,16	-	107,16	-	C
		1 fiol. à 60 ml		193,32	202,99	-	173,47	-	C
		1 fiol. à 100 ml		270	283,5	-	283,5	-	C
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. à 5 ml		22,68	23,81	-	14,46	-	C
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. à 15 ml		46,44	48,76	-	43,37	-	C
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol. à 45 ml		140,4	147,42	-	130,1	-	C
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol. à 60 ml		187,92	197,32	-	173,47	-	C
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. à 100 ml		270	283,5	-	283,5	-	C
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. à 5 ml		15,66	16,44	-	14,46	-	C
		1 fiol. à 15 ml		46,99	49,34	-	43,37	-	C
		1 fiol. à 45 ml		123,9	130,1	-	130,1	-	C

Subst. czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Część wykazu
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. à 45 ml		149,43	156,9	-	130,1	-	C
		1 fiol. à 5 ml		17,46	18,33	-	14,46	-	C
		1 fiol. à 15 ml		43,2	45,36	-	43,37	-	C
		1 fiol. à 60 ml		199,24	209,2	-	173,47	-	C
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. à 5 ml		24,84	26,08	-	14,46	-	C
		1 fiol. à 15 ml		41,91	44,01	-	43,37	-	C
		1 fiol. à 45 ml		102,29	107,4	-	107,4	-	C
	Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg		25 tabl.	1099.0, Chlorambucilum	259,2	272,16	-	272,16
233.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - chlorambucyl			241,48		253,55	272,39	272,39	0	A1
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. à 20 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	-	9,48	-	C
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol. à 50 ml		21,6	22,68	-	22,68	-	C
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. à 100 ml		37,8	39,69	-	39,69	-	C
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. à 10 ml		8,64	9,07	-	9,07	-	C
		1 fiol. à 50 ml		34,56	36,29	-	36,29	-	C
		1 fiol. à 100 ml		67,5	70,88	-	70,88	-	C
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. à 10 ml		8,64	9,07	-	9,07	-	C
		1 fiol. à 50 ml		34,56	36,29	-	36,29	-	C
		1 fiol. à 100 ml		66,96	70,31	-	70,31	-	C
		BIODRIBIN, roztwór do infuzji, 10 mg		1 fiol. à 10 ml	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01	-	518,01
Clofarabinum w przypadku: leczenia ostrej białaczki	Evoltra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. à 20 ml	1111.0, Klofarabina	6905,52	7250,8	-	7250,8	-	C

Subst. czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Część wykazu		
limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	-	76,15	-	C		
			117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	72,36	75,98	88,08	88,08	0	A1		
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol. s. subs.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	-	15,31	-	C		
				54,96	57,71	-	57,71	-	C		
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. à 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	-	44,23	-	C		
				Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. à 20 ml	84,24	88,45	-	88,45	-	C
				Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol. à 40 ml	168,48	176,9	-	176,9	-	C
				Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol. à 5 ml	8,42	8,84	-	8,84	-	C
				Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. à 1 ml	8,42	8,84	-	8,84	-	C
					1 fiol. à 5 ml	42,12	44,23	-	44,23	-	C

Subst. czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Część wykazu
		1 fiol. à 10 ml		84,24	88,45	-	88,45	-	C
		1 fiol. à 20 ml		168,48	176,9	-	176,9	-	C
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)		11,03	11,58	-	11,58	-	C
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. s. subs. (+ rozp.)		42,12	44,23	-	44,23	-	C
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. s. subs.		84,24	88,45	-	88,45	-	C
	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. à 5 ml		1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6633,9	-	6633,9	-
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	-	162,76	-	C
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.		310,07	325,57	-	325,52	-	C
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. à 100 mg		155,03	162,78	-	162,76	-	C
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. à 1000 mg		155,03	162,78	-	162,76	-	C
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. à 200 mg		310,07	325,57	-	325,52	-	C
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. à 500 mg		77,5	81,38	-	81,38	-	C
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. à 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	-	9,07	-	C
		1 fiol. à 25 ml		36,72	38,56	-	38,56	-	C
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. liof. (+ rozp.5 ml)		10,93	11,48	-	9,07	-	C

Subst. czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Część wykazu
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. liof.		36,72	38,56	-	38,56	-	C
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. à 5 ml		8,96	9,41	-	9,07	-	C
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. à 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	-	1927,8	-	C
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. à 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	-	9,07	-	C
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. à 25 ml		43,2	45,36	-	45,36	-	C
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. à 50 ml		86,4	90,72	-	90,72	-	C
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. à 100 ml		172,8	181,44	-	181,44	-	C
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. à 5 ml		16,09	16,89	-	9,07	-	C
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. à 10 ml		30,24	31,75	-	18,14	-	C
		1 fiol. à 25 ml		38,88	40,82	-	40,82	-	C
		1 fiol. à 75 ml		103,68	108,86	-	108,86	-	C
		1 fiol. à 100 ml		138,24	145,15	-	145,15	-	C
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. à 25 ml			36,73	38,57	-	38,57	-
	Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. à 5 ml	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	-	45,36	-
1 fiol. à 10 ml			64,8		68,04	-	68,04	-	C
1 fiol. à 25 ml			97,2		102,06	-	102,06	-	C
1 fiol. à 50 ml			189		198,45	-	198,45	-	C
1 fiol. à 100 ml			378		396,9	-	396,9	-	C

Subst. czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Część wykazu
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. à 5 ml		35,64	37,42	-	37,42	-	C
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. à 25 ml		180,36	189,38	-	189,38	-	C
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. à 50 ml		361,8	379,89	-	379,89	-	C
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. à 100 ml		723,6	759,78	-	759,78	-	C
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. à 5 ml		31,32	32,89	-	32,89	-	C
		1 fiol. à 25 ml		96,12	100,93	-	100,93	-	C
		1 fiol. à 100 ml		367,2	385,56	-	385,56	-	C
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. à 5 ml		33,67	35,35	-	35,35	-	C
		1 fiol. à 25 ml		181,15	190,21	-	190,21	-	C
		1 fiol. à 50 ml		199,15	209,11	-	209,11	-	C
		1 fiol. à 100 ml		370,83	389,37	-	389,37	-	C
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. à 5 ml (szklana)		32,4	34,02	-	34,02	-	C
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. à 25 ml		138,24	145,15	-	145,15	-	C
	Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg		1 fiol. à 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	-	11,34
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg		1 fiol. à 5 ml	21,6	22,68		-	22,68	-	C
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg		1 fiol. à 10 ml	43,2	45,36		-	45,36	-	C
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,		1 fiol. à 20 ml	86,4	90,72		-	90,72	-	C



Subst. czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Część wykazu
	400 mg								
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	426,38	-	426,38	-	C
	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	15 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o.	1247,81	1310,2	-	1310,2	-	C
		20 tabl.		1663,74	1746,93	-	1746,93	-	C
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. à 2 ml	1017.1, Fludarabinum inj	291,6	306,18	-	306,18	-	C
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. à 5 ml	1022.0, Idarubicinum	287,55	301,93	-	301,93	-	C
	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. à 10 ml		575,1	603,86	-	603,86	-	C
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol. à 5 ml		410,4	430,92	-	301,93	-	C
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. à 10 ml		766,8	805,14	-	603,86	-	C
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	-	126,44	-	C
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.		217,62	228,5	-	228,5	-	C
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. à 2,5 ml + 6 zest. (1 zest.: strzykawka + igła do wstrzykiwań + 2 waciki)	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	440,56	-	440,56	-	C
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)		302,1	317,21	-	317,21	-	C
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1		503,49	528,66	-	528,66	-	C

Subst. czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Część wykazu
		zest.: igła do wstrzyk. + wacik)							
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	1027.0, Mercaptopurinum	21,22	22,28	-	22,28	-	C
			230.0, Leki przeciwnowotworowe antymetabolity - merkaptopuryna	21,22	22,28	28,12	28,12	0	A1
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. à 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378	396,9	-	396,9	-	C
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	-	8,49	-	C
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.		16,18	16,99	-	16,99	-	C
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.		32,36	33,98	-	33,98	-	C
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.		16,19	17	-	16,99	-	C
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)		64,8	68,04	-	67,96	-	C
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotretsat do stosowania doustnego	8,09	8,49	11,54	11,54	0	A1
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.		16,18	16,99	21,89	21,89	0	A1
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.		32,36	33,98	41,57	41,57	0	A1
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl. (but.)		16,19	17	21,9	21,9	0	A1
Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.po100 szt)	64,8		68,04	79,33	79,33	0	A1	
Pegasparagasum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. à 5 ml	1033.0, Pegasparagasum	5238	5499,9	-	5499,9	-	C
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. à 10 ml	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	-	2567,26	-	C
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. à 50 ml		6112,52	6418,15	-	6418,15	-	C
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 tabl.	1100.0, Tioguaninum	706,32	741,64	-	741,64	-	C

Subst. czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Część wykazu
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol. s. subs. (+ rozp.)	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	-	226,8	-	C
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. s. subs. (+ rozp.)	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	-	272,16	-	C
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. à 1 ml		26,19	27,5	-	27,5	-	C
		1 fiol. à 5 ml		125,71	132	-	132	-	C

Źródło: obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=33091>)

**Tabela 24. Substancje czynne wchodzące w skład leków stosowanych w ALL, sprowadzanych w ramach importu docelowego**

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Daunorubicinum) - 100 mg	5,6615	51	288,74
Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg	64,0519		3266,65

Źródło: załącznik nr 2 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 sierpnia 2013 r. (<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5617&szukana=41%2F2013%2FDGL%2B>), wartość punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ (<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>)