



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 27/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.  
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
bortezomibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0  
realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia  
chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bortezomibu w rozpoznaniu ostra białaczka limfoblastyczna (kod ICD-10 C91.0) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

*Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego bortezomib, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.*

**Uzasadnienie**

*Leczenie ostrych białaczek limfatycznych opiera się na wieloetapowym programie polichemioterapii. Bortezomib poszerza możliwości leczenia ostrych białaczek limfoblastycznych, zwłaszcza u pacjentów po wielokrotnej wznowie choroby.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktu leczniczego bortezomib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

**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.

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 wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Leczenie jest indywidualizowane z uwzględnieniem wcześniejszej odpowiedzi.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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.

### **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<sup>-3</sup>. 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<sup>-3</sup> w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej 10<sup>-4</sup> 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, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących bortezomibu we wskazaniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Odnaleziono jedno badanie II fazy (Messinger 2012) i jeden abstrakt konferencyjny (Gaballa 2013) dotyczące bortezomibu.

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 indukcję remisji.

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 Messinger 2012 u wszystkich pacjentów występowały hematologiczne zdarzenia niepożądane, a u większości wystąpiły metaboliczne zdarzenia niepożądane (u 18 na 22 pacjentów).

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Bortezomib we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej jest obecnie finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w latach 2012-2013 (I półrocze) nie wydano żadnej zgody na leczenie bortezomibem.

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

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 bortezomibu w ALL.

## **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Bortezomib i lenalidomid we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-51/2013, 23 stycznia 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.