



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Dokсорubicyna liposomalna pegylowana, winorelbina,
tiotepa, topotekan**
we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (C92.0)
**- Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii
niestandardowej**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-22/2014

Warszawa, 30 lipca 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje czynne doksorubicyna liposomalna pegylowana, winorelbina, tiotepa, topotekan.

Zakres wyłączenia jawności: dane przekazane przez NFZ dotyczące średnich ważonych cen za mg produktów stosowanych w chemioterapii niestandardowej dla leków przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje czynne doksorubicyna liposomalna pegylowana, winorelbina, tiotepa, topotekan.

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.

Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności: przedsiębiorcy posiadający aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje czynne doksorubicyna liposomalna pegylowana, winorelbina, tiotepa, topotekan.

Zastosowane skróty:

AA – cytarabina + antracyklina

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

ARDS (ang. *adult/acute respiratory distress syndrome*) – zespół ostrej niewydolności oddechowej

ASBMT (ang. *American Society for Blood and Marrow Transplantation*)

ASH (ang. *Alberta Health Services*)

bd – brak danych

BMT (ang. *bone marrow transplantation*) – przeszczep szpiku kostnego

BSC (ang. *best supportive care*) – najlepsze leczenie wspomagające

CCNS (ang. *Cancer Care Nova Scotia*)

CCO (ang. *Cancer Care Ontario*); **BSH** (ang. *British Society for Haematology*)

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CIR (ang. *cumulative incidence of relapse*) – skumulowana częstość nawrotu choroby

CR (ang. *complete response*) – odpowiedź całkowita

CR (ang. *complete response*) – odpowiedź całkowita

CR1 – pierwsza odpowiedź całkowita

CRem (ang. *complete remission*) – remisja całkowita

DDD (ang. *defined daily dose*) – zdefiniowana dawka dobową leku

DFS (ang. *disease free survival*) – przeżycie wolne od objawów choroby

ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) – skala sprawności wg ECOG

EFS (ang. *event free survival*) – przeżycie wolne od zdarzeń

ELN (ang. *European LeukemiaNet*)

EMA (ang. *European Medicines Agency*) – Europejska Agencja Leków

ESMO (ang. *European Society for Medical Oncology*)

FDA (ang. *Food and Drug Administration*) – Agencja Żywności i Leków

FTA – schemat chemioterapii fludarabina + cytarabina + topotekan

G-CSF (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*) – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

GMCCN (ang. *Greater Manchester and Cheshire Cancer Network*)

HiDAC (ang. *high dose intermittent Ara-C*) – wysokie dawki arabinozydu cytozyny/cytarabiny

HSCT/SCT (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*) – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

IS – istotność statystyczna

MDS (ang. *myelodysplastic syndrome*) – zespoły mielodysplastyczne

MRD – zgodny dawca rodzinny

MUD – zgodny dawca niespokrewniony

NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*)

NR (ang. *not reached*) – nie osiągnięto

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

p.c. – powierzchnia ciała

PUO – Polska Unia Onkologii

RIC (ang. *reduced-intensity conditioning*) – zredukowane kondycjonowanie

TA – cytarabina + topotekan

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

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

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

1.	Podstawowe informacje o zleceniu	5
2.	Problem decyzyjny	7
2.1.	Problem zdrowotny	7
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	10
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej.....	11
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	11
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.....	22
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	22
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane.....	22
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena.....	23
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	23
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	23
2.3.2.	Komparatory	26
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	28
3.	Opinie ekspertów	29
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	30
4.1.	Rekomendacje kliniczne	30
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	43
4.3.	Podsumowanie rekomendacji	43
5.	Finansowanie ze środków publicznych	45
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce	45
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	49
5.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	50
	Brak danych.....	50
6.	Wskazanie dowodów naukowych	51
6.1.	Analiza kliniczna	51
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	51
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	58
6.1.2.1.	Opracowania wtórne	58
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych	59
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo	63
6.1.2.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	67
6.2.	Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych	67
6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia	70
7.	Podsumowanie	71
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	71
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	71
8.	Piśmiennictwo	77
9.	Załączniki	78
9.1.	Badania niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (przeglądane w pełnym tekście, jeżeli było to możliwe)	78
9.2.	Strategia wyszukiwania publikacji	79

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 08-07-2014
znak: MZ-PLA-460-191999-120/DJ/2014

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Doksorubicyna liposomalna pegylowana, winorelbina, tiotepa, topotekan w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0

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

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

programów zdrowotnych

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

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:

- Doksorubicyna liposomalna pegylowana
- Winorelbina
- Tiotepa
- Topotekan

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

Kategoria C systemu ICD-10, określa nowotwory złośliwe¹

ICD-10: C92.0 – ostra białaczka szpikowa

¹ http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70 (data dostępu: 11.07.2014 r.)

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne dla wnioskowanych technologii²:

Dokсорubicyna liposomalna pegylowana:

- **Caelyx:** Janssen Cilag International N.V.

Winorelbina:

- **Navelbine:** Pierre Fabre Medicament
- **Navirel:** medac Gesellschaft für klinische Specialpräparate mbH
- **Neocitec:** Sandoz GmbH
- **Vinorayne:** Hospira UK Limited
- **Vinorelbine Polpharma:** Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
- **Vinorelbine Strides:** Strides Arcolab International Limited

Tiotepa:

- **Tepadina:** Adienne S.r.l.

Topotekan:

- **Topotecan Accord:** Accord Healthcare Ltd.³ oraz Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.⁴
- **Topotecan Cipla:** CIPLA (UK) Ltd
- **Topotecan Kabi:** Fresenius Kabi Oncology Plc.
- **Topotecan Logenex:** Logenex Pharm GmbH
- **Topotecan medac:** medac Gesellschaft für klinische Specialpräparate mbH
- **Topotecan Mylan:** Mylan S.A.S.
- **Topotecan Strides:** Strides Arcolab International Limited
- **Topotecan-Ebewe:** Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
- **Topotecanum Accord:** Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
- **Hycantin:** SmithKline Beecham Ltd.
- **Potactasol:** Actavis Group PTC ehf.
- **Topotecan Actavis:** Actavis Group PTC ehf
- **Topotecan Eagle:** Eagle Laboratories Ltd.
- **Topotecan Hospira:** Hospira UK Ltd.
- **Topotecan Teva:** Teva Pharma B.V.

² Na podstawie Załącznika nr 1 i 2 do Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych 2014 opublikowanego na stronie internetowej URPL (data dostępu: 11.07.2014 r.: <http://www.urpl.gov.pl/urzedowy-wykaz-produktow-leczniczych-2014>)

³ proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji

⁴ koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

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:

- dokсорubicyna liposomalna pegyłowana w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0;
- winorelbina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0;
- tiotepa w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0;
- topotekan w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0.

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:

Zgodnie z pismem zleającym z dnia 7 lipca 2014 roku, znak: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/2014, wskazanym terminem wydania rekomendacji Prezesa ATOM jest dzień 15 sierpnia 2014 r.

Źródło: korespondencja MZ

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C.92 – ostra białaczka szpikowa

Nie obejmuje: zaostrzenie przewlekłej białaczki szpikowej (C92.1)

Źródło: http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=97 (data dostępu: 09.07.2014 r.)

Definicja

Ostra białaczka szpikowa (AML, ang. *acute myeloid leukemia*) jest chorobą, w której dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii.

Źródło: PUO 2013

Klasyfikacja

Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych wg WHO 2008:

1. Ostre białaczki z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi (wysobnione z całej grupy FAB)
 - 1.1. AML z t(8:21) (q22;q22); (RUNX1:RUNX1T1)
 - 1.2. AML z inv(16) (p13:1q22) lub t(16:16)(p13.1;q22); (CBFB-MYH11)
 - 1.3. ostra białaczka promielocytowa z t(15:17)(q22;q12); (PML-RARalfa)
 - 1.4. AML ze zmianami 11 q23 (MLL); t(9:11)(p22;q23); (MLLT3-MLL)
 - 1.5. AML z t(6:9)(q23;q34); (DEK-NUP214)
 - 1.6. AML z inv(3)(q21;q26.2)/t(3:3)(q21q26.2); (RPN1-EVI1)
 - 1.7. AML megakarioblastyczna z t(1:22)(p13;q13); (RBM15-1MKL1)
 - 1.8. AML z mutacją NMP1 (włączone prowizorycznie w 2008 r.)
 - 1.9. AML z mutacją CEBPA (włączone prowizorycznie w 2008 r.)
2. AML związane z MDS
3. AML związane z wcześniejszą chemio-/radioterapią
4. AML bez specyfikacji innej niż morfologiczna (AML-NOS)
 - 4.1. AML mało zróżnicowana (dawniej FAB M0)
 - 4.2. AML bez cech dojrzewania (dawniej FAB M1)

- 4.3. AML z dojrzewaniem (dawniej FAB M2)
- 4.4. Ostra białaczka mielomonocytoza (dawniej FAB M4)
- 4.5. Ostra białaczka monoblastyczna i monocytoza (dawniej FAB M5)
- 4.6. Ostra białaczka erytroblastyczna (dawniej FAB M6)
- 4.7. Ostra białaczka megakariocytoza (dawniej FAB M7)
- 4.8. Ostra białaczka bazofilowa
- 4.9. Ostra panmieloza z mielofibrozą
5. Mięsak mieloidalny (*myeloid sarcoma*)
6. Prolifracje mieloidalne związane z zespołem Downa
7. Ostre białaczki wykazujące mieszane cechy liniowe (niezróżnicowane, AML z t(9:22), fenotyp mieszany B + mieloidalny, T + mieloidalny)

Źródło: Szczeklik 2013

Epidemiologia

AML u dzieci stanowi tylko 15% ostrych białaczek, natomiast u dorosłych ~ 80%. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~ 65 lat. Mężczyźni chorują nieco częściej niż u kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok). Zapadalność na AML u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem. W grupie wiekowej 30-35 wynosi ~ 1/100 000, po 60 r.ż. osiąga wielkość > 10/100 000, natomiast po 80 r.ż. wzrasta do 25/100 000/rok.

Źródła: Szczeklik 2013 i PUO 2013

Etiologia i patogenez

Etiologia AML jest nieznaną. Środowiskowe czynniki ryzyka rozwoju AML obejmują:

1. narażenie na promieniowanie jonizujące,
2. narażenie zawodowe na benzen,
3. wcześniejsza chemioterapia (leki alkilujące, inhibitory topoizomerazy) oraz inne leki (chlorambucyl, fenulbutazon),
4. palenie tytoniu.

Inne czynniki ryzyka:

1. narażenie na inne czynniki środowiskowe – rozpuszczalniki organiczne, radon, produkty przerobu ropy naftowej, herbicydy, pestycydy, palenie tytoniu,

choroby wrodzone – zespół Fanconiego, zespół Downa, zespół Shwachmana i Diamonda, Zespół Blooma, Zespół monosomii chromosomu 7, Zespół Klinefeltera (XXY), Zespół Turnera (X0), nerwiakowłókniakowatość, wrodzone zespoły dysmorficzne.

2. inne klonalne choroby układu krwiotwórczego.

Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych. W podstaw transformacji prowadzącej do powstania samoodtwarzającego się klonu komórek białaczkowych leży kilka współdziałających ze sobą mechanizmów etiopatogenetycznych:

- zmiany (mutacje, fuzje, amplifikacje, rearanżacje) w genach kodujących wytwarzanie receptorów, przekaźników sygnałów, czynników regulujących proliferację, różnicowanie, apoptozy i samoodtwarzanie się komórek, jak również aberrację czynników kontrolujących cykl komórkowy i kontakty ze środowiskiem,
- osłabienie osobnicze komórkowych mechanizmów kontroli proliferacji i układów kontroli immunologicznej (rola czynników wewnętrznych nie jest dokładnie poznana),
- udział zewnętrznych czynników wywołujących (kofaktorów): promieniowanie jonizujące, związki chemiczne, zakażenia, szczególnie wirusowe).

Źródło: Szczeklik 2013, PUO 2013

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny AML obejmuje następujące objawy: ogólne, związane z niedokrwistością, związane z upośledzeniem odporności (zakażenia), a także objawy skazy krwotocznej (plamica, wynacznienie, krwawienia, zaburzenia krzepnięcia i zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego), leukostazy (zaburzenia

mikrokrążenia, głównie naczyń mózgowych i płucnych), nacieczenia narządów przez komórki białaczkowe, bóle kości i stawów, ból brzucha i objawy otrzewnowe.

Źródło: Szczeklik 2013

Diagnostyka

Wykaz badań diagnostycznych u chorego z ostrą białaczką obejmuje m.in.:

- podstawowe badania ogólne: wywiad i badanie przedmiotowe, ocena stanu klinicznego wg WHO lub skali Karnofsky'ego, badanie biochemiczne krwi, badanie moczu, badanie homeostazy, choroby współistniejące i ocena wskaźnika stanu biologicznego;
- badania niezbędne do ustalenia rozpoznania: badanie morfologiczne krwi z oceną cytologiczną rozmazu, biopsja aspiracyjna szpiku (różne badania), badanie immunofenotypu, ocena kariogramu oraz opcjonalnie badania molekularne, trepanobiopsja i ocena histopatologiczna.

W poniżej przedstawiono wykaz badań niezbędnych do diagnostyki ostrej białaczki szpikowej według ustaleń *European LeukemiaNet*:

- morfologia i rozmaz krwi obwodowej (200 komórek),
- mielogram z oceną odsetka dysplazji w poszczególnych liniach (ocena 500 komórek jądrzastych),
- trepanobiopsja (zalecana wg rekomendacji WHO z 2008 r.),
- immunofenotyp: (optymalny panel badań):
 - markery prekursorowe: CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR,
 - markery granulocytarne: CD13, C15, CD16, CD33, CD65, cMPO,
 - markery monocytowe: CD11c, CD14, CD64, CD4, CD11b, CD36, NG2 homolog, lizozym,
 - markery megakariocytowe: CD41(gpIIb/IIIa), CD61(gpIIIa), CD42(gp1b),
 - markery erytroidalne CD235a (GfA),
- cytogenetyka klasyczna + FISH,
- badania molekularne:
 - RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11, PML-RARA, MLLT3-MLL, DEK-NUP214,
 - mutacje FLT3-ITD, NPM1, CEBPA.

Źródło: Szczeklik 2013, PUO 2013

Leczenie AML obejmuje:

1) indukcję remisji całkowitej (usunięcie masy guza); dodatkowo powtórzoną w przypadku uzyskania jedynie częściowej remisji; stosuje się polichemioterapię opartą na kojarzeniu leków działających na różne fazy cyklu komórkowego – schematy:

- DA: arabinozyd cytozyny (cytarabina, Ara-C) 200 mg/m² wlew ciągły 1.-7. dzień oraz daunorubicyna (DNR) 45-60 mg/m² (lub idarubicyna, mitoksantron);
- DAC: DA + kladrybina 5mg/m² i.v;

2) konsolidację remisji (usunięcie minimalnej choroby resztkowej); u chorych wysokiego ryzyka możliwa wczesna transplantacja komórek krwiotwórczych: kilka cykli polichemioterapii z użyciem dużych dawek Ara-C (także w kombinacji z mitoksantronem),

3) leczenie pokonsolidacyjne w celu utrwalenia stanu remisji i zapobiegania nawrotom choroby, dostosowane do stopnia ryzyka nawrotu, podtypu białaczki i stanu biologicznego pacjenta, w tym:

- allotransplantacja hematologicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) stosowana u pacjentów w CR1 z grupy dużego i pośredniego ryzyka w dobrym stanie biologicznym (młodszy wiek, brak chorób współistniejących); chorych w kolejnych remisjach niezależnie od grupy ryzyka, chorych w PR lub we wczesnej fazie wznowy białaczki; u osób starszych lub biologicznie słabszych stosuje się odmiany allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem; allo-HSCT jest niewskazana u chorych z rozwiniętą chorobą lub w stanie terminalnym;

- autotransplantację hematologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT) stosowana u chorych w CR1, z grup pośredniego i korzystnego ryzyka, u których nie jest możliwa allo-HSCT z powodu braku dawcy lub występowania przeciwwskazań biologicznych. U chorych z grupy wysokiego ryzyka wyniki są niezadowolające. Przeszczepienie pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 45-60%;
- leczenie podtrzymujące remisję u chorych z małym ryzykiem nawrotu, chorych w starszym wieku i w złym stanie ogólnym; stanowi opcję dla chorych z przeciwwskazaniami do HSCT; pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby u 10-15%;
- obserwacja + kontrola OUN; pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby u 10-15%;

4) leczenie postaci opornych: terapia II linii podana w zaleceniach, leczenie w ramach programów badawczych, leczenie paliatywne;

5) leczenie nawrotów choroby: leczenie reindukujące remisję I lub II linii (zależnie od czasu wznowy i jej charakteru), leczenie w ramach programów badawczych, leczenie paliatywne.

Szczeklik 2012 podaje, iż istnieją także nowe metody leczenia w fazie prób klinicznych, wśród których znajdują się inhibitory kinaz, m.in. midostaurin, lestaurytynib, sorafenib, imatynib, dazatynib – trwają badania w różnych postaciach i okresach AML, głównie z chromosomem Ph, z mutacją FLT3-ITD., a także z mutacją KIT. Jednakże Szczeklik 2013 zaznacza, iż najwięcej badań dla inhibitorów kinaz „przeprowadzono z lekiem hamującym zmutowane kinazy FLT3, które występują w 30% przypadków AML. Sorafenib i AC220 (chizartynib) stosowane w monoterapii powodują odpowiedź trwającą kilka tygodni; potem następuje wyselekcjonowanie klonów opornych i powstanie nowych mutacji. Obiecujące są próby skojarzenia tych leków z innymi. Inne leki z tej grupy, takie jak midostauryna, leustartynib, samaksanib, sunitynib, KW2449 i tandutynib, wydają się jak dotąd mniej skuteczne. W AML ze zmianami w CBF współistniejąca mutacja KIT pogarsza rokowanie z powodu nawrotu choroby. Badania znanych inhibitorów kinazy tyrozynowej wskazują na ich nieskuteczność w monoterapii. Poszukiwania idą w kierunku leczenia skojarzonego”.

Zgodnie z kryteriami EBMT (European Board of Transplant Medicine) brak wskazań do przeszczepienia hematologicznych komórek krwiotwórczych dotyczy głównie przypadków, gdy według aktualnych danych inne leczenie daje dobre wyniki lub choroba jest zbyt zaawansowana albo stan chorego zbyt ciężki (np. chorzy bez remisji, w podeszłym wieku, ze współistniejącymi chorobami).

Źródło: opis problemu oparto na treści raportów AOTM-OT-431-31/2013, Provan 2008, Szczeklik 2012, Szczeklik 2013.

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia – wg ekspertów

Ekspert	Opinia
Prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego : przedwczesny zgon

Źródło: stanowisko eksperta Prof. dr hab. Jerzego Kowalczyka

Rozpoznanie wg ICD10: C95.2 – ostra białaczka szpikowa

W przebiegu naturalnym choroby przebieg kliniczny jest ciężki. W razie niezastosowania właściwego leczenia ostre białaczki prowadzą w ciągu kilku tygodni do śmierci z powodu powikłań choroby, głównie infekcyjnych i krwotocznych (skaza krwotoczna małopłytkowa). U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące odpowiedź całkowitą uzyskuje się w 50–80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego ostrej białaczki szpikowej. Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna.

Źródło: Szczeklik 2013, PUO 2013

W 2011 r. w Polsce rozpoznano 1 125 nowych przypadków (556 u kobiet oraz 569 u mężczyzn) białaczki szpikowej (C92), co jest zbliżoną liczbą nowych zachorowań w odniesieniu do poprzednich dwóch lat (2010 r.: 1 060 przypadków, 2009 r.: 1 022 przypadki).

Standaryzowany współczynnik zachorowalności oscylował w tych latach granicy: 2,2-2,3 (u mężczyzn) oraz 1,5-1,7 (u kobiet). Natomiast standaryzowany współczynnik zgonów, spowodowanych białaczkami szpikowymi (C92) w latach: 2011-2009 w populacji męskiej wynosił średnio 2,3, zaś w populacji kobiet: 1,5.

Tabela 2. Dane z raportów Centrum Onkologii w Warszawie: Zachorowalność i śmiertelność u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C92 białaczka szpikowa (nie wyszczególniono kodu C92.0)

Współczynnik	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
standaryzowany współczynnik zachorowalności	1,5	2,3	1,6	2,2	1,7	2,2
standaryzowany współczynnik śmiertelności	1,5	2,4	1,5	2,2	1,6	2,4

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://epid.coi.waw.pl/kmi/> (data dostępu: 11.07.2014 r.)

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej – wg ekspertów

Ekspert	Opinia
Prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia <u>Uzasadnienie:</u> Zastosowanie przedstawionych leków jako leczenia III linii w opornej/nawrotowej ostrej białaczce szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.z. może dać szansę na chociaż krótkotrwałą remisję i możliwość przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Źródło: stanowisko eksperta Prof. dr hab. Jerzego Kowalczyka

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opracowanymi przez polskie i zagraniczne organizacje działające w ochronie zdrowia, podstawową terapią ostrej białaczki szpikowej wymienianą w rekomendacjach jest polichemioterapia z użyciem antracyklin (daunorubicyna, idarubicyna) w połączeniu z cytarabiną. Szczegółowy opis tychże wytycznych przedstawiono w rozdziale 4.1. *Rekomendacje kliniczne.*

Tabela 4. Charakterystyka komparatorów

Lek	CYTARABINA	IDARUBICYNĄ	DAUNORUBICYNĄ
Kod ATC	L01BC01	L01DB06	L01DB02
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące. Cytostatyki, antymetabolity, analogi pirymidyn.	Antybiotyki cytotoksyczne, antracykliny i substancje pochodne.	Antybiotyki cytotoksyczne, antracykliny i substancje pochodne.
Dawka DDD	Nie wyznaczono DDD ze względu na wysoce zindywidualizowane dawkowanie i szeroki zakres stosowanym dawek zależny od typu oraz ciężkości przebiegu choroby nowotworowej. Nie przeprowadzono oszacowania DDD również ze względu na szerokie stosowanie terapii skojarzonej.		
Substancja chemiczna	<i>cytarabina</i>	<i>idarubicyna</i>	<i>daunorubicyna</i>
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (Cytosar), roztwór do wstrzykiwań lub roztwór do infuzji (Alexan, Cytarabine Kabi).	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (Idarubicin Ebewe), roztwór do wstrzykiwań (Idarubicin Teva), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (Zavedos).	Proszek do sporządzania roztworu do iniekcji (Daunorubicin 20 mg Zentiva).
Zarejestrowane wskazania	<p>PRODUKT LECZNICZY CYTOSAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przede wszystkim indukcja i podtrzymania remisji ostrej białaczki szpikowej u dorosłych i u dzieci, - stwierdzona skuteczność w leczeniu innych białaczek, takich jak ostra białaczka limfoblastyczna i przewlekła białaczka szpikowa (faza blastyczna), - możliwe stosowanie w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, - stosowany doświadczalnie w leczeniu wielu chorób nowotworowych, rzadko skuteczny u pacjentów z guzami litymi, - uzyskiwano poprawę u dzieci z chłoniakiem nieziarniczym przy zastosowaniu w terapii skojarzonej, - w dużych dawkach lub wraz z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub w monoterapii skuteczny w leczeniu źle rokującej białaczki, białaczki opornej na leczenie i zaostrzeniach (nawrotach) ostrej białaczki. <p>PRODUKT LECZNICZY ALEXAN:</p> <p>Cytarabina może być stosowana zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ostrych białaczek szpikowych, - ostrych białaczek limfoblastycznych, - nacieków białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym, - złośliwych chłoniaków nieziarniczych (Non-Hodgkin's 	<p>PRODUKT LECZNICZY IDARUBICIN EBEBE, IDARUBICIN TEVA oraz ZAVEDOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie ostrej białaczki szpikowej u dorosłych w celu wywołania remisji u pacjentów nieleczonych bądź pacjentów z nawrotami lub opornością na leczenie, - nawroty ostrej białaczki limfoblastycznej jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych i dzieci. 	<ul style="list-style-type: none"> - Indukcja remisji ostrej białaczki szpikowej i ostrej białaczki limfocytowej, - leczenie ostrej białaczki szpikowej i ostrej białaczki limfoblastycznej w dzieci w terapii skojarzonej.

Lek	CYTARABINA	IDARUBICYNĄ	DAUNORUBICYNĄ
	<p><i>lymphoma</i>), Leczenie dużymi dawkami: - opornych na leczenie chłoniaków nieziarniczych (<i>Non - Hodgkin's lymphoma</i>), - opornych na leczenie ostrych białaczek szpikowych, - opornych na leczenie ostrych białaczek limfoblastycznych, - przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej. PRODUKT LECZNICZY CYTARABINE KABI Cytarabina jest stosowana u dorosłych w celu indukcji remisji ostrej białaczki szpikowej oraz u dorosłych i dzieci w celu indukcji remisji innych ostrych białaczek.</p>		
Dawkowanie w ostrej białaczce szpikowej	<p>INDUKCJA REMISJI</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Cytosar</u>, podanie dożylnie dawki standardowe: w ostrej białaczce nieлимfocytarnej (AML) dawka cytarabiny w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi wynosi zwykle 100 mg/m²/dobę w ciągłym wlewie dożylnym (dni od 1. do 7.) lub 100 mg/m² dożylnie co 12 godzin (dni od 1. do 7.). <u>Cytosar</u>, podanie dożylnie duże dawki: od 2g/m²/p.c. do 3 g/m²/p.c., podawanie we wlewie dożylnym trwającym od 1 do 3 godzin, stosowanym co 12 godzin przez 2-6 dni wraz z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub w monoterapii. <p><u>Cytosar</u>, stosowanie u dzieci i młodzieży: dawkowanie jest podobne do zalecanego u dorosłych, cytarabinę należy dawkować w ostrej białaczce limfatycznej lub chłoniaku nieziarniczym u dzieci zgodnie z aktualnymi wytycznymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Alexan</u>: leczenie indukcyjne cytarabina zazwyczaj trwa od 5 do 10 dni. <u>Cytarabine Kabi</u> <p>- w indukcji remisji w ciągłym leczeniu stosowano następujące schematy leczenia: i) szybkie wstrzyknięcie – zazwyczaj dawka początkowa podawana przez 10 dni wynosi 2 mg/kg m.c./dobę. W przypadku braku działania przeciwbiałaczkowego oraz</p>	<p>PRODUKT LECZNICZY IDARUBICIN EBEBE, IDARUBICIN TEVA oraz ZAVEDOS 12 mg/m² pc. na dobę dożylnie przez 3 dni w skojarzeniu z cytarabiną lub 8 mg/m² pc. na dobę dożylnie przez 5 dni w leczeniu skojarzonym lub monoterapii.</p>	<p><i>Dorośli</i>: - 40-60 mg/m² co drugi dzień w kursie do trzech iniekcji w celu indukcji remisji, - dawka rekomendowana w leczeniu ostrej białaczki szpikowej wynosi 45 mg/m², - maksymalna dawka kumulacyjna: 500-600 mg/m². <i>Dzieci</i>: - dawka daunorubicyny dla dzieci powyżej drugiego roku życia jest ustalana indywidualnie w odniesieniu do powierzchni ciała i w oparciu o aktualne wytyczne. Kurs może zostać powtórzony po 3-6 tygodniach. Maksymalna dawka kumulacyjna dla dzieci powyżej 2 roku życia wynosi 300 mg/m². Dla dzieci poniżej 2 roku życia (lub o powierzchni ciała poniżej 0,5 m²) maksymalna dawka kumulacyjna wynosi 10 mg/kg. <i>Starsi pacjenci</i>: Daunorubicyna powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów z niewłaściwą rezerwą szpikową związaną z wiekiem. Rekomenduje się redukcję dawki do 50%.</p>

Lek	CYTARABINA	IDARUBICYNĄ	DAUNORUBICYNĄ
	<p>widocznej toksyczności, dawkę należy zwiększyć do 4 mg/kg/dobę i utrzymywać, aż do uzyskania reakcji na leczenie, bądź pojawienia się oczywistej toksyczności,</p> <p>ii) dawka 0,5-1,0 mg/kg m.c./dobę może być podawana w infuzji trwającej do 24 godzin. Po 10 dniach dobową dawkę początkową może być zwiększona do 2 mg/kg m.c. z zastrzeżeniem toksyczności.</p> <p>- W indukcji remisji w leczeniu okresowym stosowano następujące schematy leczenia:</p> <p>i) dawkę 3-5 mg/kg m.c./dobę podaje się dożylnie przez 5 kolejnych dni. Po 2-9 dniowej przerwie, podaje się kolejny cykl leczenia. Jeśli po zastosowaniu właściwej próby klinicznej u pacjenta nie wystąpiły objawy toksyczności ani remisji, na ogół uzasadnione jest ostrożne podawanie większej dawki,</p> <p>ii) cytarabinę stosowano w postaci ciągłej infuzji, przez 5-7 dni, w dawce 100-200 mg/m²/dobę, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi np. antracyklinami. Można zastosować dodatkowe cykle chemioterapii w odstępach 2-4 tygodniowych.</p> <p>PODTRZYMANIE REMISJI</p> <p><u>Alexan</u> – dawką podtrzymującą remisję jest zwykle 70 do 200 mg cytarabiny/m² pc. na dobę w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym przez 5 dni, podawane co 4 tygodnie lub raz na tydzień.</p> <p><u>Cytarabine Kabi</u> może być podawany dożylnie (w postaci infuzji lub wstrzykiwań) jak i podskórnie. Wstrzyknięcie podskórne jest na ogół dobrze tolerowane i może być zalecane do stosowania w terapii podtrzymującej. Po osiągnięciu remisji w ciągłym leczeniu stosowano następujące schematy leczenia:</p> <p>i.) remisje wywołane przez cytarabinę, lub inne produkty lecznicze mogą być podtrzymane przez stosowanie cytarabiny we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w dawce 1 mg/kg m.c. raz lub dwa razy w tygodniu,</p> <p>ii.) cytarabina jest również podawana w dawkach 100-200 mg/m², w ciągłym wlewie przez 5 dni w odstępach miesięcznych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi.</p> <p>Cytarabina pod ścisłym nadzorem medycznym może być stosowana w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi w dawce od 2 do 3 g/m² podawanej w infuzji dożylniej trwającej od</p>		

Lek	CYTARABINA	IDARUBICYNĄ	DAUNORUBICYNĄ
	1 do 3 godzin, stosowanej co 12 godzin przez 2-6 dni (w sumie 12 dawek na cykl). Nie należy stosować dawki większej niż całkowita dawka lecznicza 36 g/m ² .		
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA/FDA we wnioskowanym wskazaniu	Produkt leczniczy <i>Cytosar</i> zarejestrowany w Polsce (procedura narodowa): data wydania I pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 1994 roku (ostatnia data przedłużenia: 16.02.2006 r.) Produkt leczniczy Cytarabine został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu przez FDA 17 czerwca 1969 roku.	Produkt leczniczy <i>Zavedos</i> zarejestrowany w Polsce (procedura narodowa): data wydania I pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lipca 1993 r. (ostatnia data przedłużenia: 27.05.2005 r.) Produkt leczniczy Idamycin został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu przez FDA 27 września 1990 roku.	Produkt leczniczy <i>Cerubidine</i> został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu przez FDA 19 grudnia 1979 roku.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce			
Informacje dotyczące mechanizmu działania	Cytarabina, analog nukleozydu pirymidynowego, jest produktem przeciwnowotworowym, który hamuje syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego. Cytarabina wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nad mechanizmem cytotoksyczności <i>in vivo</i> wskazują, że podstawowym działaniem cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksytydyny, chociaż pewną rolę w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinaz cytydylowych i wbudowywanie się cytarabiny w cząsteczki kwasów nukleinowych.	Idarubicyna jest antracykliną, która wbudowuje się w DNA, wchodzi w interakcję z enzymem topoizomerazą II i hamuje syntezę kwasu nukleinowego. Idarubicyna podana zarówno dożylnie, jak i doustnie wykazuje działanie przeciwnowotworowe w mysiej białaczce i chłoniakach. Badania <i>in vitro</i> na komórkach ludzkich i mysich opornych na antracykliny wykazały małą częstość oporności krzyżowej.	Antybiotyk antracyklinowy, hamuje syntezę RNA i DNA. Tworzy wolne rodniki tlenowe. W tkankach przekształca się głównie w daunorubicynol, wykazujący aktywność przeciwnowotworową. Antracykliny i antracenediony mogą wiązać się do DNA bezpośrednio wpływając na transkrypcję i replikację. Bardziej istotnym działaniem tych leków jest zdolność do tworzenia trzyczęściowych kompleksów z topoizomerazą II co powoduje religację przeciętych nici DNA i prowadzi do apoptozy.

Lek	CYTARABINA	IDARUBICYNĄ	DAUNORUBICYNĄ
Przeciwwskazania i ostrzeżenia	<ul style="list-style-type: none"> Cytosar: nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek składnik produktu Alexan: nie należy leczyć pacjentów, którzy już otrzymali lek wywołujący supresję szp ku kostnego, chyba, że lekarz klinicysta zdecyduje, że terapia ma istotne znaczenie dla pacjenta. Cytarabine Kabi: <ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na cytarabinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Cytarabine Kabi, niedokrwistość, leukopenia i trombocytopenia o niezłósłiwiej etiologii (np. aplazja szp ku kostnego) i jeśli lekarz nie stwierdzi, że taki sposób leczenia stanowi najbardziej optymistyczną alternatywę dla pacjenta, zwyrodnieniowe i toksyczne encefalopatie, zwłaszcza po zastosowaniu metotreksatu lub leczeniu z zastosowaniem promieniowania jonizującego. 	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na idarubicynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, inne antracykliny lub antybiotyki z grupy antracenodionów (<i>Idarubicin Ebewe, Idarubicin Teva i Zavedos</i>), ciężkie zaburzenia czynności wątroby. (<i>Idarubicin Ebewe, Idarubicin Teva i Zavedos</i>), ciężkie zaburzenia czynności nerek. (<i>Idarubicin Ebewe, Idarubicin Teva i Zavedos</i>), ciężka kardiomiopatia. (<i>Idarubicin Ebewe, Idarubicin Teva</i>), niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego (<i>Idarubicin Ebewe, Idarubicin Teva i Zavedos</i>), ciężka arytmia (<i>Idarubicin Ebewe, Idarubicin Teva i Zavedos</i>) długotrwała mielosupresja (<i>Idarubicin Ebewe</i>), wcześniejsze leczenie maksymalnymi skumulowanymi dawkami idarubicyny i (lub) innymi antracyklinami oraz antybiotykami z grupy antracenodionów (<i>Idarubicin Ebewe, Idarubicin Teva i Zavedos</i>), kamienie piersią. (<i>Idarubicin Ebewe, Idarubicin Teva</i>), stosowanie w skojarzeniu ze szczepionką przeciwko żółtej gorączce (<i>Idarubicin Ebewe, Idarubicin Teva</i>), utrzymujące się zahamowanie czynności szp ku (<i>Idarubicin Teva i Zavedos</i>), niekontrolowane zakażenia (<i>Idarubicin Teva</i>), ciężka niewydolność mięśnia sercowego (<i>Zavedos</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną, inne antracykliny lub substancje pomocnicze, niedawna ekspozycja lub trwająca osipa wietrzna lub półpasiec, istniejąca mielosupresja, ciężkie infekcje, ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek, niewydolność mięśnia sercowego, ciężka arytmia, kamienie piersią.

DDD (ang. *defined daily dose*) – zdefiniowana dawka dobową leku, EMA (ang. *European Medicines Agency*) – Europejska Agencja Leków; FDA (ang. *Food and Drug Administration*) – Agencja Żywności i Leków

Źródła:

- ChPL Alexan (http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/adm/charakterystyka/2013-08-19_alexan_50mg_ml_smpc.pdf oraz http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/adm/charakterystyka/2013-08-19_alexan_20mg_ml_smpc.pdf data dostępu: 23.07.2014 r., data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: brak danych)
- ChPL Cytarabine Kabi (http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-12-06_CytarabineKabiChPL_18.10.2012.pdf, data dostępu: 23.07.2014 r., data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: brak danych)
- ChPL Idarubicin Ebewe (http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/ib/charakterystyka/2012-12-19_2012-11-11_idarubicin-ebewe_smpc.pdf, data dostępu: 24.07.2014 r., data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 11.11.2012 r.)
- ChPL Zavedos (http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-10-23_pl_zavedos_5+10_lpd_csp_clean_final2.pdf, data dostępu 25.07.2014 r., sprawdzono pod względem merytorycznym dnia 24.11.2008 r.)
- Summary of Product Characteristics – Daunorubicin 20 mg Powder for Injection – Zentiva (<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26175>, data dostępu 25.07.2014 r., data ostatniej aktualizacji 18 listopada 2013 roku)
- WHO (http://www.whooc.no/atc_ddd_index/, data dostępu: 25.07.2014 r.)
- FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>, data dostępu: 25.07.2014 r.)
- Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlowska A: *Leki Współczesnej terapii*, wydanie XX, tom I, Warszawa 2010.
- Brunton L.J., Lazo J., Parker K.L.: *Farmakologia Goodmana & Gilmana, tom II*, Lublin 2007.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli przedstawiono nadesłane do Agencji dane epidemiologiczne przekazane przez eksperta praktyki klinicznej i konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej Prof. dr hab. Jerzego Kowalczyka.

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej

Ekspert	Chorobowość	Zapadalność
Prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk	Ok. 30-40 nowych przypadków rocznie u pacjentów poniżej 18 r.ż., z tego 15-20 pacjentów może mieć nawrót białaczki oporną/nawrotową, a wśród nich 10-15 białaczkę oporną kwalifikującą się do leczenia III linii.	j.w.

Źródło: stanowisko eksperta Prof. dr hab. Jerzego Kowalczyka

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

Tabela 6. Charakterystyka ocenianej substancji czynnej (produktu leczniczego): Pegylowana Doksorubicyna Lizosomalna (Caelyx)

Substancja czynna	Chlorowodorek doksorubicyny w pegylowanych liposomach
Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 DB01, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, Cytostatyki, Antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne, Antracykliny i związki pochodne, Doxorubicin; W klasyfikacji ATC powyższy kod odnosi się do wszystkich form doksorubicyny (pegylowana, niepegylowana, liposomalna)
Dawka DDD	bd
Postać farmaceutyczna	2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Dawkowanie na podstawie ChPL Caelyx	<p>Produkt Caelyx należy podawać tylko pod nadzorem specjalisty onkologa, mającego doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych.</p> <p>Produkt Caelyx wykazuje unikalne właściwości farmakokinetyczne. Nie wolno go stosować zamiennie z innymi postaciami farmaceutycznymi chlorowodoru doksorubicyny.</p> <p><u>Rak piersi lub rak jajnika:</u></p> <p>Produkt Caelyx podawany jest dożylnie w dawce 50 mg/m² pc. co 4 tygodnie do czasu progresji choroby, tak długo jak pacjent toleruje leczenie.</p> <p><u>Szpiczak mnogi:</u></p> <p>Produkt Caelyx podawany jest dożylnie w dawce 30 mg/m² w 4. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia bortezomibem w postaci 1.-godzinnego wlewu podanego niezwłocznie po wlewie bortezomibu. Schemat leczenia bortezomibem obejmuje podanie dawki 1,3 mg/m² w 1., 4., 8. oraz 11. dniu w 3-tygodniowych cyklach leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane dopóki utrzymuje się odpowiedź na leczenie, tak długo jak pacjent toleruje leczenie. Dzień leczenia skojarzonego (4. Dzień cyklu) może być odroczone do 48 godzin, jeżeli wystąpią powody medyczne. Jednak przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami bortezomibu nie może być mniejsza niż 72 godziny.</p> <p><u>Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS:</u></p> <p>Produkt Caelyx podawany jest dożylnie w dawce 20 mg/m² pc. co 2 do 3 tygodni. Należy unikać przerw krótszych niż 10 dni, gdyż nie można wykluczyć kumulacji leku i nasilenia toksyczności. W celu uzyskania odpowiedzi terapeutycznej zaleca się prowadzenie leczenia przez 2 do 3 miesięcy. Leczenie kontynuować w miarę potrzeb tak, aby utrzymać odpowiedź na terapeutyczną.</p> <p><u>Wszystkie grupy pacjentów:</u></p> <p>Jeśli u pacjenta występują wczesne objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji na wlew (patrz, podawanie należy natychmiast przerwać, zastosować odpowiednią premedykację (leki przeciwhistaminowe i(lub) krótko działające kortykosteroidy) i ponowić wlew z mniejszą szybkością.</p> <p><u>Sposób podania:</u></p> <p>Produkt Caelyx podawany jest w infuzji dożylnej.</p> <p>Nie wolno podawać produktu Caelyx w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub nierozcieńczonego roztworu. Zaleca się, aby zestaw do wlewu produktu Caelyx był połączony przez rozgałęzienie boczne cewnika z dożylnym wlewem 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy, w celu uzyskania dalszego rozcieńczenia i zminimalizowania ryzyka powstania zakrzepu i wynaczynienia. Wlew może być podawany do żyły obwodowej. Nie używać wbudowanych filtrów infuzyjnych. Produktu Caelyx nie wolno podawać drogą domięśniową lub podskórną.</p> <p>Dawki <90 mg: produkt Caelyx rozcieńczyć w 250 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wlewów. Dawki ≥90 mg: produkt Caelyx rozcieńczyć w 500 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wlewów.</p>

	W celu opanowania działań niepożądanych, takich jak rumień dłoni i podeszw stóp (ang. Palmarplantar erythrodysesthesia - PPE), zapalenie jamy ustnej lub toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy, dawka może być zmniejszona lub podana później. Szczegółowe informacje dotyczące zmian dawkowania produktu leczniczego Caelyx przedstawiono w ChPL.
Mechanizm działania	Substancją czynną produktu Caelyx jest chlorowodorek doksorubicyny, cytotoksyczny antybiotyk antracyklinowy otrzymywany z <i>Streptomyces peucetius var. caesius</i> . Dokładny mechanizm przeciwnowotworowego działania doksorubicyny nie jest znany. Ogólnie uważa się, że zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białka jest odpowiedzialne za większość efektów cytotoksycznych. Jest to prawdopodobnie wynik wstawienia antracykliny między sąsiednie pary zasad w podwójnej helisie DNA, co uniemożliwia jej rozwinięcie konieczne do replikacji.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Produktu Caelyx nie należy stosować w leczeniu pacjentów z mięśniakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS, u których może być skuteczne leczenie miejscowe lub ogólne alfa-interferonem.
Ostrzeżenia	Ze względu na różnice w profilach farmakokinetycznych i schematach dawkowania nie należy stosować produktu Caelyx zamiennie z innymi produktami zawierającymi chlorowodorek doksorubicyny. Zaleca się, aby wszyscy pacjenci otrzymujący produkt Caelyx byli rutynowo poddawani częstemu badaniu EKG. Ocena czynności lewej komory jest uznawana za obowiązkową przed każdym dodatkowym podaniem produktu Caelyx, które przekracza skumulowaną dawkę 450 mg antracyklin/m ² pc. w ciągu życia. Jeśli wynik badania wskazuje na możliwe uszkodzenie serca związane z leczeniem produktem Caelyx, należy dokonać dokładnej oceny korzyści wynikających z kontynuowania leczenia wobec ryzyka wystąpienia uszkodzenia mięśnia sercowego. U pacjentów z chorobami serca wymagającymi leczenia produkt Caelyx można stosować tylko wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko dla pacjenta. Wielu pacjentów leczonych produktem Caelyx ma zaburzoną podstawową czynność szpiku z powodu takich czynników jak: wcześniej istniejące zakażenie HIV, liczne, stosowane równocześnie lub wcześniej metody lecznicze, lub nowotwory z zajęciem szpiku kostnego. Ze względu na możliwość zaburzenia czynności szpiku, w czasie leczenia produktem Caelyx należy często oznaczać liczbę krwinek. Badanie powinno być wykonywane przynajmniej przed podaniem każdej dawki produktu Caelyx. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych uszkadzających DNA, u pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu z doksorubicyną obserwowano wtórne, ostre białaczki szpikowe i mielodysplazje. Z tego powodu każdy pacjent otrzymujący doksorubicynę musi pozostawać pod kontrolą hematologiczną. W kilka minut po rozpoczęciu wlewu produktu Caelyx mogą wystąpić poważne i czasami zagrażające życiu reakcje rzekomoalergiczne i rzekomoanafilaktyczne z objawami takimi jak: skurcz oskrzeli, uderzenia krwi do głowy, pokrzywka, ból w klatce piersiowej, gorączka, nadciśnienie, tachykardia, świąd, potliwość, skrócony oddech, obrzęk twarzy, dreszcze, ból pleców, ucisk w klatce piersiowej i gardle i(lub) nadciśnienie. Bardzo rzadko, w związku z reakcjami związanymi z wlewem, obserwowano także drgawki. Czasowe wstrzymanie wlewu zwykle powoduje ustanie tych objawów bez konieczności dalszego ich leczenia. U większości pacjentów, po ustąpieniu wszystkich objawów bez nawrotu, można wznowić podawanie produktu Caelyx. Reakcje związane z wlewem rzadko występują w kolejnych cyklach leczenia. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem, pierwszą dawkę należy podawać z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę.

Źródło: ChPL Pegylowana Doksorubicyna Lizosomalna (Caelyx)

Tabela 7. Charakterystyka ocenianej substancji czynnej (produktu leczniczego) Winorelbina (Vinorelbine Strides)

Substancja czynna	Winorelbina
Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 CA04, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, Cytostatyki, Alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, Winorelbina
Dawka DDD	bd
Postać farmaceutyczna	10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Dawkowanie na podstawie ChPL Vinorelbine Strides	Wyłącznie do podawania w infuzji dożylniej. Produkt leczniczy Vinorelbine Strides należy podawać pod kontrolą lekarza mającego znaczne doświadczenie w leczeniu cytostatykami. Podawanie dooponowe winorelbiny może grozić śmiercią. Produkt leczniczy Vinorelbine Strides może być podawany w powolnym bolusie (przez 6-10 minut) po rozcieńczeniu w 20-50 ml fizjologicznego roztworu chlorku sodu lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) lub w krótkiej infuzji (20-30 minut) po rozcieńczeniu w 125 ml fizjologicznego roztworu chlorku sodu lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Po zakończeniu podawania zawsze należy przepłukać żyłę, podając infuzję z co najmniej 250 ml roztworu izotonicznego. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca:</u> W monoterapii zwykle podaje się dawkę 25-30 mg/m ² pc., raz na tydzień. W polichemioterapii schemat leczenia jest określony protokołem. Można stosować zwykłą dawkę (25-30 mg/m ² pc.), ale częstość podawania należy zmniejszyć, np. dawka podawana 1. i 5. dnia co trzeci tydzień lub dawka podawana 1. i 8. dnia co trzeci tydzień, w zależności od schematu dawkowania.

	<p><u>Rak piersi z przerzutami:</u></p> <p>Zwykle podaje się dawkę 25-30 mg/m² pc., raz na tydzień.</p> <p>Maksymalna tolerowana dawka w jednym podaniu: 35,4 mg/m² pc.</p> <p><u>Dawkowanie we wskazaniu ICD-10:C92.0 (ostra białaczka szpikowa) na podstawie opinii eksperta klinicznego Prof. dr hab. J.Kowalczyka:</u></p> <p>Dawka 20 mg/m², w dniu 0, 7,14.</p>
Mechanizm działania	<p>Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się preferencyjnie z mikrotubulami mitotycznymi, wpływając na aksonalne m krotubule tylko w dużym stężeniu. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza niż pod wpływem winkrystyny. Winorelbina blokuje mitozę w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub następnej mitozie.</p>
Przeciwwskazania	<p>Stwierdzona nadwrażliwość na winorelbiny lub inne alkaloidy barwinka bądź którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Liczba granulocytów obojętnochłonnych < 1500/mm³ lub ciężkie, trwające lub ostatnio przebyte zakażenie (w ciągu 2 tygodni).</p> <p>Liczba płytek krwi < 100000/mm³</p> <p>Ciąża</p> <p>Karmienie piersią należy przerwać podczas leczenia winorelbina.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji.</p> <p>Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciw żółtej gorączce.</p>
Ostrzeżenia	<p>Leczenie powinno być prowadzone pod ścisłą kontrolą parametrów hematologicznych (określenie stężenia hemoglobiny, liczby leukocytów, granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy wykonać przed każdą nową infuzją), ponieważ zahamowanie czynności układu krwiotwórczego stanowi główne ryzyko podczas leczenia winorelbina.</p> <p>Głównym działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę jest neutropenia. Działanie to się nie kumuluje i najniższą wartość (nadir) osiąga pomiędzy 7. a 14. dniem leczenia, ustępuje szybko w ciągu 5-7 dni. Jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza niż 1500/mm³ i (lub) liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100000/mm³, należy odłożyć leczenie aż do powrotu prawidłowych wartości.</p> <p>Jeśli u pacjenta występują objawy obiektywne lub subiektywne przypominające zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie.</p> <p>Farmakokinetyka winorelbiny nie zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Ze względu na niewiele wydalanie przez nerki, nie ma podstaw farmakokinetycznych do zmniejszenia dawki winorelbiny u pacjentów z niewydolnością nerek.</p> <p>Nie należy stosować produktu leczniczego Vinorelbine Strides w leczeniu skojarzonym z radioterapią, jeśli pole napromieniania obejmuje wątrobę.</p> <p>Szczególnie przeciwwskazane jest podawanie podczas leczenia szczepionki przeciw żółtej gorączce, a także innych żywych, atenuowanych szczepionek.</p> <p>Leczenie skojarzone winorelbina i silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 jest niezalecane.</p> <p>Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Vinorelbine Strides z oczami; istnieje ryzyko ciężkiego podrażnienia, a nawet owrzodzenia rogówki, jeśli produkt zostanie rozpylony pod ciśnieniem. W takim przypadku należy natychmiast przepłukać oczy roztworem chlorku sodu (0,9%) do wstrzykiwań i skontaktować się z okulistą.</p> <p>Należy rozważyć podjęcie działań profilaktycznych, aby uniknąć ryzyka skurczu oskrzeli - zwłaszcza w leczeniu skojarzonym z mitomycyną C. Pacjentów ambulatoryjnych należy poinformować, że w razie duszności należy poinformować lekarza.</p>

Źródło: ChPL Winorelbina (Vinorelbine Strides)

Tabela 8. Charakterystyka ocenianej substancji czynnej (produktu leczniczego) Tiotepa (Tepadina)

Substancja czynna	Tiotepa
Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01 AC01, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, Cytostatyki, lminy etylenowe, Tiotepa
Dawka DDD	bd
Postać farmaceutyczna	Tepadina 15 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Po rekonstytucji w 1,5 ml wody do wstrzykiwań każdy mililitr roztworu zawiera 10 mg tiotepy (10 mg/ml).
Dawkowanie na podstawie ChPL Tepadina	<p>Podawanie produktu leczniczego Tepadina powinno być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu kondycjonującym przed przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.</p> <p>Produkt leczniczy Tepadina jest stosowany w różnych dawkach, w skojarzeniu z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi u pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego lub guzami litymi przed HPCT.</p>

	<p><u>Dawkowanie we wskazaniu ICD-10:C92.0 (ostra białaczka szpikowa) na podstawie opinii eksperta klinicznego Prof. dr hab. J.Kowalczyka:</u></p> <p>Dawka 15 mg/m², w dniu 2.</p>
Mechanizm działania	<p>Tiotepa jest wieloczynnym środkiem cytotoksycznym związanym pod względem chemicznym i farmakologicznym z iperytem azotowym. Uważa się, że działanie radiomimetyczne tiotepy występuje poprzez uwolnienie rodników imin etylenowych, w wyniku czego, podobnie jak w przypadku radioterapii, dochodzi do rozerwania wiązań DNA np. poprzez a kilację guaniny w pozycji N-7, rozerwanie wiązania pomiędzy podstawą purynową i cukrem i uwolnienie alkilowanej guaniny.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną.</p> <p>Ciąża i laktacja.</p> <p>Jednoczesne stosowanie ze szczepionką przeciwko żółtej febrze i szczepionkami zawierającymi żywe wirusy i bakterie.</p>
Ostrzeżenia	<p>Wskutek leczenia tiotepą w zalecanej dawce i zgodnie z zalecanym schematem dochodzi do głębokiej mielosupresji, która występuje u wszystkich pacjentów. Może rozwinąć się poważna granulocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość lub którekolwiek z tych objawów łącznie. Podczas leczenia i aż do momentu wyzdrowienia należy wykonywać częste badania morfologii krwi z oceną liczby krwinek białych i płytek krwi. W zależności od wskazań klinicznych należy stosować przetoczenia płytek i krwinek czerwonych oraz czynniki wzrostu, takie jak czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Podczas leczenia tiotepą i przez okres co najmniej 30 dni po przeszczepie zaleca się codzienne oznaczanie liczby krwinek białych i płytek krwi.</p> <p>W okresie neutropenii należy rozważyć profilaktyczne lub empiryczne stosowanie leków przeciwko zakażeniom (bakteryjnym, grzybiczym, wirusowym) w profilaktyce i leczeniu zakażeń.</p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania tiotepy u pacjentów z niewydolnością wątroby. Ponieważ tiotepa jest metabolizowana głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność podczas stosowania tiotepy u pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia czynności wątroby, zwłaszcza u osób z ciężką niewydolnością wątroby. Podczas leczenia takich pacjentów, po przeszczepie zaleca się regularne monitorowanie stężenia transaminaz, fosfatazy zasadowej i bilirubiny w surowicy w celu wczesnego wykrycia hepatotoksyczności.</p> <p>U pacjentów po przebytej radioterapii przewyższającej trzy cykle chemioterapii lub równoważnej bądź u osób po przeszczepie komórek macierzystych może wystąpić zwiększone ryzyko choroby zarostowej żył wątrobowych.</p> <p>Należy zachować ostrożność u pacjentów z rozpoznanymi chorobami serca, a podczas stosowania tiotepy należy regularnie monitorować czynność serca.</p> <p>Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami nerek, a podczas leczenia za pomocą tiotepy okresowo monitorować czynność nerek.</p> <p>Tiotepa może wywierać toksyczny wpływ na płuca, który może się nakładać na działania innych leków cytotoksycznych (busulfan, fludarabina, cyklofosfamid).</p> <p>Wcześniejsze napromienianie mózgu lub czaszki i rdzenia kręgowego może przyczynić się do wystąpienia ciężkich reakcji toksycznych (np. encefalopatia).</p> <p>Należy poinformować pacjenta o zwiększonym ryzyku rozwoju nowotworów wtórnych wskutek stosowania tiotepy, która jest znanym czynnikiem rakotwórczym u ludzi.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z żywymi atenuowanymi szczepionkami (z wyjątkiem szczepionek przeciwko żółtej febrze), fenytoiną i fos fenytoiną.</p> <p>Tiotepa nie może być stosowana równocześnie z cyklofosfamidem, jeśli oba produkty lecznicze są obecne w tym samym schemacie leczenia kondycjonującego. Produkt Tepadina powinien być podany po zakończeniu wlewu cyklofosfamidem.</p> <p>Podczas jednoczesnego stosowania tiotepy i inhibitorów CYP2B6 lub CYP3A4 należy dokładnie monitorować kliniczny stan pacjenta.</p> <p>Podobnie jak większość środków alkilujących tiotepa może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni postarać się o kriokonserwację nasienia i nie powinni płodzić potomstwa w okresie leczenia i przez rok po zakończeniu leczenia.</p>

Źródło: ChPL Tiotepa (Tepadina)

Tabela 9. Charakterystyka ocenianej substancji czynnej (produktu leczniczego) Topotekan (Topotecan Teva)

Substancja czynna	Topotekan
Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L0 1XX17, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, Cytostatyki, Pozostałe leki przeciwnowotworowe, Inne, Topotekan
Dawka DDD	bd
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Jedna fiolka 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg topotekanu.
Dawkowanie na podstawie ChPL Tepadina	W przypadku stosowania terapii skojarzonej z cisplatyną, konieczne jest zapoznanie się z treścią pełnej informacji o cisplatynie. Przed rozpoczęciem pierwszego kursu leczenia topotekaniem liczba granulocytów obojętnochłonnych

	<p>musi wynosić $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi musi wynosić $\geq 100 \times 10^9/l$, a stężenie hemoglobiny musi wynosić $> 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).</p> <p><u>Rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca:</u></p> <p>Dawka początkowa</p> <p>Zalecaną dawką topotekanu jest $1,5 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała/dobę podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie, przez pięć kolejnych dni, co trzy tygodnie licząc od pierwszego dnia kursu. Jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane, może być kontynuowane do czasu progresji choroby.</p> <p>Kolejne dawki</p> <p>Nie należy ponownie podawać topotekanu do momentu, kiedy liczba granulocytów nie osiągnie wartości $\geq 1 \times 10^9/l$, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$, a stężenie hemoglobiny $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).</p> <p>Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo podawanie dodatkowych produktów leczniczych (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.</p> <p>Jeśli wybrano zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$) trwającą siedem dni lub dłużej, albo ciężką neutropenią z towarzyszącą gorączką lub infekcją, bądź u pacjentów, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o $0,25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ do dawki $1,25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ (lub jeśli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do $1,0 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$).</p> <p>Podobnie należy zmniejszyć dawki, jeżeli liczba płytek spada poniżej $25 \times 10^9/l$. W badaniach klinicznych podawanie topotekanu było przerywane w sytuacji, kiedy zmniejszono dawkę do $1,0 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i konieczne było dalsze zmniejszanie dawki z powodu działań niepożądanych.</p> <p><u>Rak szyjki macicy:</u></p> <p>Dawka początkowa</p> <p>Zalecaną dawką topotekanu jest $0,75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie w dniach 1., 2. i 3. Cisplatynę podaje się we wlewie dożylnym w dniu 1. w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$, po podaniu topotekanu. Powyższy schemat leczenia powtarza się co 21 dni przez sześć kursów, lub do wystąpienia postępu choroby.</p> <p>Kolejne dawki</p> <p>Nie należy ponownie podawać topotekanu do momentu, kiedy liczba granulocytów obojętnochłonnych nie osiągnie wartości $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$, a stężenie hemoglobiny $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).</p> <p>Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo dodatkowe podawanie innych produktów leczniczych (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.</p> <p>Jeśli wybrano zmniejszenie dawki u pacjentek z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych mniejsza niż $0,5 \times 10^9/l$), trwającą siedem dni lub dłużej, albo ciężką neutropenią z towarzyszącą gorączką lub infekcją, bądź u pacjentek, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o 20 % do $0,60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ podczas kolejnych kursów terapii (lub jeśli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do $0,45 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$).</p> <p>Podobnie należy zmniejszyć dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie poniżej $25 \times 10^9/l$.</p> <p><u>Dawkowanie we wskazaniu ICD-10:C92.0 (ostra białaczka szpikowa) na podstawie opinii eksperta klinicznego Prof. dr hab. J.Kowalczyka:</u></p> <p>Dawka 1 mg/m^2, przez 4 dni (0-4).</p>
Mechanizm działania	<p>Przeciwnowotworowe działanie topotekanu polega na hamowaniu topoisomerazy-I – enzymu uczestniczącego w repl kacji DNA poprzez zmniejszanie napięcia torsyjnego przed poruszającymi się widełkami repl kacyjnymi. Topotekan hamuje działanie topoisomerazy-I poprzez stabilizowanie kowalencyjnego kompleksu enzymu i rozdzielonych nici DNA, będącego etapem pośrednim w procesie katalitycznym. Następnym hamowania topoisomerazy-I przez topotekan jest wywoływanie pęknięć pojedynczych nici DNA związanego z białkiem w komórce.</p>
Przeciwwskazania	<p>Topotecan Teva jest przeciwwskazany u osób, które</p> <ul style="list-style-type: none"> • mają w wywiadzie ciężką nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • karmią piersią; • mają ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego kursu, manifestujące się liczbą granulocytów obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczbą płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/l$.
Ostrzeżenia	<p>Hematologiczne objawy toksyczne są zależne od wielkości dawki. Należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi włącznie z liczbą płytek krwi.</p> <p>Tak jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotecan może spowodować ciężką mielosupresję. U pacjentów leczonych topotecanem zgłaszano przypadki mielosupresji prowadzącej do posocznicy</p>

	<p>oraz przypadki zgonów z powodu posocznicy.</p> <p>Neutropenia wywołana zastosowaniem topotekanu może prowadzić do zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii (ang. neutropenic colitis). W trakcie badań klinicznych topotekanu zgłaszano zgony z powodu zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii. U pacjentów, u których stwierdzono gorączkę, neutropenię oraz charakterystyczny ból brzucha należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii.</p> <p>Podczas stosowania topotekanu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ang. <i>Interstitial lung disease</i> – ILD), niekiedy kończące się zgonem. Czynnikiem ryzyka są: wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc w przeszłości, włóknienie płuc, rak płuca, ekspozycja narządów klatki piersiowej na promieniowanie jonizujące, stosowanie substancji pneumotoksycznych i (lub) czynników wzrostu kolonii. Należy obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego wskazujących na rozwój śródmiąższowej choroby płuc (np. kaszel, gorączka, duszność i (lub) niedotlenienie) a w przypadku potwierdzenia rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie topotekaniem.</p> <p>Leczenie topotekaniem w monoterapii lub topotekaniem w skojarzeniu z cisplatyną jest często związane z wystąpieniem istotnej klinicznie małopłytkowości. Należy o tym pamiętać przepisując produkt Topotecan Teva, np. gdy rozważa się rozpoczęcie terapii u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia związanego z obecnością guza.</p> <p>Zgodnie z przewidywaniami pacjenci w złym stanie ogólnym (PS>1) słabiej reagują na leczenie i zwiększa się u nich częstość występowania powikłań takich jak gorączka, infekcje i posocznica. W trakcie leczenia bardzo ważna jest systematyczna ocena stanu ogólnego pacjenta w celu oceny, czy nie pogorszył się on do PS=3.</p> <p>Dane dotyczące stosowania topotekanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wywołanymi marskością (stężenie bilirubiny w surowicy \geq 10 mg/dl) są niewystarczające. Topotecan nie jest zalecany w tych grupach pacjentów.</p> <p>W małej grupie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy w zakresie 1,5 do 10 mg/dl) stosowano topotecan dożylnie w dawce 1,5 mg/m² pc., przez pięć dni co trzy tygodnie. Obserwowano zmniejszenie klirensu topotekanu. Jednak brak wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania dla tej grupy pacjentów.</p>
--	---

Źródło: ChPL Topotecan (Topotecan Teva)

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Pegylowana Doksorubicyna Liposomalna

- Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 21 czerwiec 1996;
- Data przedłużenia pozwolenia: 19 maj 2006;

Winorelbina

- Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 10 maj 2002;

Tiotepa

- Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 marca 2010;

Topotecan

- Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 lipca 2009;

Źródła: EMA, URPL

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Pegylowana Doksorubicyna Liposomalna (produkt leczniczy Caelyx):

- monoterapia raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego;
- leczenie zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem;
- w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują;

- w leczeniu mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS u pacjentów z małą liczbą CD4 (<200 limfocytów CD4/mm³) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych. Produkt Caelyx może być stosowany u pacjentów z AIDS-KS w chemioterapii pierwszego lub drugiego rzutu, gdy pomimo wcześniej stosowanej terapii skojarzonej złożonej z co najmniej dwóch spośród następujących leków: alkaloidów barwinka, bleomycyny i standardowej postaci farmaceutycznej doksorubicyny (lub innej antracykliny) obserwowano postęp choroby lub brak tolerancji.

Źródło: ChPL Caelyx

Winorelbina (produkt leczniczy Vinorelbine Strides):

- III lub IV stadium niedrobnokomórkowego raka płuca;
- w monoterapii u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (w stadium IV), jeśli stosowanie chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanu nie powiodło się lub jest niewskazane.

Źródło: ChPL Vinorelbine Strides

Tiotepa (produkt leczniczy Tepadina) w skojarzeniu z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi:

- leczenie kondycjonujące przed allogenicznym lub autologicznym przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego (ang. *Haematopoietic progenitor cell transplantation* – HPCT) w chorobach układu krwiotwórczego u pacjentów dorosłych i dzieci;
- leczenie guzów litych u pacjentów dorosłych i dzieci, kiedy właściwym leczeniem jest chemioterapia wysokodawkowa z następowym przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Źródło: ChPL Tepadina

Topotekan (produkt leczniczy Topotecan Teva) w monoterapii:

- leczenie pacjentek z rakiem jajnika z przerzutami, u których chemioterapia pierwszego lub kolejnego rzutu okazała się nieskuteczna;
- leczenie pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca, u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za nieodpowiednie.

Topotekan w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany do leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy, nawracającym po radioterapii oraz u pacjentek w stadium IVB zaawansowania choroby. U pacjentek, które wcześniej otrzymały cisplatynę, zastosowanie terapii skojarzonej jest uzasadnione w przypadku długotrwałego okresu bez leczenia.

Źródło: ChPL Topotecan Teva

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Oceniane wskazanie wg ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa)

Źródło: korespondencja MZ

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Zarejestrowane wskazania dla ocenianych substancji czynnych zostały opisane w punkcie 2.3.1.2 *Wskazania zarejestrowane*.

Źródło: ChPL Caelyx, ChPL Vinorelbine Strides, ChPL Tepadina, ChPL Topotecan Teva

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Pegylowana Doksorubicyna Liposomalna

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną: pegylowana doksorubicyna liposomalna były przedmiotem prac AOTM, ale w innym niż obecnie wskazaniu. Wydane stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wczesniejsze stanowiska i opinie - Pegylowana Doksorubicyna Liposomalna

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 160/2014 z dnia 26 maja 2014 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona), C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Doksorubicyna liposomalna pegylowana jest znacząco mniej kardiotoxyczna od samej doksorubicyny (...). Lekarze mają dlatego podstawę, aby u chorych z uszkodzonym mięśniem sercowym rozważać zastosowanie doksorubicyny liposomalnej. Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej we wskazaniu C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) i C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony) znajduje oparcie w dedykowanych badaniach klinicznych. Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania ICD-10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona)</p>
Rekomendacja nr 138/2014 z dnia 26 maja 2014 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) i C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Dostępne dane naukowe w postaci jednoramiennych badań i opisów przypadków nie uzasadniają stosowania tej terapii w rozpatrywanych wskazaniach. Nieliczne z odnalezionych rekomendacji klinicznych wymieniają stosowanie doksorubicyny w leczeniu chłoniaka Hodgkina, nie wskazując przy tym czy stosowana powinna być doksorubicyna konwencjonalna, liposomalna pegylowana czy liposomalna niepegylowana. W odniesieniu do terapii chłoniaków nieziarniczych rozlanych doksorubicyna rekomendowana jest w ramach złożonych schematów chemioterapii. Rekomendacje nie precyzują rodzaju stosowanej doksorubicyny, jedynie w jednym przypadku (ESMO 2012) pojawia się wzmianka o substytucji doksorubicyny etopozydem lub doksorubicyną liposomalną (bez wskazania czy dotyczy pegylowanej) u pacjentów po 80 r.ż, z dysfunkcją serca. Brak wiarygodnych dowodów naukowych uniemożliwia przeprowadzenie analizy ekonomicznej i wskazania inkrementalnego kosztu za dodatkowy LYG lub QALY.</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49, C49.5, C57.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za nie zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, jednakże tylko u pacjentów z przeciwwskazaniami do doksorubicyny w innej postaci.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał, że doksorubicyna liposomalna pegylowana jest, ale stosunkowo rzadko, rekomendowana we wnioskowanych wskazaniach (częstsze są odwołania do doksorubicyny konwencjonalnej). Spośród sześciu rekomendacji dotyczących mięsaków tkanek miękkich (MTM), czterech dotyczących trąbki Fallopa oraz pięciu dotyczących choroby Sezary'ego, tylko trzy uwzględniały stosowanie doksorubicyny liposomalnej w toku leczenia. Amerykańska organizacja NCCN (2007, 2013) zaleca stosowanie przedmiotowej technologii lekowej w leczeniu nowotworów tkanek miękkich (jako jedną z opcji leczenia nowotworów nieoperacyjnych i/lub z przerzutami) oraz w nowotworze trąbki Fallopa (jako druga linia leczenia w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatyną). Inne z amerykańskich towarzystw – USCLC, zaleca m.in. włączenie doksorubicyny liposomalnej do drugiej linii leczenia choroby Sezary'ego. Liposomalna i liposomalna pegylowana postać doksorubicyny wykazały korzystny profil toksyczności z lepszymi wynikami dotyczącymi kardiotoxyczności, mniejszą liczbą zdarzeń w postaci mielosupresji, alopecji, mdłości oraz wymiotów. Korzystniejsza wartość indeksu terapeutycznego liposomalnych postaci antracyklin, bez pogarszania wyników skuteczności klinicznej, świadczy o korzyści z ich zastosowania, czyniąc je odpowiednim wyborem terapeutycznym w przypadku terapii osób starszych, pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności oraz chorych uprzednio poddawanych terapii antracyklinami.</p>
Rekomendacja nr 37/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49, C49.5; C57.0.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.1, jednakże tylko u pacjentów z przeciwwskazaniami do doksorubicyny w innej postaci.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	<p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii z zastosowaniem doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49; C49.5; C57.0; C84.1.</p> <p>Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał, że doksorubicyna liposomalna pegylowana jest, ale stosunkowo rzadko, rekomendowana we wnioskowanych wskazaniach (częstsze są odwołania do doksorubicyny konwencjonalnej). Spośród sześciu rekomendacji dotyczących mięsaków tkanek miękkich (MTM), czterech dotyczących trąbki Fallopa oraz pięciu dotyczących choroby Sézary'ego, tylko trzy uwzględniały stosowanie doksorubicyny liposomalnej w toku leczenia. Amerykańska organizacja <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (2007, 2013) zaleca stosowanie przedmiotowej technologii lekowej w leczeniu nowotworów tkanek miękkich (jako jedną z opcji leczenia nowotworów nieoperacyjnych i/lub z przerzutami) oraz w nowotworze trąbki Fallopa (jako druga linia leczenia w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatiną). Inne z amerykańskich towarzystw – <i>United States Cutaneous Lymphoma Consortium</i>, zaleca m.in. włączenie doksorubicyny liposomalnej do drugiej linii leczenia choroby Sézary'ego.</p>

Winorelbina

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną: winorelbina były przedmiotem prac AOTM, ale w innym niż obecnie wskazaniu. Wydane stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wczesniejsze stanowiska i opinie - winorelbina

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie winorelbiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C45.0 oraz C83.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: „Rozpatrywana technologia może znajdować zastosowanie w drugiej lub kolejnych liniach leczenia we wskazaniu C83.9 jako składnik terapii wielolekowych, zwłaszcza w skojarzeniu z gemcytabiną.” Dodatkowo, istotnym jest „fakt finansowania winorelbiny ze środków publicznych w ponad 600 rozpoznaniach, zgodnie z załącznikiem C.63 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.31), zawierającym zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10), w tym także wskazania będące przedmiotem wniosku.”</p>
<p>Rekomendacja nr 14/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0 - międzyzłobniak płucnej i C83.9 - chłoniak nieziarniczy rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe niższej jakości w postaci badań klinicznych II fazy wskazują na użyteczność winorelbiny w monoterapii jak i terapii skojarzonej. W badaniach odnotowywano wysoki odsetek odpowiedzi ogólnej, u znaczącej odsetka chorych w poszczególnych badaniach stwierdzano także dłuższy czas przeżycia całkowitego, przy stosunkowo małej toksyczności, a także poprawę samopoczucia psychicznego pacjentów.[...] Rozpatrywana technologia może znajdować także zastosowanie w drugiej lub kolejnych liniach leczenia we wskazaniu C83.9 jako składnik terapii wielolekowych, zwłaszcza w skojarzeniu z gemcytabiną. Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną winorelbina, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p>

Tiotepa

Technologia lekowa Tiotepa nie była wcześniej przedmiotem prac AOTM.

Topotekan

Technologia lekowa Topotekan nie była wcześniej przedmiotem prac AOTM.

Źródło: BIP AOTM

2.3.2. Komparatory

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: IDC-10:C92.0 Ostra Białaczka Szpikowa w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu*	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię*		Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu*	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu*	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
C92.0 Ostra Białaczka Szpikowa						
Prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk	Obecnie w leczeniu I linii ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż. stosowany jest protokół AML-BFM Interim 2004, a od jesieni 2014 wdrażany będzie nowy protokół AML-BFM 2012. W przypadku nawrotu choroby stosujemy leczenie II linii - protokół Ida-Fia i po uzyskaniu remisji - transplantacja komórek krwiotwórczych. Przy opornej białaczce - decyzje podejmuje krajowy koordynator, w III linii najczęściej stosowana jest klofarabina i w przypadku uzyskania remisji - szybka transplantacja komórek krwiotwórczych.	pegylowana doksorubicyna liposomalna	doksorubicyna liposomalna	Opisane wcześniej obecnie stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu technologie medyczne.	Opisane wcześniej obecnie stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu technologie medyczne.	Opisane wcześniej obecnie stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu technologie medyczne.
winorelbina	brak możliwości zastąpienia					
tiotepa						
topotekan						

Źródło: stanowisko eksperta Prof. dr hab. Jerzego Kowalczyka;

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: ICD-10:C92.0 Ostra Białaczka Szpikowa na podstawie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej

Substancja czynna	Grupa terapeutyczna i	kod ATC	Wskazania do stosowania	Mechanizm działania
Arabinozyd cytozyny	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, Analogi pirymidyn	L01 BC01	<ul style="list-style-type: none"> Ostre białaczki szpikowe; Ostre białaczki limfo blastyczne; Nacieki białaczkowe w ośrodkowym układzie nerwowym; Złośliwe chłoniaki niezajrzynicze. 	Cytarabina należy do leków przeciwnowotworowych o specyficznym działaniu na komórki w fazie S podziału komórkowego. Cytarabina zostaje przekształcona wewnątrzkomórkowo w aktywny metabolit, cytarabino-5' trójfosforan (ara-CTP). Mechanizm działania cytarabiny nie został całkowicie poznany, ale wydaje się, że działanie ara-CTP polega głównie na zahamowaniu aktywności polimerazy DNA. Cytotoksyczny wpływ cytarabiny może mieć związek z jej wbudowywaniem się w strukturę DNA i RNA. Cytarabina wykazuje działanie cytotoksyczne wobec szeregu proliferujących komórek ssaków.
Daunorubicyna	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, Antracykliny i związki pochodne	L01 DB02	<ul style="list-style-type: none"> Indukcja remisji w ostrych białaczkach szpikowych i limfoblastycznych; Jako składowa schematu w leczeniu dzieci chorych na AML lub ALL. 	Daunorubicyna modyfikuje strukturę DNA poprzez: <ul style="list-style-type: none"> kompleksy interkalacyjne; wiązania kowalencyjne; wprowadzanie zmian w strukturach zasad azotowych.
Idarubicyna	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, Antracykliny i związki	L01 DB06	<ul style="list-style-type: none"> Ostra białaczka szpikowa u dorosłych; Nawroty ostrej białaczki limfo blastycznej - jako leczenie 2 	Idarubicyna jest antracykliną, która wbudowuje się w DNA, wchodzi w interakcję z enzymem topoizomerazą II i hamuje syntezę kwasu nukleinowego. Idarubicyna podana zarówno dożylnie, jak i doustnie wykazuje działanie przeciwnowotworowe w mysiej białaczce i chłoniakach. Badania in vitro na komórkach ludzkich i mysich opornych na antracykliny wykazały

	poходne		rzutu u dorosłych i dzieci.	małą częstość oporności krzyżowej.
Kladrybina	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, Analogi puryn	L 01 BB04	<ul style="list-style-type: none"> • Białaczka włośchatokomórkowa w każdym stadium choroby; • Przewlekła białaczka limfatyczna i Chłoniaki niezłaznicze o małym stadium złośliwości w przypadkach pierwotnie lub wtórnie opornych na leczenie innymi cytostatykami. 	<p>Kladrybina jest prolekiem wchłanianym szybko przez komórki po podaniu pozajelitowym, ulegającym fosforylacji wewnątrzkomórkowej do czynnego nukleotydu 5'-trifosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny (CdATP) przez kinazę deoksycytydynową (dCK). Nagromadzenie aktywnej CdATP jest obserwowane głównie w komórkach o dużej aktywności dCK i niewielkiej aktywności deoksynukleotydyazy, szczególnie w limfocytach i innych komórkach układu krwiotwórczego. Cytotoksyczność kladrybiny jest zależna od dawki. Tkanki niehematologiczne pozostają prawdopodobnie nienaruszone, co wyjaśnia niewielką częstość działań toksycznych pozaszpikowych kladrybiny.</p> <p>Kladrybina jest toksyczna dla komórek szybko dzielących się oraz dla komórek w stanie spoczynku. Mechanizm działania kladrybiny przypisuje się włączaniu CdATP do łańcuchów DNA: synteza nowego DNA w komórkach dzielących się ulega zablokowaniu, a mechanizm naprawy DNA jest hamowany, co skutkuje nagromadzeniem pęknięć łańcucha DNA i zmniejszeniem stężenia NAD (dinukleotydu nikotynamidoadeninowego) oraz ATP nawet w komórkach spoczynkowych. Ponadto, CdATP hamuje reduktazę rybonukleotydu, enzym odpowiedzialny za przekształcanie rybonukleotydów do deoksyrybonukleotydów. Śmierć komórki następuje w wyniku utraty energii i apoptozy.</p>

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Alexan, Summary of Product Characteristics (SmPC) Daunorubicin 20 mg Powder for I.V. Injection, ChPL Idarubicin-Ebewe, ChPL LITAK

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

- Arabinozyd cytozyny nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji.
- Daunorubicyna nie była do tej pory przedmiotem oceny Agencji.
- Kladrybina nie była do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

Poniżej przedstawiono opracowane stanowiska i rekomendacje dotyczące wcześniej ocenianej w AOTM technologii lekowej: idarubicyna.

Tabela 14. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Idarubicyna		
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 75/2011 z dnia 22 sierpnia 2011r.</p> <p>Rekomendacja nr 60/2011 Prezesa Agencji Oceny Medycznych z dnia 22 sierpnia 2011r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną idarubicinum (Zavedos)” pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu daunorubicyny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada wzięta pod uwagę, że podstawą leczenia w ostrej białaczce limfo blastycznej są antracykliny, z reguły wchodzące w skład protokołów chemioterapii skojarzonej. Obecnie są to daunorubicyna i epirubicyna, a w ramach ratunkowego protokołu FLAG-Ida – idarubicyna.</p> <p>W razie niedostępności innych antracyklin (daunorubicyny i epirubicyny) idarubicyna może być lekiem zamiennym w protokołach leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej.</p> <p>Ponadto lek jest stosunkowo rzadko stosowany, wobec czego usuwanie go z listy leków gwarantowanych będzie miało niewielkie skutki ekonomiczne. Lek jest podobnie skuteczny w opiniowanym wskazaniu jak inne antracykily, choć istnieją pewne zastrzeżenia co do jego bezpieczeństwa w porównaniu z daunorubicyną.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrej białaczki limfo blastycznej przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną idarubicinum (Zavedos)”. Warunkiem pozostawienia dotychczasowego sposobu finansowania jest obniżenie ceny leku do poziomu daunorubicyny .</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) iż zasadne jest pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki limfo blastycznej przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną idarubicinum (Zavedos)” pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu daunorubicyny.</p> <p>Antracykliny są podstawą leczenia w ostrej białaczce limfoblastycznej i z reguły wchodzą w skład protokołów chemioterapii skojarzonej. W leczeniu używane są aktualnie daunorubicyna i epirubicyna, a w ramach ratunkowego protokołu FLAG-Ida – idarubicyna.</p> <p>Idarubicyna jest stosunkowo rzadko stosowana w związku z czym usuwanie jej z wykazu świadczeń gwarantowanych będzie miało niewielkie skutki ekonomiczne. Ze względu na skuteczność idarubicyny podobną do skuteczności innych antracykin, finansowanie leku powinno mieć miejsce pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu daunorubicyny.</p>

Źródło: BIP AOTM

3. Opinie ekspertów

Tabela 15. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Pegzlowana Doksorubicyna Liposomalna		
	W leczeniu ostrej białaczki szp kowej u pacjentów poniżej 18 r.ż. jest przewidziane wykorzystanie lizosomalnej postaci doksorubicyny, nie ma natomiast dotychczas rekomendacji stosowania postaci pegylowanej.	Nie jest rekomendowana do leczenia ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż.	Nie musi być finansowana ze środków publicznych do leczenia ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż., gdyż rekomendowana jest postać lizosomalna doksorubicyny.
	Winorelbina		
	W III linii leczenia odpornej lub nawrotowej ostrej białaczki szp kowej u pacjentów poniżej 18 r.ż. jest rekomendować zastosowanie winorelbiny, z tego względu dla tej grupy pacjentów wskazane byłoby finansowanie leku ze środków publicznych.	Nie potrafię podać argumentów przeciwko finansowaniu leku ze środków publicznych w przypadku pacjentów poniżej 18 r.ż. z opomą/nawrotową ostrą białaczką szpikową.	Powinna być finansowana ze środków publicznych do leczenia III linii opomej/nawrotowej ostrej białaczki szp kowej u pacjentów poniżej 18 r.ż., zgodnie z aktualną wiedzą medyczną.
	Tiotepa		
W III linii leczenia odpornej lub nawrotowej ostrej białaczki szp kowej u pacjentów poniżej 18 r.ż. jest rekomendowane zastosowanie tiotepa, z tego względu dla tej grupy pacjentów wskazane byłoby finansowanie leku ze środków publicznych.	Nie potrafię podać argumentów przeciwko finansowaniu leku ze środków publicznych w przypadku pacjentów poniżej 18 r.ż. z opomą/nawrotową ostrą białaczką szpikową.	Powinna być finansowana ze środków publicznych do leczenia III linii opomej/nawrotowej ostrej białaczki szp kowej u pacjentów poniżej 18 r.ż., zgodnie z aktualną wiedzą medyczną.	
Topotekan			
W III linii leczenia odpornej lub nawrotowej ostrej białaczki szp kowej u pacjentów poniżej 18 r.ż. jest rekomendowane zastosowanie topotekanu, z tego względu dla tej grupy pacjentów wskazane byłoby finansowanie leku ze środków publicznych.	Nie potrafię podać argumentów przeciwko finansowaniu leku ze środków publicznych w przypadku pacjentów poniżej 18 r.ż. z opomą/nawrotową ostrą białaczką szpikową.	Powinien być finansowany ze środków publicznych do leczenia III linii opomej/nawrotowej ostrej białaczki szp kowej u pacjentów poniżej 18 r.ż., zgodnie z aktualną wiedzą medyczną.	

Źródło: stanowisko eksperta Prof. dr hab. Jerzego Kowalczyka;

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie w następujących bazach danych: *National Guideline Clearinghouse*, *Trip DataBase* (zastosowano filtr: *guidelines*), *New Zealand Guidelines Group* oraz *Guidelines International Network* (data wyszukiwania: 11.07.2014 r.).

Przeprowadzono także wyszukiwanie informacji zamieszczonych na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia (data wyszukiwania 11.07.2014 r.): *Centre fédéral d'expertise des soins de santé* (KCE), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), *Prescrire International*, *Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* (AWMF), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), Polska Unia Onkologii (PUO, Polska), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), *European Cancer Observatory* (ECO), *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 trakcie wyszukiwania zastosowano poniższe słowa kluczowe odpowiadające ocenianym substancjom czynnym (*doxorubicin*, *vinorelbine*, *topotecan*, *thiotepa*) oraz analizowanemu rozpoznaniu: ostra białaczka szpikowa (*acute myeloid leukemia*).

Odnaleziono 10 rekomendacji odnoszących się do terapii AML, opracowanych przez: *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2014), *Greater Manchester and Cheshire Cancer Network* (GMCCN 2011), *European Leukemia Net* (ELN 2010), *Polską Unię Onkologii* (PUO 2013), *European Society for Medical Oncology* (ESMO 2013), *Alberta Health Services* (AHS 2009), *American Society for Blood and Marrow Transplantation* (ASBMT 2008), *Cancer Care Ontario* (CCO 2008), *British Society for Haematology* (BSH 2006) oraz *Cancer Care Nova Scotia* (CCNS 2005).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania wytyczne praktyki klinicznej, określają preferowany sposób leczenia ostrej białaczki szpikowej (AML), które w zależności od prowadzonej fazy terapii obejmują:

- **leczenie indukcyjne:** preferowaną formą leczenia indukcyjnego AML, poza udziałem w badaniach klinicznych, jest polichemioterapia obejmująca podanie cytarabiny w dawkach standardowych lub wyższych w skojarzeniu z antracyklinami (daunorubicyna, idarubicyna lub mitoksantron) lub opcjonalnie z dodatkiem kladrybiny w schemacie cytarabina + daunorubicyna + kladrybina lub etopozyd w schemacie cytarabina + daunorubicyna + etopozyd. W schematach reindukcyjnych, gdy nie osiągnięto odpowiedzi całkowitej po jednym cyklu dopuszcza się możliwość zastosowania fludarabiny w skojarzeniu z cytarabiną, idarubicyną i GCSF.
- **leczenie konsolidacyjne:** w zależności od odsetka resztkowych komórek blastycznych po leczeniu indukcyjnym standardowymi dawkami cytarabiny, rekomenduje się prowadzenie leczenia konsolidacyjnego z zastosowaniem dużych dawek cytarabiny, bądź ponowienie terapii cytarabiną w dawkach standardowych w skojarzeniu z antracyklinami (daunorubicyna, idarubicyna, mitoksantron) lub ewentualnie z etopozydem. W przypadku, gdy pomimo zastosowania wysokich dawek cytarabiny w trakcie leczenia indukcyjnego stwierdza się znaczącą liczbę komórek blastycznych, rekomenduje się dalsze prowadzenie leczenia w ramach badania klinicznego, HSCT, BSC lub leczenie ratunkowe. Wśród pacjentów leczonych w fazie konsolidacyjnej standardowymi dawkami cytarabiny istnieje dodatkowo możliwość przeprowadzenia leczenia cytarabiną w podwyższonej dawce.
- **leczenie pokonsolidacyjne/poremisyjne:** w schematach poremisyjnych rekomenduje się, w zależności od ryzyka oszacowanego na podstawie oceny czynników cytogenetycznych i molekularnych, zastosowanie wysokich dawek cytarabiny, HSCT lub zaproponowanie pacjentom udziału w badaniach klinicznych.
- **schematy ratunkowe:** jako schematy ratunkowe rekomenduje się polichemioterapię z zastosowaniem następujących substancji czynnych w różnych schematach: kladrybina, cytarabina, GCSF, mitoksantron, cytarabina, idarubicyna, fludarabina, etopozyd, klofarabina, azacytydyna lub decytabina.

- **leczenie nawrotu:** można próbować leczyć tym samym schematu chemoterapii, które przyniosły pierwotną remisję, stosować duże dawki cytarabiny, leczenie eksperymentalne lub HSCT czy też BSC.

Modyfikacja leczenia wśród pacjentów powyżej 60. roku życia polega na wykluczeniu podawania cytarabiny w wysokich dawkach oraz zaproponowanie terapii o obniżonej intensywności: 5-azacytydina, decytabina.

Podsumowując, podstawową terapią indukującą remisję wymienianą przez rekomendacje jest polichemioterapia z użyciem antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna) w połączeniu z cytarabiną, opcjonalnie z dodatkiem kladrybiny. W fazie konsolidacji remisji stosuje się zazwyczaj cytarabinę w dużych dawkach również z mitoksantronem.

Spośród odnalezionych rekomendacji jedynie w publikacjach *NCCN 2014*, *ELN 2010* oraz *PUO 2013* zamieszczono krótką informację na temat topotekanu lub doksorubicyny liposomalnej pegylowanej (rozumianej jako „antracyklina inna niż daunorubicyna lub idarubicyna”). W rekomendacjach opracowanych przez NCCN w 2014 roku dopuszcza się topotekan jako alternatywną opcję terapeutyczną stosowaną zamiast antracyklin u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego. W przeciwieństwie do tychże zaleceń, ELN w swoich rekomendacjach z 2010 roku wymienia topotekan jako terapię nieskuteczną w fazie indukcji. W odniesieniu do doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rekomendacjach *PUO 2013* zamieszczono informację, że nie wykazano dotychczas, aby podawanie innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach jak w schematach rekomendowanych było skuteczniejsze od stosowania daunorubicyny lub idarubicyny.

Szczegółowy opis rekomendacji klinicznych, dotyczących leczenia ostrej białaczki szpikowej zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia ostrej białaczki szpikowej

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Treść rekomendacji	Substancja czynna
USA	NCCN 2014 ⁵ Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid Leukemia Version 2.2014 źródło finansowania: brak informacji	Pacjenci poniżej 60. roku życia	
		Indukcja	
		<ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym (preferowane); • cytarabina w dawce standardowej 100-200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni, idarubicyna 12 mg/m² lub daunorubicyna 90 mg/m² przez 3 dni (kategoria 1)⁶; • cytarabina w dawce standardowej 200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni, daunorubicyna 60 mg/m² przez 3 dni, kladrybina 5 mg/m² przez 5 dni (kategoria 1); • duże dawki cytarabiny (HiDAC)¹ 2 g/m² co 12 godzin przez 6 dni lub 3 g/m² co 12 godzin przez 4 dni, idarubicyna 12 mg/m² lub daunorubicyna 60 mg/m² przez 3 dni, 1 cykl (kategoria 2B). 	
		Konsolidacja po cytarabinie w dawkach standardowych	
	<p><i>Jeśli znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • HiDAC; • cytarabina w dawkach standardowych z idarubicyną/daunorubicyną; • terapia jak w przypadku niepowodzenia indukcji. 	<p><i>Jeśli znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • cytarabina w dawkach standardowych z idarubicyną/daunorubicyną⁹. 	<p><i>Jeśli wystąpiła hipoplazja:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak terapii.
	<p>W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR) → przejście do schematów poremisyjnych. W przypadku braku odpowiedzi całkowitej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie w ramach badań klinicznych; <ul style="list-style-type: none"> • przeszczep szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT) – dawca rodzinny lub alternatywny; • HiDAC (jeśli nie stosowany wcześniej) ± antracykliny (idarubicyna/daunorubicyna) w przypadku gdy badanie kliniczne nie jest dostępne w oczekiwaniu na dawkę; • najlepsze leczenie wspomagające (BSC); • przejście do schematów ratunkowych. 		

⁵ Jakość rekomendacji NCCN – jeżeli nie podano inaczej, wszystkie rekomendacje należą do kategorii 2A: oparte na dowodach niższej jakości przy jednoczesnym jednogłośnym konsensusie NCCN, iż jest to terapia właściwa. Kategoria 2B: rekomendacje oparte na dowodach niższej jakości przy jednoczesnym konsensusie NCCN, iż jest to terapia właściwa.

⁶ Istnieją dowody przemawiające za modyfikacją leczenia w przypadku pacjentów ze zdiagnozowanymi zaburzeniami czynności serca, która polega na włączeniu schematów opartych na substancjach czynnych innych niż antracykliny (takich jak fludarabina czy **topotekan**) w skojarzeniu z cytarabiną.

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Treść rekomendacji	Substancja czynna
		Konsolidacja po cytarabinie w wysokich dawkach (HiDAC)	
		<p><i>Jeśli znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie w ramach badań klinicznych; przeszczep szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT); najlepsze leczenie wspomagające (BSC); przejście do schematów ratunkowych. 	<p><i>Jeśli znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych lub hipoplazja:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> brak terapii. <p><i>W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> przejście do schematów poremisyjnych. <p><i>Jeśli nie udało się osiągnąć odpowiedzi całkowitej:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie w ramach badań klinicznych; przeszczepienie szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT); najlepsze leczenie wspomagające (BSC); przejście do schematów ratunkowych.
		Schematy poremisyjne	
		<p><i>Przy ryzyku korzystnym (zgodnie z definicją z rekomendacji):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie w ramach badań klinicznych; 3-4 cykle HiDAC 3 g/m² w 3-godzinym wlewie co 12 godzin w dniach 1, 3, 5 (kategoria 1); 1-2 konsolidacyjne cykle HiDAC, następnie autologiczny HSCT (kategoria 2B). 	<p><i>Przy ryzyku pośrednim:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie w ramach badań klinicznych; HSCT; 3-4 cykle HiDAC 1-3 g/m² w 3-godzinym wlewie co 12 godzin w dniach 1, 3, 5. <p><i>Przy ryzyku wysokim lub chorobach współwystępujących:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie w ramach badań klinicznych; HSCT.
		Schematy ratunkowe	
		<ul style="list-style-type: none"> kladrybina, cytarabina, GCSF ± mitoksantron lub idarubicyna; HiDAC (jeśli nie stosowano wcześniej) ± antracyklina; fludarabina, cytarabina, GCSF ± idarubicyna; etopozyd, cytarabina ± mitoksantron; klofarabina + cytarabina + GCSF. <p>U pacjentów nietolerujących powyższych schematów agresywnych → niskie dawki cytarabiny lub azacytydyna lub decytabina.</p>	
		Pacjenci powyżej 60. roku życia	
		Indukcja	

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Treść rekomendacji		Substancja czynna	
		<p><i>Pacjenci, u których nie zidentyfikowano niekorzystnych cytogenetycznych czynników prognostycznych, bez poprzedzającego zespołu mielodysplastycznego, AML związana z leczeniem (stan sprawności wg ECOG 0-2):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne; • cytarabina w dawce standardowej 100-200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni, idarubicyna 12 mg/m² lub daunorubicyna 45-90 mg/m² przez 3 dni lub mitoksantron 12 mg/m² przez 3 dni; • terapia o obniżonej intensywności: cytarabina s.c., 5-azacytydina, decytabina (może być odpowiedniejsza dla pacjentów starszych lub z chorobami towarzyszącymi). 	<p><i>AML związana z leczeniem, poprzedzający zespół mielodysplastyczny lub niesprzyjające czynniki cytogenetyczne, markery kolekularne (stan sprawności wg ECOG 0-2):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne; • terapia o obniżonej intensywności: 5-azacytydina, decytabina; • cytarabina w dawce standardowej 100-200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni, idarubicyna 12 mg/m² lub daunorubicyna 45-90 mg/m² przez 3 dni lub mitoksantron 12 mg/m² przez 3 dni (może być odpowiedniejsze w przypadku sprawnych pacjentów oczekujących na kolejny przeszczep szpiku). 	<p><i>stan sprawności wg ECOG powyżej 2 lub 0-3 ze znamionnymi chorobami towarzyszącymi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne; • terapia o obniżonej intensywności: 5-azacytydina, decytabina, cytarabina s.c. • najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) – hydroksymocznik, transfuzje. 	
Schematy poindukcyjne					
<p><i>Jeśli wystąpi hipoplazja → brak terapii → przejście do schematów poremisyjnych.</i></p> <p><i>Jeśli występują resztkowe komórki blastyczne:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie w ramach badań klinicznych; • cytarabina w dawkach standardowych, idarubicyna lub daunorubicyna lub mitoksantron; • HiDAC (1-2 g/m²) • nisko-intensywny HSCT, jeśli możliwy; • brak terapii; • BSC. <p>Po schematach indukcyjnych (i poindukcyjnych) → przejście do schematów poremisyjnych.</p>					
<p><i>Wystąpienie odpowiedzi całkowitej:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie w ramach badań klinicznych; • nisko-intensywny HSCT; • 1-2 cykle Ara-C 100-200 mg/m² przez 5-7 dni ± idarubicyna/daunorubicyna; • 1-2 cykle Ara-C 1-1,5 g/m² przez 4-6 dni (pacjenci z dobrym PS, ryzykiem korzystnym lub normalnym kariotypem z korzystnymi markerami molekularnymi); • nisko-intensywna chemioterapia – azacytydina, decytabina co 4-6 tygodni, aż do progresji. <p><i>Brak odpowiedzi całkowitej:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie w ramach badań klinicznych; • nisko-intensywny HSCT w ramach badań klinicznych; • BSC. 					
hrabstwa Greater	GMCCN 2011	Zaleca się leczenie w ramach badań klinicznych.		Cytowane	

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Treść rekomendacji	Substancja czynna
Manchester i Cheshire	źródło finansowania: brak informacji	<p>Indukcja</p> <ul style="list-style-type: none"> daunorubicyna 50 mg/m² w dniach 1, 3, 5, cytarabina 100 mg/m² co 12 godzin we wlewie dożylnym w dniach 1-10; daunorubicyna 50 mg/m² w dniach 1, 3, 5, cytarabina 100 mg/m² co 12 godzin we wlewie dożylnym w dniach 1-10, etopozyd 100 mg/m² w godzinnej infuzji w dniach 1-5. 	rekomendacje nie wymieniają doksorubicyny liposomalnej pegylowanej, winorelbiny, topotekanu ani tiotepy jako opcji terapeutycznej w leczeniu AML
		<p>Schematy poindukcyjne</p> <ul style="list-style-type: none"> amsakryna 100mg/m² w godzinnej infuzji w dniach 1-5, cytarabina 200mg/m² we wlewie dożylnym w dniach 1-5, etopozyd 100mg/m² w czterogodzinnej infuzji w dniach 1-5; mitoksantron 10mg/m² w godzinnej infuzji w dniach 1-5, cytarabina 1,0g/m² co 12 godzin w dwugodzinnej infuzji w dniach 1-3. <p>Nawrót</p> <table border="1"> <tr> <td> <p>Odpowiedź całkowita < 6 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> opieka paliatywna lub leczenie w ramach badań klinicznych. </td> <td> <p>Odpowiedź całkowita > 6 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> fludarabina 30mg/m² w dniach 2-6, cytarabina 2g/m² przez cztery godziny w dniach 2-6, idarubicyna 8 mg/m² w dniach 4-6, G-CSF podskórnie w dniach 1-7, następnie konsolidacja i HSCT; pacjenci z odpowiedzią całkowitą > 1 roku – można powtórzyć schematy indukujące. </td> </tr> </table>	
<p>Odpowiedź całkowita < 6 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> opieka paliatywna lub leczenie w ramach badań klinicznych. 	<p>Odpowiedź całkowita > 6 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> fludarabina 30mg/m² w dniach 2-6, cytarabina 2g/m² przez cztery godziny w dniach 2-6, idarubicyna 8 mg/m² w dniach 4-6, G-CSF podskórnie w dniach 1-7, następnie konsolidacja i HSCT; pacjenci z odpowiedzią całkowitą > 1 roku – można powtórzyć schematy indukujące. 		
Europa	ELN 2010 źródło finansowania: Unia Europejska, Szósty Program Ramowy	<p style="text-align: center;">Pacjenci w wieku 18-60</p> <p>Indukcja</p> <p>Antracykliny (daunorubicyna co najmniej 60 mg/m² lub idarubicyna 10-12 mg/m² lub mitoksantron 10-12 mg/m²) przez 3 dni, cytarabina 100-200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni. Próby dodania do terapii dodatkowych substancji cytotoksycznych (tioguanina, etopozyd, fludarabina, <u>topotekan</u>) czy też modulatorów oporności wielolekowej nie skutkowały zwiększeniem odsetka całkowitych odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Schematy poremisyjne</p> <ul style="list-style-type: none"> przy ryzyku korzystnym – powtarzane cykle cytarabiny 3 g/m² c 12 godzin w dniach 1, 3, 5 (HiDAC); przy ryzyku pośrednim – 3-4 cykle HiDAC, następnie rozważanie allogenicznego HSCT; przy ryzyku niekorzystnym – allogeniczny HSCT. <p>Choroba oporna</p> <ul style="list-style-type: none"> HiDAC z/bez antracykliny (jeśli nie używane wcześniej), następnie allogeniczny HSCT; pacjenci z przeciwwskazaniami do HSCT – leczenie w ramach badań klinicznych. <p>Nawrót</p> <p>HSCT poprzedzone jednym z poniższych schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 g/m² cytarabiny co 12 godzin w dniach 1, 3, 5, 7, daunorubicyna 50 mg/m² lub idarubicyna 10 mg/m² w dniach 2, 4, 6; 2-3 g/m² cytarabiny co 12 godzin przez 6 dni; mitoksantron 10 mg/m², etopozyd 100 mg/m² przez 5 dni. 	<p>Rekomendacje wymieniają topotekan jako nieskuteczną, alternatywną opcję leczenia AML w fazie indukcyjnej.</p> <p>Cytowane rekomendacje nie wymieniają doksorubicyny liposomalnej pegylowanej, winorelbiny, ani tiotepy jako opcji terapeutycznych w leczeniu AML.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Treść rekomendacji	Substancja czynna
		<p style="text-align: center;">Pacjenci powyżej 60. roku życia</p> <p>Indukcja</p> <p><i>Sprawność 0-2 wg ECOG i brak chorób współistniejących:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • daunorubicyna 45-60 mg/m² lub inna antracyklina w równoważnej dawce przez 3 dni, Ara-C 100-200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni; • redukcja dawki wg indywidualnych wskazań. <p>Schematy poremisyjne</p> <p><i>Pacjenci bez niekorzystnych czynników cytogenetycznych, z dobrą sprawnością i bez znaczących chorób współistniejących:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • standardowa indukcja (antracyklina i cytarabina), następnie konsolidacja w zmniejszonych dawkach. <p><i>Pacjenci powyżej 75. roku życia (prawdopodobnie także powyżej 65 roku życia), PS 2-3, z chorobami współistniejącymi i niesprawnością narządów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • niskie dawki cytarabiny 20 mg dwa razy dziennie s.c. przez 10 dni; • hydroksymocznik lub BSC. <p>U pacjentów powyżej 75. roku życia, z dobrym stanem sprawności, bez chorób współistniejących i w zależności od czynników cytogenetycznych oraz typu AML można rozważyć zastosowanie standardowej chemioterapii.</p> <p>Nawrót - można rozważyć podanie gemtuzumabu.</p>	
Polska	PUO 2013	Chorzy poniżej 60. roku życia	Cytowane

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Treść rekomendacji	Substancja czynna
	<p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</p>	<p>Chemioterapia indukująca</p> <p>Podstawą chemioterapii indukującej jest antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny stosowanym przez 7 dni. Najczęściej stosowane schematy:</p> <p><u>DA:</u> Daunorubicyna 60–90 mg/m²/d. dni 1.–3. Cytarabina 100–200 mg/m²/d. c.i. dni 1.–7.</p> <p><u>DAC:</u> Daunorubicyna 60 mg/m²/d. dni 1.–3. Cytarabina 200 mg/m²/d. w 20-godz. wlewie i.v. dni 1.–7. Kladrybina 5 mg/m²/d. w 2-godz. infuzji przed Cytarabina dni 1.–5.</p> <p><u>IA:</u> Idarubicyna 10–12 mg/m²/d. dni 1.–3. Cytarabina 100–200 mg/m²/d. c.i. dni 1.–7.</p> <p><u>Nie wykazano dotychczas, aby podawanie innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach było skuteczniejsze od stosowania daunorubicyny lub idarubicyny.</u></p> <p>Leczenie poremisyjne Standardowe leczenie konsolidujące składa się z 1–4 cykli cytarabiny w dawce 3 g/m² co 12 godzin w 1., 3. i 5. dniu</p> <p><i>Rekomendowane schematy w zależności od ryzyka cytogenetyczno-molekularnego według European LeukemiaNet:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ryzyko niskie:</u> <ul style="list-style-type: none"> – HiDAC — 3–4 cykle, HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT – badania kliniczne – MRD allo-HSCT1 • <u>Ryzyko pośrednie I:</u> <ul style="list-style-type: none"> – MRD lub MUD allo-HSCT – HiDAC — 3–4 cykle HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT – badania kliniczne • <u>Ryzyko pośrednie II:</u> <ul style="list-style-type: none"> – MRD lub MUD allo-HSCT – HiDAC — 3–4 cykle lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT – badania kliniczne • <u>Ryzyko wysokie:</u> <ul style="list-style-type: none"> – badania kliniczne – MRD lub MUD allo-HSCT2 – HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT <p style="text-align: center;">Chorzy powyżej 60. roku życia</p> <p>Ze względu na niezadowolające dotychczasowe wyniki leczenia choroby powyżej 60. roku życia powinni być w miarę</p>	<p>rekomendacje nie wymieniają dokсорubicyny liposomalnej pegyłowanej, winorelbiny, tiotepanu ani tiotepy jako opcji terapeutycznej w leczeniu AML</p> <p>Zamieszczono jedynie ogólną informację na temat rekomendowanych antracyklin, do których należy dokсорubicyna liposomalna pegyłowana wyszczególniona w Zleceniu MZ: „Nie wykazano dotychczas, aby podawanie innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach było skuteczniejsze od stosowania daunorubicyny lub idarubicyny.”</p>

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Treść rekomendacji	Substancja czynna
		<p>możliwości leczenia w ramach badań klinicznych. U chorych, którzy po standardowej chemioterapii indukującej uzyskali odpowiedź całkowitą, należy stosować leczenie konsolidujące za pomocą 1–2 cykli średnich dawek cytarabiny oraz rozważyć allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, ang. <i>reduced-intensity conditioning</i>).</p> <p><i>Leczenie chorych w wieku 60-75 lat (stopień sprawności 0-2 wg ECOG) na ostre białaczki szpikowe w zależności od ryzyka według European LeukemiaNet i stanu ogólnego</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ryzyko niskie:</u> Leczenie indukujące lub niskodawkowa cytarabina lub badania kliniczne • <u>Ryzyko pośrednie I i II:</u> Badania kliniczne lub leczenie indukujące lub niskodawkowana chemioterapia (cytarabina, decytabina, azacytydyna) • <u>Ryzyko wysokie:</u> Badania kliniczne lub niskodawkowana chemioterapia² (niskodawkowa cytarabina, decytabina, azacytydyna) lub leczenie indukujące • <u>Stan sprawności wg ECOG > 2</u> Badania kliniczne lub niskodawkowana chemioterapia² (niskodawkowa cytarabina, decytabina, azacytydyna) lub BSC. <p><i>Leczenie chorych powyżej 75. roku życia na ostre białaczki szpikowe w zależności od ryzyka według European LeukemiaNet i stanu ogólnego:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Stan sprawności wg ECOG 0-2</u> Badania kliniczne lub niskodawkowana chemioterapia² (nieszkodawkowa cytarabina, decytabina, azacytydyna³) lub BSC • <u>Stan sprawności wg ECOG > 2</u> BSC lub niskodawkowana chemioterapia² (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna) <p>Leczenie nawrotu ostrej białaczki szpikowej</p> <p><u>Chorzy poniżej 60. roku życia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nawrót < 12 mies. Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) • Nawrót > 12 mies. Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub chemioterapia indukująca pierwszej linii¹ + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) <p><u>Chorzy powyżej 60. roku życia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nawrót < 12 mies. Badania kliniczne lub BSC lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) • Nawrót > 12 mies. Badania kliniczne lub chemioterapia indukująca pierwszej linii + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub BSC. 	
Europa	ESMO 2013 ⁷	Jeżeli to możliwe leczenie powinno być prowadzone w ramach badań klinicznych w wyspecjalizowanych ośrodkach, a	Cytowane

⁷ Jakość rekomendacji ESMO – *poziom IA*: rekomendacja wydana na podstawie dowodów pochodzących z co najmniej jednego dużego kontrolowanego badania randomizowanego przeprowadzonego zgodnie z metodyką wysokiej jakości (z małą możliwością błędu) lub na podstawie metaanalizy z poprawnie przeprowadzonych badań randomizowanych bez stwierdzenia heterogeniczności; rekomendacja

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Treść rekomendacji	Substancja czynna
	Źródło finansowania: brak informacji	<p>potencjalni kandydaci do alloSCT muszą być zidentyfikowani na wczesny etapie diagnozy lub podczas chemioterapii indukcyjnej (poziom IA).</p> <p>Leczenie indukcyjne</p> <p>Na chemioterapię indukcyjną powinny składać się antracykliny i cytarabina w schemacie „3+7” (poziom IA). Dane na temat poprawy wyników leczenia AML przy zastosowaniu wyższych dawek daunorubicyny są obiecujące, jednak niewystarczające by wydać jednoznaczną rekomendację. W związku z tym wymagana jest dalsza obserwacja (poziom IIC).</p> <p>Hematopoetyczne czynniki wzrostu stanowią dodatkową opcję terapeutyczną podawaną razem z intensywną chemioterapią indukcyjną jednak dane na temat ich udziału w redukcji infekcji (lub redukcji ich ciężkości) podczas aplazji szp ku oraz ich domniemanego udziału w zwiększaniu wrażliwości komórek białaczkowych na czynniki cytotoksyczne nie są przekonująca (poziom IIC).</p> <p>Leczenie konsolidacyjne</p> <p>Rozpoczęcie terapii konsolidacyjnej jest uzasadnione w przypadku, gdy uzyskano u pacjenta kliniczną i hematologiczną odpowiedź na leczenie (poziom IA). Do tej pozycji nie uzyskano konsensusu i nie wyznaczono standardu leczenia po uzyskaniu remisji.</p> <p>Ze względu na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka, w przypadku pacjentów w pierwszej remisji z ryzykiem nawrotu 35% lub mniejszym nie rekomenduje się alloSCT. Pacjenci ci mogą otrzymać w drugiej remisji terapię ratunkową obejmującą alloSCT.</p> <p>Rekomenduje się, by pacjenci z niskim ryzykiem nawrotu oraz pacjenci, którzy nie kwalifikują się do alloSCT otrzymali co najmniej jeden intensywny cykl chemioterapii konsolidacyjnej zawierającej w swoim składzie pośrednie lub wysokie dawki cytarabiny (poziom IA).</p> <p>Pacjenci w grupie pośredniego lub wysokiego ryzyka nawrotu choroby, dla których zidentyfikowano krewnych o identycznym HLA mogą być kandydatami do alloSCT. Najnowsze dane wskazują, że w przypadku pacjentów z pośrednim ryzykiem nawrotu choroby alloSCT może nie stanowić już terapii obowiązkowej, niemniej dane te wymagają potwierdzenia.</p> <p>Pacjenci ze znanymi chorobami towarzyszącymi oraz osoby starsze niekwalifikujące się do intensywnej terapii AML powinny otrzymać najlepsze leczenie wspomagające (BSC) lub paliatywne leczenie systemowe, które może obejmować terapię niskimi dawkami cytarabiny, decytabiny lub 5-azacydyny (poziom II B).</p> <p>U pacjentów z pierwszą wznową po remisji można zastosować ponownie leczenie indukcyjne, przy czym im dłuższy czas remisji, tym większe prawdopodobieństwo powodzenia terapii. Pacjenci pozostający w drugiej lub kolejnych remisjach nadal mogą być kandydatami do alloSCT.</p>	rekomendacje nie wymieniają dokсорubicyny liposomalnej pegyłowanej, winorelbiny, topotekanu ani tiotepy jako opcji terapeutycznej w leczeniu AML
Kanada	AHS 2009 Źródło finansowania: brak informacji	<p>Pacjenci do 65. roku życia</p> <p>Indukcja</p> <ul style="list-style-type: none"> • schemat 7+3 - cytarabina 200 mg/m² dziennie w indukcji ciągłej w dniach 1-7, idarubicyna 12 mg/m² lub daunorubicyna 60 mg/m² w dniach 1-3. <p>Reindukcja (jeśli nie osiągnięto odpowiedzi całkowitej po jednym cyklu)</p> <ul style="list-style-type: none"> • powtórzenie 7+3; 	Cytowane rekomendacje nie wymieniają dokсорubicyny liposomalnej pegyłowanej, winorelbiny, topotekanu ani tiotepy

stanowi silny dowód efektywności interwencji ze znaczącymi korzyściami płynącymi z jej stosowania; *poziom IIC*: rekomendacja wydana na podstawie małych randomizowanych badań klinicznych (z podejrzaną możliwością błędów) o obniżonej jakości metodologicznej lub na podstawie metaanalizy z takich badań/badania ze stwierdzoną heterogenicznością; rekomendacja stanowi niewystarczający dowód skuteczności lub korzyści nie przewyższający wad stosowanej interwencji (działania niepożądane, koszty...), interwencja jest opcjonalna.

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Treść rekomendacji	Substancja czynna
		<ul style="list-style-type: none"> • schemat NOVE - mitoksantron 10 mg/m² dziennie w dniach 1-5, etopozyd 100 mg/m² dziennie w dniach 1-5; • schemat FLAG-Ida - fludarabina 30 mg/m² dziennie w dniach 1-5, cytarabina 2 g/m² dziennie w dniach 1-5, idarubicyna 10 mg/m² dziennie w dniach 1-3, G-CSF 300 µm s.c. raz dziennie od 7 dnia; • schemat HiDAC- cytarabina 3 g/m² co 12 godzin w dniach 1,3 i 5. <p>Konsolidacja (jeśli osiągnięto odpowiedź całkowitą)</p> <ul style="list-style-type: none"> • przy ryzyku korzystnym (zgodnie z definicją ze s. 6 rekomendacji) – 2-3 cykle HiDAC; • przy ryzyku pośrednim – mieloablacyjny przeszczep szpiku od spokrewnionego dawcy po jednym cyklu HiDAC; w razie braku dawcy 2-3 cykle HiDAC z jednoczesnym poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego – przeszczep można rozważać, jeśli uda się znaleźć dawcę przed 3. cyklem; • przy ryzyku wysokim – allogeniczny przeszczep szpiku najszybciej jak to możliwe, od dawcy spokrewnionego lub nie; w czasie poszukiwań dawcy do trzech cykli HiDAC; należy rozważyć przeszczep krwi pępowinowej. <p>Nawrót</p> <ul style="list-style-type: none"> • reindukcja – jeśli remisja była dłuższa niż 1 rok - 7&3; w przypadku krótszej remisji – NOVE, FLAG-Ida lub HiDAC; • przeszczep szpiku/komórek krwiotwórczych po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej, jeśli nie był przeprowadzony przy pierwszej odpowiedzi całkowitej. <p>Opieka paliatywna</p> <p>Jeśli stan pacjenta nie pozwala na agresywne leczenie, nie osiągnięto odpowiedzi całkowitej lub wystąpił nawrót (szczególnie po allogenicznym przeszczepie szpiku).</p> <p><u>Pacjenci powyżej 65 roku życia</u></p> <p>Opieka paliatywna</p> <p>Z uwagi na wiek pacjentów i choroby współwystępujące najlepsze leczenie wspomagające (BSC) może być preferowaną formą terapii. W skład BSC może wchodzić podanie hydroksymoczniku lub cytarabina w niskich dawkach, w celu przeciwdziałania skutkom zwiększonej liczby białych krwinek.</p> <p>Indukcja</p> <p>U pacjentów ze stopniem sprawności wg ECOG ≤ 2 i o ile choroby współwystępujące na to pozwalają, zaleca się standardowy schemat 7+3.</p> <p>Konsolidacja (jeśli osiągnięto odpowiedź całkowitą)</p> <p>Opinie ws. stosowania kursów konsolidacyjnych w tej grupie pacjentów są niejednoznaczne. Dowody naukowe wskazują na przewagę chemioterapii w niskich dawkach nad chemioterapią intensywną. Pośrednie dawki cytarabiny można rozważać u pacjentów dobrze znoszących terapię, z prawidłowo funkcjonującymi nerkami i dobrym lub normalnym kariotypem. U pacjentów z kariotypem wysokiego ryzyka konsolidacja nie przedłuża przeżycia.</p> <p>Nawrót: BSC, o ile nie jest dostępne leczenie w ramach badań klinicznych.</p>	<p>jako opcji terapeutycznej w leczeniu AML</p>
USA	<p>ASBMT 2008</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Rekomendacja dotyczy stosowania przeszczepu szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi w przebiegu AML.</p> <p>AutoHSCT nie wykazuje przewagi w stosunku do chemioterapii. AlloHSCT wykazuje przewagę w stosunku do chemioterapii w grupie pacjentów < 55 roku życia z wysokim ryzykiem cytogenetycznym. Brak dowodów pozwalających rekomendować AlloHSCT u pacjentów z ryzykiem pośrednim, ale taką terapię można rozważać.</p>	<p>Cytowane rekomendacje nie wymieniają doksorubicyny liposomalnej pegylowanej, winorelbiny, tiotepanu ani tiotepę jako opcji terapeutycznej</p>

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Treść rekomendacji	Substancja czynna
			w leczeniu AML
Kanada	CCO 2008 źródło finansowania: Ontario Ministry of Health and Long-Term Care	Rekomendacja dotyczy leczenia pacjentów > 55 roku życia. Zalecana jest intensywna chemioterapia, jeśli pozwala na to stan pacjenta i choroby współwystępujące. <u>Nie wykazano przewagi konkretnej antracykliny w fazie indukcji.</u> Brak dowodów do wydania rekomendacji ws. kursów konsolidacyjnych w podgrupie starszych pacjentów. Konsensus <i>Hematology Disease Site Group</i> zaleca co najmniej jeden cykl standardowych lub pośrednich dawek cytarabiny, z lub bez antracykliny. W ramach opieki paliatywnej zalecane są niskie dawki cytarabiny. Nie zaleca się stosowania G-CSF lub GM-CSF.	Cytowane rekomendacje nie wymieniają doksorubicyny liposomalnej pegylowanej, winorelbiny, topotekanu ani tiotepy jako opcji terapeutycznej w leczeniu AML
Wielka Brytania	BSH 2006 źródło finansowania: Leukaemia Research Fund of Great Britain i European LeukemiaNet	O ile to możliwe leczenie powinno być prowadzone w ramach badań klinicznych. Indukcja <ul style="list-style-type: none"> • daunorubicyna 45-60 mg/m² przez 3 dni, cytarabina 200 mg/m² w bolusie w dwóch dawkach podzielonych lub we wlewie przez 12 godzin przez 7-10 dni; • niskie dawki cytarabiny u pacjentów, którzy nie zdecydują się na standardową chemioterapię; • BSC u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii. Schematy poremisyjne <ul style="list-style-type: none"> • różne schematy chemioterapii konsolidacyjnej, w tym te wykorzystane do indukcji remisji; • autologiczny lub allogeniczny HSCT. 	Cytowane rekomendacje nie wymieniają doksorubicyny liposomalnej pegylowanej, winorelbiny, topotekanu ani tiotepy jako opcji terapeutycznej w leczeniu AML
Kanada	CCNS 2005 źródło finansowania: brak informacji	Leczenie indukcyjne <ul style="list-style-type: none"> • o ile to możliwe leczenie powinno być prowadzone w ramach badań klinicznych • standardowym schematem leczenia nowozdiagnozowanych pacjentów z AML pozostaje cytarabina w skojarzeniu z antracyklinami takimi jak idarubicyna lub daunorubicyna w schemacie „7+3” • druga linia chemioterapii indukcyjnej może obejmować leczenie z zastosowaniem wysokich dawek cytarabiny lub chemioterapię mitoksantron – etopozyd. W przypadku niepowodzenia leczenia drugiej linii niekiedy rozważa się podanie trzeciej linii leczenia. Leczenie konsolidacyjne <ul style="list-style-type: none"> • zazwyczaj pacjenci otrzymują dwa cykle terapii konsolidacyjnej, na którą składają się schematy chemioterapii: idarubicyna z cytarabiną, mitoksantron z etopozydem lub cytarabina w wysokich dawkach • allo-BMT rekomendowany jest w przypadku pacjentów z AML w remisji w wieku ≤ 55 lat od dawców spokrewnionych oraz w wieku ≤ 50 lat od dawców niespokrewnionych. Wykonanie allo-BMT u pacjentów w pierwszej remisji pozostaje przedmiotem sporów. Dodatkowo rozważyć można auto-BMT AML oporna na leczenie <ul style="list-style-type: none"> • jeśli w leczeniu indukcyjnym zastosowano idarubicynę w skojarzeniu z cytarabiną, w następnej kolejności rekomenduje się terapię wysokimi dawkami cytarabiny lub wprowadzenie do leczenia mitoksantronu w skojarzeniu z etopozydem • w przypadku pacjentów do 55 roku życia, którzy nie osiągnęli remisji po drugiej próbie leczenia indukcyjnego można rozważyć podjęcie jeszcze jednej próby leczenia indukcyjnego. Jeżeli mimo podjętej próby nie uzyskano remisji należy zapewnić pacjentów najlepsze leczenie wspomagające (BSC). • w przypadku nawrotu AML, pacjent może otrzymać jeden z wymienionych wcześniej schematów leczenia, o ile są one dla 	Cytowane rekomendacje nie wymieniają doksorubicyny liposomalnej pegylowanej, winorelbiny, topotekanu ani tiotepy jako opcji terapeutycznej w leczeniu AML

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Treść rekomendacji	Substancja czynna
		niego odpowiednie. Prawdopodobieństwo drugiej remisji jest ściśle skorelowane z czasem trwania pierwszej remisji. <ul style="list-style-type: none"> • po osiągnięciu drugiej remisji, u pacjentów u których nie wykonano wcześniej przeszczepu, należy rozważyć allo-SCT. • w przypadku, gdy ponowne leczenie indukcyjne się nie powiodło, a pacjent nie może zostać poddany transplantacji, jedyna pozostającą opcją terapeutyczną jest leczenie wspomagające. 	

NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*); AML (ang. *acute myeloid leukemia*) – ostra białaczka szpikowa; HiDAC (ang. *high dose intermittent Ara-C*) – wysokie dawki arabinozydu cytozyny/cytarabiny; CR (ang. *complete response*) – odpowiedź całkowita; HSCT/SCT (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*) – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; BSC (ang. *best supportive care*) – najlepsze leczenie wspomagające; ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) – skala sprawności wg ECOG; GMCCN (ang. *Greater Manchester and Cheshire Cancer Network*); G-CSF (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*) – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; MRD – zgodny dawca rodzinny; MUD – zgodny dawca niespokrewniony; RIC (ang. *reduced-intensity conditioning*) – zredukowane kondycjonowanie; BMT (ang. *bone marrow transplantation*) – przeszczep szp. ku kostnego; ELN (ang. *European LeukemiaNet*); PUO – Polska Unia Onkologii; ESMO (ang. *European Society for Medical Oncology*); ASH (ang. *Alberta Health Services*); ASBMT (ang. *American Society for Blood and Marrow Transplantation*); CCO (ang. *Cancer Care Ontario*); BSH (ang. *British Society for Haematology*); CCNS (ang. *Cancer Care Nova Scotia*).

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Dnia 28.07.2014 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia w zakresie informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych pegylowanej doksorubicyny liposomalnej, winorelbiny, tiotepy oraz topotekanu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

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

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania substancji tiotepa. W negatywnej rekomendacji SMC 2012 technologia ta nie jest zalecana do stosowania w terapii kondycjonującej przed wykonaniem autologicznego lub allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych w przebiegu chorób hematologicznych u dorosłych i dzieci. W pozytywnej rekomendacji HAS 2011 technologia ta jest zalecana do stosowania w terapii kondycjonującej przed wykonaniem autologicznego lub allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych w przebiegu chorób hematologicznych u dorosłych i dzieci.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 pozytywnych rekomendacji klinicznych, nie odnaleziono natomiast żadnej rekomendacji refundacyjnej dla stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej, winorelbiny, topotekanu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML). Zidentyfikowano natomiast 2 rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania substancji czynnej tiotepa w terapii kondycjonującej przed wykonaniem autologicznego lub allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych w przebiegu chorób hematologicznych u dorosłych i dzieci: jedną pozytywną (HAS 2011) oraz jedną negatywną SMC z 2012 r., wydaną ze względu na nie przedstawienie przez podmiot odpowiedzialny analiz klinicznych oraz ekonomicznych o wystarczającej wiarygodności.

Spośród odnalezionych rekomendacji klinicznych jedynie w publikacjach NCCN 2014, ELN 2010 oraz PUO 2013 zamieszczono krótką informację na temat topotekanu lub doksorubicyny liposomalnej pegylowanej (rozumianej jako „antracyklina inna niż daunorubicyna lub idarubicyna”). W rekomendacjach opracowanych przez NCCN w 2014 roku dopuszcza się topotekan jako alternatywną opcję terapeutyczną stosowaną zamiast antracyklin u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego. W przeciwieństwie do tychże zaleceń, ELN w swoich rekomendacjach z 2010 roku wymienia topotekan jako terapię nieskuteczną w fazie indukcji. W odniesieniu do doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rekomendacjach PUO 2013 zamieszczono informację, że nie wykazano dotychczas, aby podawanie innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach było skuteczniejsze od stosowania daunorubicyny lub idarubicyny.

Tabela 17. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

Rekomendacje	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach	Negatywna	Uwagi
kliniczne	USA	NCCN 2014	X	tak	-	<i>Topotekan</i> jako alternatywna opcja terapeutyczna stosowana zamiast antracyklin u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego.

Rekomendacje	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach	Negatywna	Uwagi
	Polska	PUO 2013	-	tak	X	<u>W odniesieniu do dokсорubicyny liposomalnej pegyłowanej</u> ; nie wykazano dotychczas, aby podawanie innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach było skuteczniejsze od stosowania daunorubicyny lub idarubicyny
	Europa	ESMO 2013	-	nie	-	-
	hrabstwa Greater Manchester i Cheshire	GMCCN 2011	-	nie	-	-
	Europa	ELN 2010	-	tak	X	<u>Topotekan</u> terapią nieskuteczną w fazie indukcji.
	Kanada	AHS 2009	-	nie	-	-
	USA	ASBMT 2008	-	nie	-	-
	Kanada	CCO 2008	-	nie	-	-
	Wielka Brytania	BSH 2006	-	nie	-	-
	Kanada	CCNS 2005	-	nie	-	-
refundacyjne	Szkocja	SMC 2012	-	tak	X	Brak wystarczająco wiarygodnych danych w przedłożonych analizach (AKL i AE)
	Francja	HAS 2011	X	tak	-	-

5. Finansowanie ze środków publicznych

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

Doksorubicyna liposomalna pegylowana, winorelbina, tiotepa oraz topotekan są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce zarówno w ramach dostępności refundacyjnej w ramach chemioterapii.

Szczegółowe wskazania wg ICD-10, w zakresie których są finansowane ze środków publicznych ww. substancje czynne zdefiniowano w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)⁸

- **Doksorubicyna liposomalna pegylowana**, finansowana jest w ramach chemioterapii (w kategorii C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), zakres rozpoznania wg ICD-10 dotyczy: mięsaka Kaposi'ego, nowotworu złośliwego sutka, nowotworu złośliwego jajnika, szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych, białaczki plazmatycznokomórkowej, pozaszpikowej postaci szpiczaka. Szczegółowe wskazania zostały określone w załączniku C.22. do ww. Obwieszczenia Ministra Zdrowia
- **Winorelbina** finansowana jest w ramach chemioterapii (w kategorii C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), zakres rozpoznania wg ICD-10 dotyczy: nowotworów układu pokarmowego, nowotworów układu oddechowego, nowotworów układu kostno-szkieletowego, nowotworów skóry i tkanki łącznej, nowotworów układu nerwowego, nowotworów układu moczowo-płciowego, nowotworów układu endokrynnego, nowotworów układu krwiotwórczego. Szczegółowe wskazania zostały określone w załączniku C.63. do ww. Obwieszczenia Ministra Zdrowia
- **Tiotepa** finansowana jest w ramach chemioterapii (w kategorii C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), zakres rozpoznania wg ICD-10 dotyczy: nowotworów złośliwych serca, śródpiersia i opłucnej, nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego, nowotworów złośliwych przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej, nowotworów złośliwych tkanki łącznej i innych tkanek miękkich, nowotworów złośliwych jajnika, nowotworów złośliwych nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej, nowotworów złośliwych pęcherza moczowego, nowotworów złośliwych oka, nowotworów złośliwych mózgu, choroby Hodgkina, chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowy), chłoniaków nieziarnicznych rozlanych, obwodowego i skórno-chłoniaka z komórek T, innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarnicznych. Szczegółowe wskazania zostały określone w załączniku C.55. do ww. Obwieszczenia Ministra Zdrowia
- **Topotekan** finansowany jest w ramach chemioterapii (w kategorii C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), zakres rozpoznania wg ICD-10 dotyczy
 - Topotekan podanie doustne (p.o.) – dotyczy: nowotworu złośliwego oskrzela i płuca, nowotworu złośliwego jajnika. Szczegółowe wskazania zostały określone w załączniku C.57.1. do ww. Obwieszczenia Ministra Zdrowia
 - Topotekan podanie we wstrzyknięciu (inj.) – dotyczy: nowotworów złośliwych oskrzela i płuca, nowotworów złośliwych serca, śródpiersia i opłucnej, nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego, nowotworów złośliwych przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej, nowotworów złośliwych tkanki łącznej i innych tkanek miękkich, nowotworów złośliwych szyjki macicy, nowotworów złośliwych jajnika, nowotworów złośliwych nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej, nowotworów złośliwych nadnerczy. Szczegółowe wskazania zostały określone w załączniku C.57.2. do ww. Obwieszczenia Ministra Zdrowia Poziom odpłatności dla pacjenta w zakresie ww. substancji czynnych finansowanych w ramach chemioterapii to – bezpłatnie.

⁸ Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56) <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=C50810E1F5C6E9CBC610740AE311AF35?year=2014&act=56> (29.07.2014 r)

W tabelach poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających oceniane substancje czynne:

Doksorubicyna liposomalna pegylowana

Tabela 18. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną i doksorubicyna liposomalna pegylowana (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	PO	WDS
Grupa limitowa 1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum								
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990983018	1836	1927,8	1927,8	C.22.	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, C22 – lista szczegółowych wskazań wg ICD-10 w których jest refundowany

Winorelbina

Tabela 19. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną winorelbina (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	PO	WDS
Grupa limitowa 1042.1, Vinorelbium inj								
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990173617	648	680,4	612,36	C.63.	bezpłatne	0
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990173624	2916	3061,8	3061,8	C.63.	bezpłatne	0
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	174,59	183,32	183,32	C.63.	bezpłatne	0
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	261,88	274,97	274,97	C.63.	bezpłatne	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990573325	745,2	782,46	612,36	C.63.	bezpłatne	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990573349	1490,4	1564,92	1564,92	C.63.	bezpłatne	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990668045	64,8	68,04	61,24	C.63.	bezpłatne	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990668052	291,6	306,18	306,18	C.63.	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, C63 – lista szczegółowych wskazań wg ICD-10 w których jest refundowany

Tiotepa

Tabela 20. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną thiotepa (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	PO	WDS
Grupa limitowa 1037.0, Thiotepa								
Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	5909990893546	577,8	606,69	551,12	C.55.	bezpłatne	0

Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909990893553	3499,2	3674,16	3674,16	C.55.	bezpłatne	0
---	---------	---------------	--------	---------	---------	-------	-----------	---

Topotekan inj.

Tabela 21. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną topotekan inj. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	PO	WDS
Grupa limitowa 1038.1, Topotecanum inj.								
Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	5909990223244	539,46	566,43	566,43	C.57.2	bezpłatne	0
Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.a 17 ml	5909990489626	431,57	453,15	453,15	C.57.2	bezpłatne	0
Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol.	5909990845187	97,2	102,06	102,06	C.57.2	bezpłatne	0
Potactasol, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.	5909990845194	625,03	656,28	544,32	C.57.2	bezpłatne	0
Topotecan Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 4 ml	5909990796595	319,36	335,33	335,33	C.57.2	bezpłatne	0
Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4 ml	5 fiol.a 4 ml	5909990904297	1593	1672,65	1672,65	C.57.2	bezpłatne	0
Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 1 ml	5909990717125	810	850,5	680,4	C.57.2	bezpłatne	0
Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 4 ml	5909990717149	2592	2721,6	2721,6	C.57.2	bezpłatne	0
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990924660	78,3	82,22	82,22	C.57.2	bezpłatne	0
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990924677	156,6	164,43	164,43	C.57.2	bezpłatne	0
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990924684	313,2	328,86	328,86	C.57.2	bezpłatne	0
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990984756	98,29	103,2	103,2	C.57.2	bezpłatne	0
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990984770	319,36	335,33	335,33	C.57.2	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy , C.57,2.- lista szczegółowych wskazań wg ICD-10 w których jest refundowany.

Topotekan p.o.

Tabela 22. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną topotekan p.o. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	PO	WDS
Grupa limitowa 1038.2, Topotecanum p.o.								
Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	5909990643134	386,1	405,41	405,41	C.57.1	bezpłatne	0
Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	5909990643141	1544,4	1621,62	1621,62	C.57.1	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy , C.57,1.- lista szczegółowych wskazań wg ICD-10 w których jest refundowany.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji elektronicznej przez Prezesa NFZ substancje czynne:

- doksorubicyna liposomalna pegylowana we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (C92.0)
- winorelbina we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (C92.0)
- tiotepa we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (C92.0)
- topotekan we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (C92.0)

są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę złożonych wniosków i wydanych zgód oraz liczbę pacjentów na chemioterapię niestandardową w ocenianym rozpoznaniu wg ICD-10 w latach 2010-2014, zgodną z danymi przekazanymi przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji.

Tabela 23. Finansowanie substancji czynnych Doksorubicyna liposomalna pegylowana, winorelbina, topotekan oraz tiotepa we wskazaniu C92.0 w latach 2010-2014 w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa- dane NFZ

Produkt leczniczy	L. pacjentów	L. wniosków	L. zgód	Wartość świadczenia [zł]	Liczba pacjentów w żyjących nadal	Liczba pacjentów w żyjących >12 mc	Liczba pacjentów w żyjących 6-12 mc	Liczba pacjentów w żyjących 3-6 mc	Liczba pacjentów w żyjących 0-3 mc	Liczba pacjentów w zmarłych przed
2011										
NAVELBINE	1	1	1	██████	1	0	0	0	0	0
TOPOTECAN TEVA	1	1	1	██████	1	0	0	0	0	0
2012										
TOPOTECAN TEVA	1	1	1	██████	0	0	0	0	1	0
2014										
CAELYX	1	1	1	██████	1	0	0	0	0	0
TEPADINA	1	1	1	██████	1	0	0	0	0	0
TOPOTECAN TEVA	1	1	1	██████	1	0	0	0	0	0
Suma	6	6	6	██████	5	0	0	0	1	0

Komentarz analityków AOTM: Podsumowując, w przekazanym przez Prezesa NFZ zestawieniu nie określono długości każdego z wnioskowanych cykli leczenia (liczba dni), jak również liczby cykli obejmujących jedną zgodę, co skutkuje tym iż nie ma możliwości określenia jaka liczba mg danej substancji czynnej została podana poszczególnym pacjentom. Ponadto nie jest jasne ile faktycznie pacjentów było poddanych terapii, ponieważ brak jest w przekazanej korespondencji informacji czy dane dotyczą różnych pacjentów czy tego samego pacjenta (określanego jako niepowtarzalny numer PESEL), na którego leczenie wydawano kolejne zgody w kolejnych latach. Ponadto określona w tabeli „wartość świadczenia” nie precyzuje czy chodzi o koszty substancji czynnej czy być może część kosztów podania.

Opisany powyżej sposób przedstawienia danych sprawia, iż wnioskowanie dotyczące potencjalnej liczby pacjentów, otrzymujących oceniane w niniejszym raporcie substancje czynne, liczbę mg każdej z ocenianych substancji czynnych a co za tym idzie kosztów związanych z przyznaniem zgód na ich refundację, na podstawie w ten sposób przekazanych danych nie jest możliwe do oszacowania.

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

Cytarabina

Tabela 24. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną cytarabina. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	PO	WDS
Grupa limitowa 1011.1, Cytarabinum								
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990181216	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990181223	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990624935	168,48	176,9	176,9	C.14.	bezpłatne	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	5909990640188	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909991028084	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991028091	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991028107	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991028138	168,48	176,9	176,9	C.14.	bezpłatne	0
Cytosar, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715	11,03	11,58	11,58	C.14.	bezpłatne	0
Cytosar, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990219278	6318	6633,9	6633,9	C.15.	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy , C.14.- lista szczegółowych wskazań wg ICD-10 w których jest refundowany.

Idarubicyna

Tabela 25. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną idarubicyna (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	PO	WDS
Grupa limitowa 1022.0, Idarubicinum								
Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990802791	287,55	301,93	301,93	C.30.	bezpłatne	0
Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990802807	575,1	603,86	603,86	C.30.	bezpłatne	0
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990236114	410,4	430,92	301,93	C.30.	bezpłatne	0

Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990236213	766,8	805,14	603,86	C.30.	bezpłatne	0
---	----------------	---------------	-------	--------	--------	-------	-----------	---

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, C.14.- lista szczegółowych wskazań wg ICD-10 w których jest refundowany.

Daunorubicyna

Fiansowana jest ze środków publicznych jako świadczenie gwarantowane w załączniku nr 2 do rozporządzenia nr 2 Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych zakresu leczenia szpitalnego oraz w załączniku nr 6 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, stanowiących wykazy substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne z rozpoznaniem wg ICD-10 Główne rozpoznania wg ICD-10 których finansowanie dotyczy daunorubicyny: (kategoria 3-znakowa): C82 chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy), C83 chłoniaki nieziarnicze rozlane, C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, C85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych, C90 szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek Plazmatycznych, C91 białaczka limfatyczna, C92 białaczka szpikowa, C93 białaczka monocytowa, C94 inne białaczki określonego rodzaju, C95 białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju, D46 zespoły mielodysplastyczne, E85 amyloidoza [skrobiawica].⁹

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

Brak danych

⁹ http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0007/5578/swgwarleczzspital_20131125_rozpo.pdf oraz http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0008/5579/swgwarleczzspital_20131125_rozpo_zal12.pdf (data dostępu 30.07.2014r)

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W ramach oceny skuteczności klinicznej pegylowanej doksorubicyny, topotekanu, thiotepy i winorelbiny w rozpoznaniu identyfikowanym przez kod ICD-10 C.92.0 - ostra białaczka szpikowa przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 9.07.2014 r.): Pubmed, Embase, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination.

Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób. W trakcie wyszukiwania dokonywano korekty strategii w celu optymalizacji trafności wyszukiwania. W wyszukiwaniu z wykorzystaniem słów kluczowych odpowiadających przedmiotowemu rozpoznaniu zastosowano słowa kluczowe odpowiadające rozpoznaniu z wyższego poziomu struktury hierarchicznej drzewa semantycznego MeSH zarówno dla ocenianych interwencji jak i problemu zdrowotnego związanego z oceną ("*Leukemia, Myeloid, Acute*"[Mesh]). Podobnie w w przypadku bazy Cochrane Library dokonano przeglądu publikacji odnalezionych dla słów kluczowych odpowiadających ocenianym interwencjom i rozpoznaniu z zastosowaniem deskryptorów.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego dla każdej z substancji wykonano wyszukiwanie z zastosowaniem słów kluczowych definiujących nazwę substancji czynnej (zwyczajowa, nazwa chemiczna, nazwa handlowa preparatu).

Technologie medyczne zostały określone następującymi terminami:

- Pegylowana doksorubicyna liposomalna: liposomal doxorubicin, (liposom* AND pegylate* AND doxorubici*), DOX-SL, Lipodox, Doxil, Caelyx;
- Winorelbina: vinorelbine, vinorelbin*, 5'-nor-anhydrovinblastine, Navelbine, KW 2307, KW-2307, eunades, navelbin, vinbine[, vinelbine, vinorelbine;
- Tiotepa: Thiotepa, Thiotepa, Thio-Tepa, Thio Tepa, Tris(1-aziridinyl)phosphine Sulfide, Thiophosphamide, Triethylenethiophosphoramidate, Tespamin, NSC-6396, NSC6396, NSC 6396, Tespa, AI3-24916, AI3 24916, AI324916, Girostan, tiofosyl, tio tef, thiotef, thioplex, thiophosphamide, tespamin, tespa, tepadina, stepa, oncotiotepa, nsc 6996;
- Topotekan: Topotecan, Topotecan, Hycamtamine, 9-Dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin, 9 Dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin, SK and F-104864-A, SK and F 104864 A, SK and F104864A, SKF-104864-A, SKF 104864 A, SKF104864A, Nogitecan Hydrochloride, Hycamtin, evotopin, oncotecan, potactasol, topotel.

Natomiast problem zdrowotny określono poprzez hasła: „Leukemia, Myeloid, Acute” OR Nonlymphocytic OR Myelogenous* OR Myeloid OR Myeloblast* OR Myelocyt*[Title/Abstract]) AND Leukemia* AND Acute.

Szczegółowy opis strategii wyszukiwania przedawniono w załączniku. Jako załącznik do niniejszej analizy przedstawiono również schemat PRISMA, przedstawiający etapy selekcji abstraktów i pełnych tekstów oraz powody wykluczenia publikacji na etapie analizy pełnych tekstów. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych Agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA, nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania analizowanych interwencji w przedmiotowym wskazaniu.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji odnośnie bezpieczeństwa terapii ocenianymi interwencjami przeszukano wybrane strony agend rządowych tj.: EMA, FDA, MHRA.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji z przeglądu AOTM.

Tabela 26. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji (opracowanie własne)

Cel	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Ocena efektywności klinicznej pegylowanej doksorubicyny	Populacja: Pacjenci z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej (AML) bez ograniczeń wiekowych Interwencja: <ul style="list-style-type: none">• Pegylowana doksorubicyna• Topotekan	Populacja: populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia Interwencja: Inna niż produkty lecznicze zawierające w składzie substancje czynne wymienione w kryteriach włączenia.

<p>topotekanu, thiotepy oraz vinoralbiny u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (C92.0)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Thiotepa • Vinoralbina <p>Stosowane w monoterapii lub w dowolnych schemacie chemioterapii Komparator: nie określono Punkty końcowe: nie określono Typ badania: Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane badania klinicznej III fazy, a w przypadku ich braku badania II fazy (jeżeli analizowano w nich punkty końcowe dotyczące przeżycia, progresji choroby, odpowiedzi na leczenie i profilu bezpieczeństwa). Ponadto, jeżeli dla danej substancji w konkretnym schemacie wielolekowym lub w monoterapii nie zidentyfikowano powyższych badań, wówczas do analizy klinicznej włączano również badania o niższej wiarygodności tj. badania obserwacyjne prospektywne oraz retrospektywne, w tym badania jednoramienne. Nie ograniczano publikacji do konkretnej linii leczenia lub stadium choroby. Inne: Publikacje dostępne w formie pełnych tekstów w języku angielskim, niemieckim, polskim bez ograniczenia czasowego dotyczącego daty publikacji.</p>	<p>Komparator: nie określono Punkty końcowe: nie określono Typ badania: Inne typy badań niż wymienione w kryteriach włączenia. Wykluczano również badania I fazy, serie przypadków oraz opisy przypadków, badania dotyczące farmakodynamiki i farmakokinetyki, publikacje opisowe i poglądowe. Inne: Publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia, badania publikowane w formie abstraktu konferencyjnego, badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych i <i>in vitro</i>.</p>
--	--	---

Na podstawie wykonanego przeglądu systematycznego do analizy klinicznej włączono 1 przegląd systematyczny *Ziogas 2011* (dotyczący zastosowania różnych schematów chemioterapii u pacjentów >60 r.ż. z ostrą białaczką szpikową, włączony do oceny topotekanu) oraz 10 badań pierwotnych w tym dla:

- **Topotekanu, winorelbiny oraz tiotepy** stosowanych łącznie – 3 jednoramienne badania obserwacyjne: *Kolb 2004* oraz *Steinherz 2010, Shukla 2014*, w których oceniano wpływ złożonego schematu chemioterapii na odpowiedź kliniczną u pacjentów pediatrycznych z objawami białaczki w tym ostrej białaczki szpikowej;
- **Topotekanu** – 3 badania obserwacyjne (*Giles 2004; Prébet 2012, Estey 2001*) oraz 1 badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej *Bolanos-Meade 2004*;
- **Tiotepy** – 2 jednoramienne badania obserwacyjne: *Grulich 2000* i *Christopoulos 2013* oraz 1 retrospektywne badanie porównawcze z historyczną grupą kontrolną: *Nagler 1998*.

Metodyka badań włączonych do przeglądu

Pegylowana doksorubicyna

W wyniku wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono badań odnoszących się do skuteczności pegylowanej doksorubicyny w ocenianym wskazaniu.

Topotekan

W trakcie wykonanego przeglądu literatury odnaleziono 4 badania (*Prébet 2012, Giles 2004, Bolanos-Meade 2004* oraz *Estey 2001*), w których chorzy na ostrą białaczkę szpikową otrzymywali topotekan.

- Badanie Prébet 2012

Celem badania *Prébet 2012* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej topotekan + cytarabina podawanej pacjentom z AML jako drugi cykl leczenia indukcyjnego rozpoczynający się w 14 dniu standardowego cyklu chemioterapii indukcyjnej „7+3” (cytarabina + daunorubicyna). Wyniki uzyskane w wyniku prowadzonej obserwacji porównano w danymi dostępnymi dla historycznej grupy kontrolnej leczonej w drugim schemacie indukcyjnym z zastosowaniem cytarabiny w skojarzeniu z antracykliną.

Grupa badana

Pierwszy schemat terapii indukcyjnej stanowił stosowany standardowo schemat chemioterapii „7+3” – daunorubicyna 60 mg/m² w dniach 1-3 oraz cytarabina 200 mg/m² w dniach 1-7. Pacjenci z białaczką utrzymującą się w 14 dniu cyklu otrzymywali cytarabinę 1000 mg/m²/12 godz. w dniach 1-4 oraz topotekan 1,25 mg/m²/dzień w ciągłej infuzji dożylniej w dniach 1-4, rozpoczynając 3 godziny przed podaniem pierwszej dawki cytarabiny. W momencie, gdy uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) pacjentom podawano 2-3 kursy chemioterapii konsolidacyjnej z zastosowaniem schematów opartych na średnich lub wysokich

dawkach cytarabiny. U wszystkich pacjentów rozważano możliwość przeprowadzenia allo-HSCT od spokrewnionych lub niespokrewnionych dawców.

Historyczna grupa kontrolna

Pacjenci w historycznej grupie kontrolnej otrzymywali taki sam pierwszy schemat indukcyjny jak w grupie badanej, natomiast jako drugi schemat indukcyjny otrzymywali cytarabinę 100 mg/m²/ 12 godzin w dniach 1-4 w skojarzeniu z daunorubicyną 35 mg/m²/dzień w dniach 1-2 lub idarubicyną 8 mg/m²/dobę w dniach 1-2. Leczenie konsolidacyjne było podobne jak w kohorcie otrzymującej topotekan w skojarzeniu z cytarabiną.

Ostatecznie do analizy włączono 31 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 48 lat. W analizie uwzględniono 5 pacjentów (16%) powyżej 60. roku życia.

Kryteria włączenia:

- AML *de novo* zgodnie z kryteriami WHO lub w przypadku pacjentów starszych zgodnie z kryteriami FAB (ang. *French-American-British*),
- pierwotne leczenie indukcyjne z zastosowaniem schematu „7+3” – cytarabina w kojarzeniu z antracyklinami,
- utrzymująca się białaczka w 14 dniu cyklu: liczba blastów w szpiku kostnym na poziomie $\geq 5\%$ i/lub pozaszpikowa postać choroby (z wyjątkiem przypadków z zajęciem centralnego układu nerwowego),
- zdolność zniesienia schematów ratunkowych opartych o cytarabinę w średnich dawkach (brak niekontrolowanych infekcji, zachowane prawidłowe funkcje nerek i wątroby).

Pacjenci z historycznej grupy kontrolnej zostali wyselekcjonowani zgodnie z tymi samymi kryteriami włączenia.

▪ Badanie Giles 2004

Jest to jednoramienne badanie II fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu chemioterapii fludarabina + topotekan + cytarabina (FTA) w leczeniu AML (nawrót lub postać oporna na leczenie) w 17-osobowej grupie pacjentów. Dawkowanie FTA zostało ustalone wcześniej w I fazie badań: topotekan 1,25 mg/m² w ciągłej infuzji dożylniej przez 24 godziny w 1-5 dniu, 24 godziny po inicjacji leczenia topotekaniem fludarabina 15 mg/m² w bolusie dożylnym 10 dawek co 12 godzin w dniach 2-6 i 4 godziny po podaniu fludarabina cytarabina 0,5 g/m² dożylnie przez 2 godziny (10 dawek) w dniach 2-6. Pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymywali różne leczenie indukcyjne i postremisyjne po zastosowanym badanym schemacie FTA.

Celem profilaktyki zapalenia spojówek wywołwanego przez cytarabinę pacjenci otrzymywali 3 razy dziennie sól fizjologiczną lub krople oczne z kortykosteroidami. Drugi kurs FTA podawano, gdy osiągnięto co najmniej odpowiedź częściową, a w wyniku leczenia toksyczności pozaszpikowej osiągnięto poziom II lub niższy. Dzienną dawkę topotekanu zredukowano o 25%, gdy poziom kreatyniny w krwi wzrastał do 2 mg/ml lub o 50%, gdy poziom ten wzrósł > 2 mg/ml we wcześniejszym kursie terapii. Dawka w drugim kursie leczenia była zredukowana o 25%, gdy wystąpiła toksyczność pozaszpikowa w stopniu >2. U wszystkich pacjentów stosowano profilaktyczną antybiotykoterapię empiryczną (doustny flukonazol 200 mg dziennie, doustny walacyklowir 500 mg dziennie oraz doustnie trimetoprim/sulfametoksazol 1 tabletką dziennie).

Kryteria włączenia:

- pacjenci z nawrotem AML lub postacią AML oporną na leczenie,
- poziom osoczowej bilirubiny < 2 mg/dl,
- poziom osoczowej kreatyniny = 1,5 mg/ml, pacjenci byli włączani do badania, gdy przyczyna podniesionego poziomu kreatyniny jest związana z przebiegającą białaczką.

Kryteria wykluczenia:

- ostra białaczka promielocytowa.

Mediana wieku pacjentów wynosiła 63 lata (przedział 32-80 lat. Dziewięciu pacjentów (53%) było w wieku ≥ 60 lat.

▪ Badanie Bolanos-Meade 2004

Jest to jednoramiennie badanie II fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu chemioterapii cytarabina + topotekan + mitoksantron w populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową w wieku powyżej 60 lat. Do badania włączono 32 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 69 lat (przedział 60-84 lata). Pacjenci z ostrą białaczką szpikową *de novo* stanowili 56% populacji (n=18). U żadnego spośród pacjentów nie stwierdzono korzystnych cytogenetycznych czynników prognostycznych.

Kryteria włączenia:

- dorośli pacjenci powyżej 60 roku życia,
- nowo zdiagnozowana ostra białaczka szpikowa (łączenie z AML będącą wynikiem zespołu mielodysplastycznego wysokiego ryzyka: oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją i przewlekła białaczka mielomonocytoza oraz AML 2°).

Kryteria wykluczenia:

- ostra białaczka promielocytowa,
- kardiomiopatia lub zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie.

Pacjenci z chorobą resztkową lub progresją choroby oraz pacjenci, którzy odmówili przyjęcia terapii konsolidacyjnej zostali wyłączeni z protokołu badania.

Na leczenie indukcyjne składały się: topotekan 4,5 mg/m² *i.v.* powyżej 72 godzin (1,5 mg/m²/dobę) w dniach 1-3, cytarabina 2g/m² *i.v.* powyżej 72 godzin ciągłej infuzji w dniach 3-5 oraz mitoksantron 40 mg/m² w 10 dniu cyklu. Pacjenci, u których osiągnięto odpowiedź całkowitą (CR) otrzymali drugi cykl leczenia ok. miesiąc po opuszczeniu szpitala czyli we wczesnej fazie pierwszej remisji. Pacjenci z leukostazą lub obwodową liczbą blastów $\geq 75,000 \times 10^9/l$ otrzymywali dodatkowo cyklofosfamid oraz mesnę. Pacjenci otrzymywali allopurinol, wodorotlenek glinu, krople oczne z kortykosteroidami, leki przeciwwymiotne oraz norfloksacynę jako leczenie wspomagające

▪ Badanie Estey 2001

Celem tego badania obserwacyjnego było porównanie schematów chemioterapii zawierających topotekan w skojarzeniu z cytarabiną (TA), fludarabiny w skojarzeniu z cytarabiną (FA) oraz idarubicyny w skojarzeniu z cytarabiną (IA) w leczeniu nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki szpikowej (AML) lub zespołów mielodysplastycznych o podobnym rokowaniu jak AML (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją oraz w niektórych przypadkach również oporna niedokrwistość) z wykluczeniem ostrej białaczki promielocytowej. Spośród 1279 pacjentów leczonych w okresie 1991-1999 roku, 322 (25%) otrzymało schemat IA, 600 (47%) schemat FA i 357 (28%) schemat TA..

Przeprowadzone w ciągu dekady badania nie były próbami randomizowanymi, jednak każde z nich obejmowało dorosłych pacjentów w każdym wieku i z różnym ryzykiem cytogenetycznym, co umożliwiło dokonanie porównania tychże schematów chemioterapii i przedstawienie ich w omawianej publikacji. Grupa pacjentów leczona schematem IA stanowiła odwołanie dla pozostałych opcji terapeutycznych.

W niektórych okresach badania przydział pacjentów do grupy badanej był zależny od charakterystyki chorych uwzględnionej w protokole i zakładał preferencyjne włączenie pacjentów do leczenia określonymi schematami chemioterapii. W związku z powyższym w grupie leczonej IA częściej obserwowano prawidłowy kariotyp lub inv(16) czy też t(8;21), a pacjenci byli młodszy niż w pozostałych grupach. Dodatkowo w grupie leczonej IA rzadziej obserwowano mielodysplazję szpiku lub wcześniejsze zaburzenia hematologiczne.

Poprzez leczenie z zastosowaniem schematu chemioterapii IA, TA lub FA rozumie się szereg różnych schematów chemioterapii zawierających w swoim składzie przynajmniej idarubicynę i cytarabinę (IA), fludarabinę i cytarabinę (FA) oraz topotekan i cytarabinę (TA). Wszystkie uwzględnione opcje terapeutyczne wymieniono poniżej (w nawiasie podano liczbę pacjentów):

schemat chemioterapii IA:

- idarubicyna + cytarabina (n=119)
- idarubicyna + cytarabina + G-CSF (n=145)
- idarubicyna + cytarabina + lizofilina (n=35)
- idarubicyna + cytarabina + G-CSF + tretynoina (n=23)

schemat chemioterapii FA:

- fludarabina + cytarabina (n=79)
- fludarabina + cytarabina + G-CSF (n=137)
- fludarabina + cytarabina + idarubicyna (n=53)
- fludarabina + cytarabina + idarubicyna + G-CSF (n=191)
- fludarabina + cytarabina + idarubicyna + tretynoina (n=55)
- fludarabina + cytarabina + idarubicyna + tretynoina + G-CSF (n=85)

schemat chemioterapii TA:

- topotekan + cytarabina (n=98)
- topotekan + cytarabina + cyklofosfamid + G-CSF (n=259)

Wszystkie schematy zawierały w przybliżeniu taką samą dawkę cytarabiny wynoszącą 1-2g/m²/dobę przez 4-5 dni (4 dni, gdy w skojarzeniu z idarubicyną). Idarubicynę podawano w dawce 12 mg/m²/dobę w dniach 1-3 (schemat IA). Dawka topotekanu wynosiła 1,5 mg/m²/dobę przez 5 dni w ciągłej infuzji. Dawka cyklofosfamidu w schemacie TA wynosiła 300 mg/m² co 12 godzin w dniach 1-3.

W dalszej części opracowania przedstawiono jedynie wyniki dla grupy pacjentów leczonych z zastosowaniem cytarabiny w skojarzeniu z topotekaniem (TA) jako przedmiot zlecenia oraz cytarabiną w skojarzeniu z idarubicyną (IA), którą wymienia się w analizowanych wytycznych klinicznych, w tym w wytycznych polskich opracowanych przez Polską Unię Onkologii w 2013 roku.

Tiotepa

W trakcie wykonanego przeglądu literatury odnaleziono 3 badania (*Christopoulos 2013; Grulich 2008; Nagler 1998*), w których chorzy na ostrą białaczkę szpikową otrzymywali tiotepę.

▪ Badanie Christopoulos 2013

Celem badania *Christopoulos 2013* była ocena długoterminowych efektów terapii skojarzonej tiotepa + fludarabina u pacjentów chorych na ostrą białaczkę szpikową, z nawrotem po pierwszym allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (allo-SCT). Preparaty podawano w ramach leczenia kondycjonującego o obniżonej intensywności, przed drugim przeszczepem. Jest to retrospektywna analiza pojedynczej kohorty.

Grupa badana

Do badania włączono 58 pacjentów, u których między 2000 a 2010 wykonano drugi przeszczep po nawrocie choroby. Mediana wieku wynosiła 53 (23-69) lata, mediana czasu do wystąpienia nawrotu choroby po pierwszym przeszczepie wynosiła 326 (47–2189) dni. Przed leczeniem kondycjonującym u 38 osób stosowano infuzję limfocytów od dawcy (DLI), która okazała się nieskuteczna, pozostali nie kwalifikowali się do DLI. Co najmniej jeden cykl chemioterapii indukcyjnej podano 29 z 58 pacjentów, oporność na leczenie wystąpiła u 18, odpowiedziało 10, jednego pacjenta nie oceniono. U pozostałych osób, bezpośrednio przed leczeniem kondycjonującym, zastosowano lżejsze terapie: 5-dniowe leczenie azacitidyną, chemioterapia arabinozydem cytozyny i/lub antracykliną lub topotekaniem w obniżonej dawce.

U 18 pacjentów fludarabinę w dawce 30 mg/m² podawano na 8, 7, 6, 5 i 4 dni przed przeszczepem (dawka całkowita 150 mg/m²) w 1 godzinnym wlewie, natomiast tiotepę w dawce 5 mg/kg podawano 7, 6 i 5 dni przed przeszczepem (dawka całkowita 15 mg/kg) w 2 godzinnym wlewie, 2 godziny po podaniu fludarabiny. U pozostałych 40 pacjentów, w celu zmniejszenia ilości powikłań zakaźnych, fludarabinę w dawce 30 mg/m² podawano 6, 5 i 4 dni przed przeszczepem (dawka całkowita 90 mg/m²). Stosowano również leczenie profilaktyczne przeciwko GVHD: cyklosporynę, metotreksat, króliczą globulinę antytymocytową i alemtuzumab.

▪ Badanie Grulich 2008

Badanie 2 fazy zastosowania terapii skojarzonej tiotepa + fludarabina jako leczenia przygotowującego do drugiego przeszczepu hematologicznych komórek macierzystych (HCT) u pacjentów z nawrotem choroby po pierwszym przeszczepie.

Grupa badana

Do badania włączono 49 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 52 lata (27-68), 29 osób przeszło wcześniej autologiczny przeszczep, natomiast u 20 wykonano wcześniej przeszczep allogeniczny. Zakwalifikowani pacjenci chorowali na: ostrą białaczkę szpikową (AML) – 18 osób, ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) - 3 osoby, szpiczaka mnogo – 11 osób, chłoniaka – 16 osób, przewlekłą białaczkę szpikową (CML) – 1 osoba. Co najmniej jeden cykl chemioterapii przed przeszczepem otrzymało 37 osób (75%), z czego u 21 osób nie odpowiedziało na leczenie. U 10 spośród 20 pacjentów po przeszczepie allogenicznym, przed drugim przeszczepem podano DLI. Wśród chorych z AML w momencie przeprowadzania 2 przeszczepu było: 5 osób z nieleczonym nawrotem, 6 osób z nawrotem wrażliwym na chemioterapię oraz 7 osób z nawrotem opornym na podaną chemioterapię.

Wszyscy pacjenci w ramach leczenia kondycjonującego o obniżonej intensywności otrzymywali fludarabinę w dawce 30 mg/m² na 8, 7, 6, 5 i 4 dni przed przeszczepem (dawka całkowita 150 mg/m²) w 1 godzinny wlewie oraz tiotepę w dawce 5 mg/kg na 7, 6 i 5 dni przed przeszczepem (dawka całkowita 15mg/kg) w 2 godzinny wlewie, 2 godziny po podaniu fludarabiny. W ramach leczenia profilaktycznego przeciwko GVHD stosowano: cyklosporynę, metotreksat i króliczą globulinę antytymocytową.

▪ Badanie Nagler 1998

Retrospektywne badanie porównawcze z historyczną grupą kontrolną zastosowania schematu zawierającego tiotepę (TTP), cyklofosfamid (CY) i busulfan (BU) w leczeniu kondycjonującym przed autologicznym przeszczepem komórek szpiku u pacjentów z ostrymi białaczkami. Jako historyczną grupę kontrolną wykorzystano wyniki leczenia 29 pacjentów chorych na białaczkę u których zastosowano standardowy schemat leczenia kondycjonującego w postaci cyklofosfamidu i busulfanu.

Grupa badana

Do badania włączono 33 pacjentów: 22 mężczyzn i 11 kobiet. Mediana wieku wynosiła 24 lata (1-55). Na ostrą białaczkę szpikową (AML) chorowało 27 osób a na ostrą białaczkę limfoblastyczną 6 osób. U 28 pacjentów przeszczep wykonano gdy choroba była w stanie pełnej remisji natomiast u 5 osób było w stadium wczesnego nawrotu choroby.

Pacjenci w ramach leczenia kondycjonującego otrzymywali BU w dawce 4 mg/kg na 8, 7, 6 i 5 dni przed przeszczepem, TTP w dawce 5 mg/kg na 4 i 3 dni przed przeszczepem oraz CY w dawce 60 mg/kg na 2 i 1 dzień przed przeszczepem. Po zakończeniu tego etapu leczenia wykonano przeszczep w trakcie którego podano 3,6 (0,5-6,7)x10⁸ komórek szpiku/kg.

Przyjęcie się przeszczepu zdefiniowano jako utrzymanie się całkowitej liczby neutrofilii (ANC) i białych komórek krwi (WBC) przez 3 dni na poziomie odpowiednio: ANC > 0.5x10⁹/l i WBC > 1.0x10⁹/l oraz utrzymywanie się ilości płytek krwi bez suplementacji na poziomie > 25x10⁹/l.

Historyczna grupa kontrolna

Historyczną grupę kontrolną stanowiło 29 pacjentów: 15 mężczyzn i 14 kobiet. Mediana wieku wynosiła 22 lata (2-48). Wszyscy chorowali na AML. U 25 pacjentów przeszczep wykonano gdy choroba była w stanie pełnej remisji natomiast u 4 osób było w stadium nawrotu choroby.

Pacjenci z historycznej grupy kontrolnej otrzymywali w ramach leczenia kondycjonującego BU w dawce 4 mg/kg na 8, 7, 6 i 5 dni przed przeszczepem oraz CY w dawce 50 mg/kg na 4, 3, 2 i 1 dzień przed przeszczepem. Po zakończeniu tego etapu leczenia wykonano przeszczep w trakcie którego podano 3,4 (0,9-7,3)x10⁸ komórek szpiku/kg.

Winorelbina

W trakcie wykonanego przeglądu literatury odnaleziono 3 badania (*Shukla 2014, Steinherz 2010, Kolb 2003*), w których pacjentom pediatrycznym, chorym m.in. na ostrą białaczkę szpikową, podawano

schemat chemioterapii z zastosowaniem winorelbiny (VIN) w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi, w tym również tymi, które są także przedmiotem oceny w niniejszym raporcie, tj.: topotekan, tiotepa oraz klofarabina lub gemcytabina. Poniżej opisano pokrótce metodykę odnalezionych badań.

▪ Badanie Shukla 2014:

Jest to jednoramienne badanie II fazy, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chemioterapii w schemacie TVTC (topotekan 1mg/m²/dzień cięży 120 min wlew *iv*. w dniach 0-4, winorelbina 20mg/m²/1x/tydzień 6-10min. wstrzyknięcie *iv* w dniu: 0, 7 i 14., tiotepa 15mg/m²/dzień 2-godz. wlew *iv* dnia 2., klofarabina w 1 cyklu: 40mg/m²/dzień, zaś w 2 cyklu: 30mg/m²/dzień w 2 godz. wlew *iv* przez 5 kolejnych dni (3-7 dzień cyklu)) u pediatrycznych pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) i ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myelogenous leukemia*, AML). Dodatkowo chorzy otrzymywali również deksametazon w dawce 15mg/m²/dzień, w 3 dniu cyklu jako profilaktykę przeciwko zespołowi przesiąkania włóściczek. W badaniu tym przyjęto następujące kryteria włączenia:

- stwierdzenie 20% blastów w szpiku kostnym,
- wiek między 1-29 lat,
- stan sprawności wg. skali Karnofsky'ego lub Lansky ≥ 70 ,
- odpowiednia czynność: wątroby (stężenie związanej bilirubiny w surowicy krwi ≤ 2 mg/dl, poziom aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej ≤ 4 x GGN), nerek (stężenie kreatyniny w surowicy wg wieku lub klirens kreatyniny > 60 ml/min/1,73m²), serca (frakcja wyrzutowa serca w echokardiogramie $> 50\%$)
- pacjenci z AML byli kwalifikowani do badania, jeżeli spełniali jedno z następujących kryteriów: oporność na leczenie indukcyjne lub jakikolwiek nawrót choroby.

Natomiast kryteria wykluczenia obejmowały:

- wcześniejsze leczenie klofarabiną,
- niekontrolowane zakażenia układowe,
- < 14 dni od zakończenia przyjmowania poprzednich leków cytotoksycznych (< 7 dni w przypadku chorych z gwałtownie postępującą chorobą i u których nie stwierdzono objawów toksyczności poprzedniej terapii),
- objawowa choroba OUN (chorzy z objawową chorobą mogli zostać włączeni do badania).

Do badania *Shukla 2014* włączono ostatecznie 17 chorych spełniających kryteria włączenia, przy czym na AML chorowało 12 (70%) z nich. Mediana wieku wynosiła 10 lat (w zakresie od mniej niż roku do 24 lat). Ponadto 82% włączonych pacjentów było uprzednio leczonych 1 schematem chemioterapii.

▪ Badanie Steinherz 2010

Jest to badanie jednoramienne I fazy, mające na celu określenie maksymalne tolerowanej dawki (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) klofarabiny w przypadku podawania jej w skojarzeniu z TOP, VIN i TT oraz deksametazonem (TVTC) w populacji pacjentów pediatrycznych. Włączano do niego chorych:

- poniżej 21 roku życia,
- $> 20\%$ blastów w szpiku kostnym lub dowody nawracającej choroby w co najmniej jednym miejscu poza szpikiem,
- z odpowiednią funkcją serca, wątroby i nerek,
- stanem sprawności $> 70\%$ wg skali Karnofsky/Lansky,
- brakiem objawów toksyczności wcześniejszej terapii,

Ponadto w przypadkach pacjentów z AML, kwalifikowano ich do badania po 1 nawrocie lub gdy byli oporni na leczenie indukcyjne. Do badania włączano również chorych w przypadku bezobjawowej choroby OUN.

Ostatecznie do badania włączono 12 chorych z ALL lub AML. Otrzymali oni 14-dniowe leczenie indukcyjne, przeprowadzone za pomocą CTH w schemacie TVTC, w którym klofarabinę podawano w dawce: 30 lub 40 mg/m²/dzień. Spośród włączonych pacjentów jedynie 4 było chorych na AML, spośród których 3 otrzymywało klofarabinę w wyższej dawce. Mediana wieku wynosiła 10,5 lat (w zakresie 1-25 – na prośbę jednego pacjenta w wieku 25 lat, włączono go do badania pomimo wieku niezgodnego z kryteriami włączenia).

▪ Badanie Kolb 2003

Jest to nierandomizowane jednoramienne badanie II fazy, mające na celu ocenę skuteczności zastosowania wielolekowego schematu chemioterapii: TVTG (topotekan 1mg/m²/dzień ciągły wlew *i.v.* w dniach 1-5, winorelbina 20mg/m²/dzień wstrzyknięcie *i.v.* w dniu: 0, 7 i 14 oraz 21 – jeżeli bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) była > 500/μl, tiotepa 15mg/m²/dzień 4-godz. wlew *i.v.* dnia 2., gemcytabina 10mg/m²/min¹⁰, ciągły 6-godz. wlew *i.v.* dnia 7, jeżeli stwierdzono >25% blastów w szpiku kostnym lub utrzymywanie się krążących komórek blastycznych we krwi obwodowej oraz jeśli poziom transaminaz wątrobowych był < 5x normalnego poziomu, a bilirubina <1,5x normalnego poziomu), jako terapii reindukcyjnej w nawrotowej lub odpornej białaczce (w tym ostrej białaczce szpikowej – AML) u pacjentów pediatrycznych. Ponadto w dniach: 7-14 chorzy otrzymywali również deksametazon w dawce 45 mg/m².dzień p.o. lub *i.v.* podzielony na 3 dawki/dzień. Do niniejszego badania włączano chorych:

- z nawrotem ostrej białaczki, pomimo zastosowania wszystkich standardowych opcji terapeutycznych i/lub opornych na standardowe leczenie;
- z prawidłowym poziomem kreatyniny, transaminaz wątrobowych (<5x norma) oraz bilirubiny całkowitej w surowicy krwi (<1,5x norma).

Do badania włączono 28 chorych, w tym 9 (32%) z AML. Mediana wieku wynosiła 10,8 lat (w zakresie: 1-24 lata). Gemcytabinę dołączono do podawanego schematu CTH u 15 (54%) chorych. Pozostałych 5 pacjentów nie otrzymało GEM ze względu na: hepatotoksyczność (2 pacjentów) lub decyzję lekarza i rodziny o bezsensowności dalszej terapii, ze względu na szybką progresję choroby (3 chorych).

Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych:

- Nie odnaleziono badań RCT III fazy dla zastosowania pegylowanej doksorubicyny, topotekanu, thiotepy oraz vinorelbiny w ocenianym wskazaniu, z tego powodu zdecydowano się na włączenie do analizy dowodów o niższej jakości i wiarygodności. Analiza efektywności klinicznej więc oparta w dużej mierze na nierandomizowanych i niezaślepionych badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej czyli na dowodach o niskiej wiarygodności.
- Badania zostały przeprowadzone na stosunkowo małej populacji co może mieć istotny wpływ na wiarygodność zewnętrzną uzyskanych w nim wyników i wysnutych na ich podstawie wniosków (w szczególności odnosi się to do populacji pediatrycznej gdzie ocenie skuteczności poddawano kilkusobowe grupy pacjentów, natomiast wyniki przedstawiano dla całej populacji pacjentów włączonych do badania).

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Opracowania wtórne

Meta-analiza Zioqas 2011

Sieciowa meta-analiza badań RCT dotyczących terapii indukcyjnych u starszych pacjentów (>60) z ostrą białaczką szpikową. Celem pracy było oszacowanie skuteczności różnych terapii indukcyjnych w powyższej grupie pacjentów. Dnia 30 września 2010 r. przeprowadzono wyszukiwanie w biomedycznych bazach danych: PubMed, EmBase oraz Cochrane Library. Ocenianym punktem końcowym była odpowiedź całkowita (CR). Pierwotnie wyodrębniono 42 różne terapie indukcyjne. Podczas przeprowadzania analizy wzięto pod uwagę następujące czynniki: parametry prognostyczne (wiek, status choroby, czynniki cytogenetyczne, stopień złośliwości choroby), wyniki leczenia (DFS, OS, CR, śmierć w fazie indukcji) oraz stopień mielotoksyczności (mediana czasu do normalizacji poziomu neutrofilii i płytek krwi, czas hospitalizacji). Na podstawie pośrednich oraz bezpośrednich porównań z najbardziej popularną terapią indukcyjną (daunorubicyna 30-60 mg/m² przez 3 dni + arabinozyd cytozyny 100 mg/m² przez 7-10 dni) wyznaczono ilorazy szans (OR) dla każdej z terapii.

Do analizy zakwalifikowano 65 badań RCT (łącznie 15 110 pacjentów) w których przeprowadzono 64 bezpośrednie porównania różnych terapii indukcyjnych. Do opracowania włączono badania z co najmniej 2 różnymi ramionami, porównującymi leczenie indukcyjne u starszych pacjentów, opublikowane po angielsku. Mediana ilości pacjentów w badaniach włączonych do opracowania wynosiła 123. W wyniku

¹⁰ całkowita dawka gemcytabiny to 3 600mg/m²/dawkę

przeprowadzonej meta-analizy istotnie statystyczne różnice w CR wykazano w 14 badaniach, w oryginalnych publikacjach istotne statystyczne różnice w skuteczności porównywanych interwencji uzyskano w 12 badaniach. Mediana wieku włączanych pacjentów wynosiła 68 lat, 18% chorowało na wtórną postać AML, 21,1% osób znajdowało się w złym stanie ogólnym, 26,7% pacjentów miało niekorzystny profil cytogenetyczny. Odpowiedź całkowita (CR) wystąpiła u 49,3% pacjentów. W analizie nie wykazano znaczących statystycznie różnic w toksyczności pomiędzy porównywanymi schematami leczenia.

W meta-analizie wykazano wyższą ilość CR u pacjentów leczonych z pomocą terapii indukcyjnej idarubicyna + arabinozyd cytozyny z dodatkiem kwasu trans-retinowego [OR= 1,93 (1,06 –3,49)] lub lomustyny [OR= 1,76 (1,08 –2,88)] w porównaniu do terapii daunorubicyna + arabinoza. Wykazano również niższą ilość CR u pacjentów u których zastosowano: brak leczenia [OR= 0,01 (0,001– 0,19)], klofarabinę [OR= 0,15 (0,04–0,58)], daunorubicynę + topotekan [OR=0,03 (0,002– 0,64)], gemtuzumab ozogamicyny w schemacie dawkowania 1, 3 i 5 dnia [OR= 0,06 [0,01– 0,51]] oraz gemtuzumab ozogamicyny w schemacie dawkowania 1 i 8 dnia [OR= 0,05 (0,01– 0,32)] w porównaniu do terapii daunorubicyna + arabinoza. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami dla mediany czasu przeżycia, jednak wykazano istotny statystycznie wzrost czasu przeżycia w trakcie ostatnich 30 lat (OS=1,8 miesiąca w 1976 vs. OS=17 miesięcy w 2010), co najprawdopodobniej odzwierciedla postęp w terapii ostrej białaczki szpikowej.

W analizie uwzględniono 3 schematy zawierające oceniane w niniejszym raporcie substancje lecznicze: topotekan + wysokie dawki arabinozydu cytozyny + cyklofosfamid [84 pacjentów, mediana wieku 71 (65-89), CR wystąpił u 52,4%], daunorubicyna + topotekan [11 pacjentów, mediana wieku 68 (50–84)] i topotekan + wysokie dawki arabinozydu cytozyny [45 pacjentów, mediana wieku 71 (65–89), mediana OS = 9 miesięcy, CR wystąpił u 51.1%]. W porównaniu do przyjętego schematu odniesienia (daunorubicyna + arabinoza) dla schematów topotekan + wysokie dawki arabinozydu cytozyny + cyklofosfamid i topotekan + wysokie dawki arabinozydu cytozyny nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu CR [odpowiednio OR= 0,62 (0,22–1,78) i OR= 0,66 (0,36–1,22)], natomiast dla schematu daunorubicyna + topotekan wykazano istotnie statystycznie mniejszą częstość osiągnięcia przez pacjentów CR [OR= 0,03 (0,002–0,64)].

6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

Topotekan

▪ Badanie *Prébet* 2012

Wyniki badania *Prébet* 2012 wykazały, że wyższy odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR) w grupie pacjentów leczonych topotekaniem w skojarzeniu z cytarabiną w porównaniu z grupą kontrolną, w której stosowano leczenie cytarabiną w skojarzeniu z antracykliną, jednak różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Dodatkowo wykazano wyższy odsetek przeprowadzonych transplantacji, dłuższą medianę przeżycia całkowitego (OS) oraz niższą skumulowaną częstość nawrotu AML w grupie leczonej topotekaniem w skojarzeniu z cytarabiną w porównaniu z historyczną grupą kontrolną. W czasie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy (mediana): 16 pacjentów przeżyło a 15 zmarło (z powodu progresji choroby: 12 pacjentów, w czasie fazy indukcyjnej: 2 pacjentów, w remisji: 1 pacjent z powodu przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Skuteczność topotekanu w skojarzeniu z cytarabiną na podstawie badania *Prébet* 2012

	TA (grupa badana)	AA (historyczna grupa kontrolna)	wartość p
CR n(%)	25 (80,6) ¹¹ 95%CI: 62,5-92,5	18 (58,1) 95%CI: 45-72,4	0,054
odsetek allo-HSCT w CR1 n/N (%)	17/25 (68)	6/18 (33)	0,02
OS [mies., mediana]	29 95%CI: 17-NR	16 95%CI: 10-21	0,03

¹¹ Dwóch pacjentów przeszło do leczenia schematami ratunkowymi oraz dwóch zmarło w trakcie prowadzonego leczenia indukcyjnego. Przeprowadzono leczenie konsolidacyjnego u wszystkich pacjentów, u których osiągnięto całkowitą odpowiedź na leczenie (mediana ilości kursów wynosiła 2; przedział 1-3).

CIR w 25 mies. obserwacji [%] ¹²	38	67	0,03
---	----	----	------

TA – cytarabina + topotekan; AA – cytarabina + antracyklina; CR (ang. *complete response*) – odpowiedź całkowita; CR1 – pierwsza odpowiedź całkowita; OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite; NR (ang. *not reached*) – nie osiągnięto; CIR (ang. *cumulative incidence of relapse*) – skumulowana częstość nawrotu choroby

▪ **Badanie Giles 2004**

6 uczestników badania (35%) było pierwotnie opornych na leczenie indukcyjne i nigdy nie osiągnęli odpowiedzi całkowitej (CR). Spośród badanej grupy pacjentów (N=17), u 6 osób (35%) osiągnięto całkowitą odpowiedź na leczenie (CR)¹³. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 17 tygodni (przedział 1-154 tygodnie), a odsetek przeżycia w 12-miesięcznym okresie obserwacji wyniósł 18%.

▪ **Badanie Bolanos-Meade 2004**

Spośród 32 pacjentów włączonych do badania, odpowiedź całkowitą uzyskano u 19 (59%) chorych¹⁴. Nie wykazano różnicy w odniesieniu do CR w grupach pacjentów z niekorzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów bez rozróżnienia ze względu na diagnozę wynosiła 6,5 miesiąca, natomiast mediana przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS) 7,7 miesiąca. Nie wykazano różnic w medianie OS i DFS w grupach pacjentów z różnym ryzykiem cytogenetycznym (niekorzystne vs pośrednie ryzyko cytogenetyczne: OS p=0,16, DFS p=0,24) oraz etiologią choroby (AML *de novo* vs MDS/2°: OS p=0,86, DFS p=0,37). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Skuteczność topotekanu w skojarzeniu z cytarabiną i mitoksantronem na podstawie badania Bolanos-Meade 2004

	AML <i>de novo</i>	MDS/2° AML	Razem
Liczebność grup	n=18	n=14	n=32
CR n(%)	11 (61)	8 (57)	19 (59)
OS [mies., mediana]	bd	bd	6,5 95%CI: 3,1-9,2
DFS* [mies., mediana]	bd	bd	7,7 95%CI: 6,1-13,7

* pacjenci odpowiadający na leczenie

CR (ang. *complete response*) – odpowiedź całkowita; AML (ang. *acute myeloid leukemia*) – ostra białaczka szpikowa; MDS (ang. *myelodysplastic syndrome*) – zespoły mielodysplastyczne; OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite; DFS (ang. *disease free survival*) – przeżycie wolne od objawów choroby; bd – brak danych

▪ **Badanie Estey 2001**

W odniesieniu do całkowitej remisji (CRem) nie wykazano równoważnej skuteczności schematów chemioterapii TA oraz IA.¹⁵ Wyniki analizy dowodzą dłuższej mediany czasu wolnego od zdarzenia (EFS) w remisji wśród pacjentów leczonych schematami chemioterapii IA w porównaniu ze schematami chemioterapii TA. Autorzy badania dodatkowo wskazują, że oszacowane ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w grupie pacjentów leczonych schematami TA było o 53% wyższe niż wśród pacjentów leczonych schematami chemioterapii IA. Oszacowana mediana przeżycia całkowitego podobnie jak pozostałe punkty końcowe świadczy o lepszej skuteczności terapii z zastosowaniem schematów IA i wynosi 77 miesięcy w grupie IA i 41 miesięcy w grupie TA. Wykazano, że zarówno postawiona diagnoza (ostra białaczka szpikowa lub zespoły mielodysplastyczne) jak i analizowane czynniki predykcyjne (m.in. wiek, ryzyko cytogenetyczne)

¹² W momencie ostatniej obserwacji u 8 pacjentów (32%) stwierdzono nawrót choroby, a u 17 (68%) utrzymywała się ciągła odpowiedź na leczenie. Skumulowana częstość występowania nawrotu w 12-miesięcznym okresie obserwacji wyniosła 8%.

¹³ Blasty w szpiku kostnym na poziomie ≤ 5%, granulocyty > 10⁹/l, trombocyty >100 x 10⁹/l.

¹⁴ W związku z hiperleukocytozą przebiegającą z leukostazą, u 7 pacjentów zastosowano dodatkowo cyklofosfamid. W przypadku 4 chorych z tej grupy osiągnięto całkowitą odpowiedź na leczenie (CR).

¹⁵ Schematy TA i IA rozumiane jako grupa schematów chemioterapii zawierających w swoim składzie przynajmniej topotekan i cytarabinę (TA) lub przynajmniej idarubicynę i cytarabinę (IA).

pozostają bez wpływu wnioskuje o odnośnie efektu leczenia z zastosowaniem analizowanych schematów chemioterapii, zarówno w odniesieniu do CR, EFS jak i przeżycia.

Tabela 29. Skuteczność topotekanu w skojarzeniu z cytarabiną lub z cytarabiną, cyklofosfamidem i G-CSF na podstawie badania Estey 2001

	TA	IA
Liczebność grup	n=357	n=322
CRem n(%)		
<i>I kurs leczenia indukcyjnego</i>	211(59)	248(77)
<i>II kurs leczenia indukcyjnego</i>	n=49*	n=39*
	12(24)	20(51)
OS [mies., mediana]	41 95%CI: 35-50	77 95%CI: 57-88
EFS w CRem [mediana, tyg.]	36 95%CI: 27-44	63 95%CI: 55-76
zgon lub nawrót choroby	RR=1,53	

* Liczba pacjentów poddanych drugiemu cyklowi leczenia indukcyjnego.

TA – topotekan + cytarabina; IA – idarubicyna + cytarabina; CRem (ang. *complete remission*) – odpowiedź całkowita; EFS (ang. *event free survival*) – przeżycie wolne od zdarzeń (zdarzenie definiowane jako nawrót choroby lub zgon w okresie remisji).

Tiotepa

▪ Badanie Christopoulos 2013

Przeszczep przyjął się u 53 pacjentów, 5 osób zmarło wkrótce po operacji, u 1 konieczne było ciągle podawanie płytek krwi i zmarł 146 dni po przeszczepie. Miesiąc po operacji pełny chimeryzm z komórkami dawcy wystąpił u 35 pacjentów, częściowy chimeryzm wystąpił u 17 pacjentów natomiast 6 pacjentów nie oceniono.

Odpowiedź całkowita wystąpiła u 50 pacjentów, natomiast u 3 wystąpiła trwała postać choroby. Mediana okresu follow-up wynosiła 6,7 roku. Podczas ostatniej oceny żyło 8 pacjentów (od 1,1 do 11,5 lat po przeszczepie). Po 3 latach OS wynosił 17,7% (9-28,9) a EFS wynosił 12,5% (5,4–22,9). Zmarło 50 pacjentów z czego 15 umarło w ciągu 100 od przeszczepu. Główną przyczyną śmierci był nawrót choroby: 34 przypadki. Nawrót choroby po 3 latach wystąpił u 56.1% (44.5–70.7) pacjentów, natomiast śmierć powiązana z terapią nastąpiła u 31.4% (21.4–46.1) osób.

Dobrymi czynnikami prognostycznymi były: niski wiek pacjenta oraz długi czas do wystąpienia nawrotu choroby po pierwszym przeszczepie. 3 letni OS w populacji ≤ 60 lat wynosił 22.4% (11.3–35.7). U pacjentów z nawrotem choroby po ponad 12 miesiącach od pierwszego przeszczepu OS wynosił 11,2 miesiąca, a u pacjentów z nawrotem w trakcie pierwszego roku od pierwszego przeszczepu OS wynosił 4,8 miesiąca. Pacjenci u których wystąpiły oba pozytywne czynniki prognostyczne (20 osób) po 3 latach osiągnęli OS na poziomie 40.9% (18.5–62.3) a EFS na poziomie 25.7% (8.6–47.2).

▪ Badanie Grulich 2008

Ewaluację przeprowadzono u 46 pacjentów, 3 osoby zmarły przed przeszczepem. Miesiąc po operacji pełny chimeryzm z komórkami dawcy wystąpił u 38 osób, częściowy chimeryzm wystąpił u 3 osób natomiast 2 pacjentów nie oceniono z przyczyn technicznych.

Całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 19 pacjentów, częściowa u 14 pacjentów natomiast u 10 osób nie było odpowiedzi. U 6 osób nie przeprowadzono oceny odpowiedzi na leczenie z powodu wczesnej śmierci. Nawrót lub progresja choroby po przeszczepie wystąpiła u 20 z 43 (47%) ocenionych pacjentów, 3 osoby z AML nigdy nie osiągnęły remisji i zmarły z powodu postępującej białaczki, 6 osób po progresji z łagodną formą chłoniaka lub szpiczaka żyło dzięki terapii ratunkowej. Spośród 49 włączonych do badania pacjentów, momencie publikacji wyników badania żyło 16 osób, z czego 9 w stanie całkowitej remisji.

Oszacowane prawdopodobieństwo nawrotu/progresji choroby w 1 roku po przeszczepie wynosiło 55.1% (95% CI: 38.2–72).

Mediana czasu przeżycia dla wszystkich pacjentów wynosiła 206 dni (2–1344). Oszacowany OS po 1 roku wynosił 42.6% (95% CI 28.7–56.6%), natomiast EFS wynosił 38.1% (95% CI 24.4–51.8). Nie wykazano różnicy w czasie przeżycia między grupą pacjentów, którzy za pierwszym razem otrzymali allogeniczny lub autologiczny przeszczep. Istotna statystycznie różnica w przeżyciu wystąpiła między pacjentami u których nawrót choroby po pierwszym przeszczepie nastąpił w ciągu pierwszego roku [OS po 1 roku na poziomie 27%; 95% (CI: 7–48.5)] i pacjentami z nawrotem choroby po ponad roku od przeszczepu [OS po 1 roku na poziomie 51.2% (95% CI: 33.5–68.9)]. W momencie publikacji badania żyło 14 osób (45%) z grupy z nawrotem po ponad roku od pierwszego przeszczepu i 2 osoby (11%) z grupy z nawrotem w trakcie pierwszego roku po pierwszym przeszczepie.

Oceniono wyniki leczenia 14 pacjentów z AML: u 10 (71%) wystąpiła odpowiedź całkowita a 5 osób żyła w momencie publikacji wyników badania z medianą okresu follow-up wynoszącą 442 dni (217–1149). Oszacowany OS dla wszystkich 18 pacjentów z AML po 1 roku od drugiego przeszczepu wynosił 25.9% (95% CI: 5–46.8).

- **Badanie Nagler 1998**

Między porównywanymi grupami nie wykazano istotnych różnic pod względem czasu przyjęcia się przeszczepu. W grupie otrzymującej TTP mediana czasu do osiągnięcia ANC > $0.5 \times 10^9/l$ wynosiła 20 dni (zakres: 11–46 dni) vs. 22 dni (zakres: 8–39 dni) w historycznej grupie kontrolnej, zaś mediana czasu do osiągnięcia WBC > $1.0 \times 10^9/l$ wynosiła odpowiednio 18 dni (zakres: 10–36 dni) vs. 18 dni (zakres: 9–37 dni) w historycznej grupie kontrolnej oraz mediana czasu do osiągnięcia poziomu płytek krwi > $25 \times 10^9/l$ wynosiła 39 dni (zakres: 14–127 dni) vs. 42 dni (18–195 dni) w historycznej grupie kontrolnej.

W badaniu tym nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla następujących punktów końcowych:

- ❖ odsetka chorych, którzy osiągnęli 72 mies. OS: 33% (95%CI:18-49%) w grupie badanej vs 38% (95%CI: 21-55%) w grupie kontrolnej (p=0,59),
- ❖ odsetka chorych z DFS: 33% (95%CI:18-49%) w grupie badanej vs 34,5% (95%CI:18-52%) w grupie kontrolnej (p=0,61),
- ❖ odsetka chorych z nawrotem choroby: 61% pacjentów z grupy badanej vs 52% pacjentów z grupy kontrolnej (p=0,36).

Ponadto nie wykazano również różnic w występowaniu tych punktów końcowych między populacją chorych na AML i ALL w badanej grupie.

Winorelbina w skojarzeniu z topotekaniem i tiotepą

- **Badanie Shukla 2014**

Całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 69% wszystkich chorych włączonych do tegoż badania, zaś w subpopulacji chorych na AML u 67%. Natomiast spośród 11 pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (ang. *complete response*, CR) lub całkowitą odpowiedzią na leczenie bez poprawy w liczbie płytek krwi (ang. *CR without platelet recovery*, CRp), 9 (82%) pacjentów przystąpiło bezpośrednio do przeszczepu komórek macierzystych (ang. *stem cell transplantation*, HSCT). Dwóch chorych (12-letnia dziewczynka z nawrotową AML oraz 16-letni chłopiec z nawrotową ALL) uzyskało natomiast całkowitą remisję po jednym cyklu TVTC, ale nie byli oni w stanie otrzymywać drugiego cyklu leczenia lub podejść do HSCT z powodu toksyczności.

- ❖ **Badanie Steinherz 2010**

Całkowitą odpowiedź na zastosowane leczenie stwierdzono u 2 (33%) chorych, leczonych klofarabiną w dawce $30 \text{ mg/m}^2/\text{dzień}$, w tym u jednego pacjenta z AML. W tej grupie również u 1 chorego, zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie (u chorej na AML stwierdzono normokomórkowy szpik kostny, jednakże z 5% pozostałością blastów). Natomiast w grupie chorych, otrzymujących klofarabinę w dawce $40 \text{ mg/m}^2/\text{dzień}$ u 5 (83%) chorych wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, zaś u 4 z nich przeprowadzono przeszczep komórek macierzystych.

❖ Badanie Kolb 2003

Całkowitą odpowiedź uzyskało 10 (36%) włączonych pacjentów, z czego 4 chorych na AML. Ponadto u jednego chorego nastąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, zaś u 2 częściowa odpowiedź na leczenie, bez poprawy liczby płytek krwi – w tym u jednego z AML.

Szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności stosowania **winorelbiny** w wielolekowych schematach chemioterapii (TVTC i TVTG), pochodzące z odnalezionych badań, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Wyniki odnalezionych badań klinicznych w odniesieniu do skuteczność winorelbiny, stosowanej w wielolekowych schematach chemioterapii (TVTC i TVTG)

Punkt końcowy, n(%)	Populacja	Badanie (grupy)			
		Shukla 2014 ¹⁶	Steinherz 2010 ¹⁷		Kolb 2003 ¹⁸
		TVTC, N=16*	TVTC, N=12		TVTG, N=28
			30 mg/m ²	40 mg/m ²	
ORR	ogólna	11 (69)	-	-	-
	AML, N=12 -	8 (67)	-	-	-
CR	ogólna	10 (63)	2 (33)	5 (83)	10 (36)
	AML, N=1 3 9	-	1 (17)	-	4 (44)
CRp	ogólna	1 (6)	-	-	-
PR	ogólna	-	1 (17)	-	1 (4)
PRa	ogólna	2 (12)	-	-	-
PR-P	ogólna	-	-	-	2 (7)
	AML, N= - - 9	-	-	-	1 (11)
NR	ogólna	3 (19)**	-	-	15 (53)
HSCT	ogólna	9 (56)	3 (50)	4 (67)	10 (36)***

ORR – ang. *overall response rate* – wskaźnik całkowitej odpowiedzi; CR – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź; PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź; NR – ang. *not respond* – brak odpowiedzi; HSCT – ang. *hematopoietic stem cell transplantation* - transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych

* wyniki dotyczące skuteczności podano dla 16 z 17 włączonych chorych, z wyłączeniem jednego pacjenta, który w chwili rekrutacji miał mniej niż 20% blastów w szpiku kostnym.

** podano liczbę chorych, u których nastąpiła progresja choroby.

*** w tym allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych wykonano u chorego na AML.

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Topotekan

▪ Badanie Prébet 2012

Autorzy badania *Prébet 2012* stwierdzili umiarkowaną toksyczność hematologiczną (neutropenia i trombocytopenia) oraz umiarkowaną toksyczność niehematologiczną bez zdarzeń niepożądanych III i IV

¹⁶ definicje punktów końcowych w badaniu *Shukla 2014*: ORR: suma CR i CRp; CR: białaczka M1 (<5% blastów) oraz poprawa liczby obwodowych ciałek krwi (płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$, bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$); CRp: stan odpowiadający CR poza osiągnięciem poprawy liczby obwodowych płytek krwi (< $75 \times 10^9/l$); PR: z funkcją szpiku kostnego >5% i <25% blastów z poprawą liczby płytek i neutrofilów; PRa: częściowa odpowiedź z aplazją szp ku ze szpikiem ubogo komórkowym z <5% blastów i bez poprawy morfologii krwi.

¹⁷ definicje punktów końcowych w badaniu *Steinherz 2010*: CR: całkowita odpowiedź, określona jako <5% blastów w szpiku kostnym z prawidłową morfologią krwi obwodowej (ANC $\geq 1 000/\mu l$, liczba płytek krwi > 75 000/ μl); CRp: CR bez stwierdzenia prawidłowego poziomu płytek krwi (< 75 000/ μl); PR: częściowa odpowiedź, 5-25% blastów w szpiku kostnym, ANC > 1 000/ μl i liczba płytek krwi >75 000/ μl ; PRp: PR bez stwierdzenia prawidłowego poziomu płytek krwi (<75 000/ μl); PRa: PR z aplazją szp ku ze szpikiem ubogo komórkowym z <5% blastów i bez poprawy morfologii krwi; NR: chorzy, którzy nie odpowiedzieli na zastosowane leczenie, mogła u nich wystąpić stabilizacja choroby, lub jej progresja.

¹⁸ definicje punktów końcowych w badaniu *Kolb 2003*: CR: brak mierzalnej choroby pozaszpikowej, < 5% blastów w szpiku kostnym (białaczka M1) u chorych z ANC > 500/ μl i liczbą płytek krwi > 75 000/ μl ; PR: częściowa odpowiedź z 5-25% blastów w szpiku kostnym i ANC > 500/ μl i liczbą płytek krwi > 75 000/ μl ; PR-R: częściowa odpowiedź z wyjątkiem poprawy liczby płytek krwi (<75 000/ μl); NR: chorzy, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie.

stopnia i tylko jednym przypadkiem zapalenia mózdzku stopnia II związanym z podawaniem cytarabiny. Czas trwania zaburzeń hematologicznych, podobnie jak częstość infekcji oraz zgonów była porównywalna w grupie badanej oraz historycznej grupie kontrolnej, przy czym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. Szczegółowe dane na temat bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Bezpieczeństwo stosowania topotekanu w skojarzeniu z cytarabiną na podstawie badania *Prébet 2012*

	TA (grupa badana) n=31	AA (historyczna grupa kontrolna) n=31	IS
Liczebność grup			
zaburzenia hematologiczne			
neutropenia ¹⁹ [dni, mediana]	38	38	nie
trombocytopenia ²⁰ [dni, mediana]	37	38	nie
infekcje			
częstość udokumentowanych infekcji [%], w tym:	47	50	nie
infekcje bakteryjne n (%)	9 (63)	bd	bd
infekcje grzybicze n (%)	5 (33)	bd	bd
reaktywacja cytomegalowirusa n (%)	1 (bd)	bd	bd
zgony			
częstość zgonów w fazie indukcji ²¹ n (%)	2 (6,5)	3 (9,6)	nie

TA – cytarabina + topotekan; AA – cytarabina + antracyklina; IS – istotność statystyczna; bd – brak danych

▪ Badanie Giles 2004

Wszystkie podane kursy leczenia (ilość całkowita 33, mediana 1 w przedziale 1-7) były związane z mielosupresją 4 stopnia – pacjenci nie otrzymywali rutynowo rekombinowanego czynnika wzrostu. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym był epizod gorączkowy po rozpoczęciu leczenia (94%) w badaniu oraz gorączka neutropeniczna (71%). Jeden pacjent zmarł w czasie odpowiedzi całkowitej po przeszczepie szpiku od dawcy niespokrewnionego. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa obserwowane w ramach badania *Giles 2004*.

Tabela 32. Bezpieczeństwo stosowania topotekanu w skojarzeniu z cytarabiną i fludarabiną na podstawie badania *Giles 2004*

obserwowane zdarzenie niepożądane	wynik badania <i>Giles 2004</i>
trombocytopenia [n]	5
mediana czasu do wyleczenia ²² [dni]	41
neutropenia [n]	6
czas do wyleczenia ²³ [dni]	36
wymioty/nudności w st. 3 lub 4 n[%]	1 (6)
biegunka w st. 3 lub 4 n[%]	7 (41) ²⁴
przemijający wzrost poziomu bilirubiny we krwi st. 3 lub 4 i/lub SGPT n[%]	2 (12)
udokumentowane infekcje n[%]	3 (18)
gorączka o nieznanym pochodzeniu	2 (12)
epizod gorączkowy n[%]	16 (94)
gorączka neutropeniczna n[%]	12 (71)
zapalenie płuc n[%]	5 (29)
wczesny zgon n[%]	1 (6)

▪ Badanie Bolanos-Meade 2004

Najczęściej obserwowaną toksyczność stanowiła gorączka neutropeniczna, która wystąpiła u wszystkich pacjentów poddanych leczeniu w fazie indukcji oraz zapalenie błon śluzowych (59% pacjentów w fazie

¹⁹ Poziom neutrofilii poniżej $0,5 \times 10^9/l$.

²⁰ Poziom trombocytów poniżej $20 \times 10^9/l$.

²¹ Przyczynami zgonów były infekcja *Streptococcus sp.* oraz krwotok.

²² Liczna płytek krwi do $\geq 100 \times 10^9/l$.

²³ Liczba neutrofilii $\geq 10^9/l$.

²⁴ U 3 pacjentów wyizolowano *Clostridium difficile* w kale, a u 4 stwierdzono w CT przewlekłe zapalenie jelita grubego.

indukcji oraz 77% pacjentów w fazie konsolidacji). W przypadku 4 pacjentów podczas inicjującej cyteredukcji rozwinęła się niezagrażająca życiu hiperfosfatemia jako konsekwencja rozpadu guza. Mediana czasu do wyleczenia neutropenii (do poziomu neutrofilii $\geq 500/\mu\text{l}$) wynosiła 35 dni (przedział 22-52 dni), natomiast trombocytopenii (do poziomu trombocytów $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$) 37 dni (przedział 28-128 dni). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa obserwowane w ramach badania *Bolanos-Meade 2004*.

Tabela 33. Bezpieczeństwo stosowania topotekanu w skojarzeniu z cytarabiną i mitoksantronem na podstawie badania *Bolanos-Meade 2004*

	Faza indukcji n(%)	Faza konsolidacji n(%)
Liczebność grup	n=32	n=13
zapalenie kąticy	1(3)*	0
<i>mucositis</i> **	19(59)*	10(77)*
<i>mucositis</i> * w st. ≥ 3 ***	2(6)*	0
zapalenie przetyku	3(9)*	2(15)*
zapalenie przetyku w st. ≥ 3 ***	1(3)*	0
ARDS	0	0
gorączka neutropeniczna	32(100)*	bd
infekcje grzybicze ²⁵	11(34)	bd
Zgon	5(16) ²⁶	2(16) ²⁷

* obliczenia AOTM

** zmiany zapalne błony śluzowej

*** zgodnie z klasyfikacją *National Center Institute Common Toxicity Criteria version 2.0*.

ARDS (ang. *adult/acute respiratory distress syndrome*) – zespół ostrej niewydolności oddechowej; bd – brak danych

Tiotepa

▪ Badanie *Grulich 2008*

Ocenę występowania niehematologicznej toksyczności terapii schematem fludarabina + tiotepa u pacjentów poddanych powtórnemu przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych wykonano zgodnie z kryteriami „*common toxicity criteria*” (CTC). Zapalenie błony śluzowej wystąpiło u 21 pacjentów, jednak tylko 5 wymagało leczenia (zdarzenia niepożądane w 3-cim stopniu nasilenia).

Tabela 34. Występowania zdarzeń niepożądanych – badanie *Grulich 2008*

Typ zdarzenia niepożądanego	Stopień nasilenia w skali CNC		
	3	4	5
zapalenie błony śluzowej	5	-	-
zaburzenia kardiologiczne	-	-	1
zaburzenia płuc	-	5	0
zaburzenia pracy nerek	1	6	1
zaburzenia neurologiczne	0	1	0

W trakcie badania łącznie umarły 33 osoby (67%): 22 z powodu progresji/nawrotu choroby, 8 z powodu infekcji oraz po 1 z powodu: GVHD, zaburzeń pracy nerek i zaburzeń kardiologicznych.

▪ Badanie *Nagler 1998*

Wszystkie niehematologiczne zdarzenia niepożądane występujące pomiędzy dniem 0 (moment przeszczepu) i dniem 28 zakwalifikowano jako zdarzenia związane z procedurą przeszczepu. Występowały one zarówno w grupie badanej jak i u pacjentów z historycznej grupy kontrolnej. Najczęściej występowało zapalenie błony śluzowej oraz zaburzenia układu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty): w grupie badanej 88%, w grupie historycznej 79%. Toksyczność hepatologiczna wystąpiła u 48% pacjentów z grupy badanej oraz u 27% w grupie historycznej. Zaburzenia układu oddechowego występowały u 45% pacjentów

²⁵ 9 udokumentowanych mikrobiologicznie oraz 2 na podstawie diagnozy klinicznej.

²⁶ Przyczyny zgonu: infekcja grzybicza (n=2), krwotok w centralnym układzie nerwowym (n=1), krwotok w obrębie układu pokarmowego związany z *mucositis* (n=1), krwotok płucny (n=1).

²⁷ Przyczyny zgonu: infekcja wirusowa (cytomegalowirus) (n=1), uszkodzenia wilonarządowe (n=1).

z grupy badanej (1 z ich powodu zmarł) oraz u 34% pacjentów z grupy historycznej. Szczegółowe dane w poniższej tabeli.

Tabela 35. Występowania zdarzeń niepożądanych – badanie Nagler 1998

Grupa badana (%)				
Typ zdarzenia niepożądanego	Stopień nasilenia			
	I	II	III	IV
zapalenie błony śluzowej	29/33 (88)	18/33 (54)	-	-
zaburzenia układu pokarmowego	18/33 (54)	7/33 (21)	-	-
zaburzenia hepatologiczne	16/33 (48)	12/33 (36)	2/33 (6)	-
zaburzenia układu oddechowego	15/33 (45)	14/33 (42)	1/33 (3)	1/33 (3)
zaburzenia nerek	3/33 (9)	2/33 (6)	1/33 (3)	-
zaburzenia układu moczowego	1/33 (3)	1/33 (3)	-	-
Grupa kontrolna (%)				
Typ zdarzenia niepożądanego	Stopień nasilenia			
	I	II	III	IV
zapalenie błony śluzowej	23/29 (79)	11/29 (38)	-	-
zaburzenia układu pokarmowego	12/29 (41)	3/29 (10)	-	-
zaburzenia hepatologiczne	8/29 (27)	7/29 (24)	1/29 (4)	-
zaburzenia układu oddechowego	10/29 (34)	7/29 (24)	2/29 (8)	-
zaburzenia nerek	7/29 (24)	5/29 (17)	-	-
zaburzenia układu moczowego	2/29 (7)	2/29 (7)	1/29 (4)	-

Gorączka neutropeniczna wymagająca podania antybiotyków wystąpiła u wszystkich pacjentów z obydwu grup. Jeżeli utrzymywała się ona ponad 5 dni otrzymywali dodatkowo amfoterycynę B. Wszyscy pacjenci z obydwu grup w ramach profilaktyki przed i po przeszczepie otrzymywali acyklowir oraz septrin. Kolenie bakterii w krwi wykryto u 8 pacjentów z grupy badanej oraz u 5 z historycznej grupy kontrolnej. W grupie badanej u 2 pacjentów wystąpiła sepsa i obaj zmarli. W historycznej grupie kontrolnej u 2 pacjentów wystąpiło śmiertelne w skutkach zakurzenie grzybicze. Łącznie z powodu zdarzeń niepożądanych po przeszczepie w grupie badanej zmarły 4 osoby, natomiast z historycznej grupy kontrolnej 2 osoby.

Bezpieczeństwo stosowania polichemioterapii z udziałem topotekanu, tiotepy oraz winorelbiny

❖ *Shukla 2014*

U 16 (94%) włączonych chorych stwierdzono objawy toksyczności niehematologicznej w co najmniej 3 stopniu nasilenia. Gorączkę neutropeniczną zaobserwowano u 14 (82%) chorych. Natomiast posocznicę bakteryjną o etiologii zakaźnej stwierdzono u 8 (47%) chorych. U żadnego chorego nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs) w 5 stopniu ciężkości. Odnotowano również jeden przypadek zgonu powiązanego z toksycznością po pierwszym cyklu TVTC.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania winorelbiny w chemioterapii w schemacie TVTC.

Tabela 36. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane w co najmniej 3 stopniu ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 2 chorych włączonych do badania *Shukla 2014*

Zdarzenie niepożądane, n(%)	Stopień ciężkości (N=17)		
	≥3	3	4
Gorączka neutropeniczna	14 (82)	14 (82)	0
Podwyższony poziom ALT	8 (47)	8 (47)	0
Zapalenie kąticy	3 (18)	2 (12)	1 (6)
Hiperbilirubinemia	2 (11)	2 (11)	0
Niedociśnienie	2 (11)	0	2 (11)
Podwyższony poziom AST	2 (11)	2 (11)	0
Ból	2 (11)	2 (11)	0

❖ *Steinherz 2010*

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi była supresja szpiku oraz towarzyszące zakażenia, związane z wydłużoną pancytopenią, spowodowaną zarówno chorobą, jak i zastosowaną CTH. Nasilenie objawów toksyczności było zbliżone w obu grupach chorych, niezależnie od przyjmowanej dawki klofarabiny. Jedynie w grupie chorych, otrzymujących klofarabinę w dawce 40 mg/m², wystąpiły AE w 4 stopniu ciężkości: gorączka neutropeniczna – u 1 chorego oraz ostra niewydolność oddechowa – u jednego chorego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania winorelbiny w chemioterapii w schemacie TVTC.

Tabela 37. Niehematologiczne odwracalne zdarzenia niepożądane w 3 stopniu ciężkości – badanie *Steinherz 2010*

Zdarzenie niepożądane, n(%)		Dawka klofarabiny	
		30 mg/m ² , N=6	40 mg/m ² , N=6
Związane z zakażeniami	Gorączka i neutropenia	6 (100)	5 (83)
	Ostra niewydolność oddechowa	0	0
	Dodatni wyn ki posiewu krwi	3 (51)	4 (68)
	Zapalenie jelita grubego	1 (17)	3 (51)
	Niedociśnienie	2 (34)	2 (34)
	Zakażenia płuc	2 (34)	2 (34)
	Napady padaczkowe/ zapalenie opon mózgowych	1 (17)	1 (17)
	Zapalenie tkanki łącznej	0	1 (17)
Niezwiazane z zakażeniami	Podwyższony poziom amylazy/lipazy	3 (51)	1 (17)
	Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	2 (34)	2 (34)
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	1 (17)	1 (17)
	Biegunka	1 (17)	1 (17)
	Wymioty	1 (17)	0

❖ *Kolb 2003*

W badaniu *Kolb 2003* u 10 pacjentów (z 28 włączonych) stwierdzono objawy toksyczności 1- lub 2-ego stopnia. Wśród nich 8 otrzymywało gemcytabinę. Łącznie 3 chorych zmarło w przeciągu miesiąca od rozpoczęcia terapii za pomocą TVTG, przy już w 7 dniu leczenia wykazano u nich progresję choroby. Przyczyną zgonu była białaczka, bądź sepsa. Ponadto u wszystkich pacjentów stwierdzono neutropenię w 4 stopniu nasilenia, zaś u 10 (36%) hepatotoksyczność 2 stopnia.

6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dokumentów, dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianych substancji czynnych, przeszukano strony internetowe następujących organizacji (data wyszukiwania: 24.07.2014 r.):

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- *European Medicine Agency* (EMA);
- *Food and Drug Administration* (FDA);
- *La Revue Prescrire* (wersje francuskojęzyczną oraz angielskojęzyczną).

W wyniku powyższego wyszukiwania nie odnaleziono komunikatów ani artykułów, które przedstawiałyby dodatkowe informacje, dotyczące bezpieczeństwa stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej, winorelbiny, tiotepy, czy też topotekan, które nie byłyby nieuwzględnione w aktualnych ChPL leków, zawierających powyższe substancje czynne. W czasie przeszukiwania internetowych zasobów czasopisma *La Revue Prescrire* (wersje francuskojęzyczną oraz angielskojęzyczną) odnaleziono jedynie artykuły dotyczące stosowania ocenianych substancji czynnych w innych wskazaniach niż będące przedmiotem niniejszego raportu (AML).

6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W toku przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych klinicznych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pegylowanej doksorubicyny liposomalnej, topotekanu, tiotepy oraz winorelbiny z jakąkolwiek inną opcją terapeutyczną w leczeniu AML. Odnaleziono badania jednoramienne bez grupy kontrolnej lub badania porównawcze w których stosowano oceniane technologie były

przeprowadzone na nielicznych grupach pacjentów, populacjach heterogenicznych pod względem czynników rokowniczych lub wcześniejszej historii choroby.

Należy zwrócić uwagę, iż powyższe substancje najczęściej stanowią jeden z elementów schematu wielolekowego stosowanego na różnych etapach leczenia. AML identyfikowana poprzez kod ICD-10 C92.0 nie stanowi pojedynczej jednostki chorobowej lecz „grupę schorzeń” (*patrz Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych - opis problemu zdrowotnego – rozdział 2.1.*). Ponadto w terapii AML można zwykle wyróżnić 2 fazy: indukcje leczenia i konsolidacji (po fazie remisji) dla których schematy terapeutyczne mogą być odmienne w zależności od prawdopodobieństwa ryzyka nawrotu występującego u danego pacjenta oraz wcześniejszej odpowiedzi na leczenie.

Odnalezione badania jednoramienne włączone do analizy klinicznej nie wskazują jednoznacznie na jakim etapie leczenia/sytuacji klinicznej oceniane technologie tj. topotekan, tiotepa oraz winorelbina powinny być włączone do terapii pacjentów z AML. Natomiast w przypadku doksorubicyny wytyczne kliniczne wskazują na zasadność włączenia antybiotyków antrycynowych (w tym doksorubicyny) w kombinacji z cytarabiną u pacjentów z dobrym indeksem prognostycznym, jednakże nie odnoszą się wprost do postaci leku tj. do jej pegylowanej lub niepegylowanej formy. Dodatkowo w przypadku topotekanu, tiotepy oraz winorelbiny odnalezione dowody naukowe wskazują na zastosowanie powyższych substancji w leczeniu AML u dzieci co wskazuje na jednoznacznie na niestandardowe zastosowanie tych substancji.

W rozdziale „6.1.2. Wyniki analizy klinicznej” między innymi przedstawiono konsekwencje zdrowotne zastosowania ocenianych interwencji w populacji pacjentów z AML. Ze względu na brak grupy kontrolnej oraz krótki horyzont włączonych badań nie można jednoznacznie określić wpływu włączonej terapii na zdrowie oraz jakość życia pacjentów, a przez to nie można ocenić kosztów związanych z wdrożeniem leczenia ocenianymi technologiami lekowymi. Należy podkreślić, że podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, zachodzących wówczas, gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu.

Reasumując, ze względu na przytoczone powyżej argumenty oraz ze względu na niewystarczające informacje dotyczące charakterystyki populacji pacjentów leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej dotyczące zapytania odnośnie liczby osób z AML, u których zastosowano oceniane technologie (linia leczenia, schematy dawkowania, liczba cykli) odstąpiono od wykonania innych obliczeń.

Należy także zwrócić uwagę na odmienne dawkowania ocenianych leków w zależności od fazy choroby, zastosowanego schematu leczenia niemożliwe jest jednoznaczne określenie kosztów terapii związanych z leczeniem obejmującym podanie ocenianego leku. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie dawek topotekanu, tiotepy oraz winorelbiny zastosowanych w odnalezionych badaniach; dla uproszczenia pominięto pozostałe substancje towarzyszące w schemacie oraz odnośnie do dni podania w cyklu (szczegóły *Analiza kliniczna rozdział 6.1.*). Ponadto należy zwrócić uwagę, iż w przypadku topotekanu na terenie Polski dopuszczone do obrotu są 2 postaci leku tj. roztwór do infuzji dożylny oraz tabletki. Minister Zdrowia w swoim zleceniu nie sprecyzował, jaka forma podania leku powinna być przedmiotem oceny Agencji.

Tabela 38. Zestawienie dawkowania topotekanu tiotepy oraz winorelbiny w odnalezionych badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Wskazanie/schemat terapeutyczny	Topotekan	Tiotepa	Winorelbina
Kolb 2003	TVTG	1 mg/m ² /dzień przez 5 dni	20 mg/m ² /dzień przez 3 dni	15 mg/m ² /dzień 1 dzień
Steinherz 2010	TVTC	1 mg/m ² /dzień przez 4 dni	15 mg/m ² /dzień przez 3 dni	20 mg/m ² /1x/tydzień
Shukla 2014	TVTC	1 mg/m ² /dzień przez 4 dni	15 mg/m ² /dzień przez 3 dni	20 mg/m ² /1x/tydzień
Prebet 2012	indukcja topotekan + cytarabina	1,25 mg/m ² /dzień przez 4 dni	X	X
Giles 2004	FTA	1,25 mg/m ²	X	X
Bolanos-Meade 2004	cytarabina + topotekan + mitoksantron	4,5 mg/m ² (1,5 mg przez 3 dni)	X	X
Estey 2001	topotekan + cytarabina topotekan + cytarabina + cyklofosfamid + G-CSF	1,5 mg/m ² /dzień przez 5 dni	X	X
Christopoulos 2013	nawrót po allo-SCT tiotepa + fludarabina	X	15 mg/kg dawka całkowita	X
Grulich 2008	nawrót po SCT tiotepa + fludarabina	X	15 mg/kg dawka całkowita	X
Nagler 1998	prekondycja przed przeszczepem tiotepa+cyklofosfamid+busulfan	X	5 mg/kg 2 dni	X

Natomiast w swojej opinii ekspert kliniczny przedstawił alternatywne dane o nośnię dawkowania w ocenianym wskazaniu.

Tabela 39. Alternatywne dane odnośnie dawkowania – opinia eksperta

Substancja czynna	Komentarz
pegylowana doksorubicyna liposomalna	dawkowanie nieznane u pacjentów poniżej 18 r.ż.
winorelbina	dawka 20 mg/m ² , w dniu 0. 7,14
tiotepa	dawka 15 mg/m ² , w dniu 2
topotekan	dawka 1 mg/m ² , przez 4 dni (0-4)

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie cen preparatów zawierających oceniane substancje czynne aktualne na dzień zamknięcia niniejszego raportu oraz średnia cenę za mg wnioskowanych technologii lekowych.

Tabela 40. Stan finansowania pegylowanej doksorubicyny, topotekanu, tiotepy i winorelbiny

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Koszt 1 mg substancji czynnej
Doxorubicinum pegylatum	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1836	1927,8	91,8 zł
vinorelbium	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	648	680,4	6,56 zł*
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	2916	3061,8	
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	174,59	183,32	
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	261,88	274,97	
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	745,2	782,46	
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	1490,4	1564,92	
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	64,8	68,04	
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	291,6	306,18	
Topotecanum	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	539,46	566,43	103,48 zł*
	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.a 17 ml	431,57	453,15	
	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	386,1	405,41	
	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	1544,4	1621,62	
	Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol.	97,2	102,06	
	Potactasol, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.	625,03	656,28	
	Topotecan Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 4 ml	319,36	335,33	
	Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4 ml	5 fiol.a 4 ml	1593	1672,65	
	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 1 ml	810	850,5	
	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 4 ml	2592	2721,6	
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	78,3	82,22	
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	156,6	164,43	
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	313,2	328,86	
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	98,29	103,2	
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	319,36	335,33	
thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	577,8	606,69	36,75 zł*
	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	3499,2	3674,16	

*średnia wartość za mg substancji

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnych na dzień 1 lipca;

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianych wskazaniach (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o liczbie mg i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych dla poszczególnych substancji czynnych odstąpiono od wykonania analizy. W rozdziale 5.1 *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce* przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących chemioterapię niestandardową w ocenianym rozpoznaniu oraz aktualne koszty jakie ponosi NFZ na refundację analizowanych substancji czynnych

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tabela 41. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Pegzlowana Doksorubicyna Liposomalna		
	W leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż. jest przewidziane wykorzystanie lizosomalnej postaci doksorubicyny, nie ma natomiast dotychczas rekomendacji stosowania postaci pegylowanej.	Nie jest rekomendowana do leczenia ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż.	Nie musi być finansowana ze środków publicznych do leczenia ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż., gdyż rekomendowana jest postać lizosomalna doksorubicyny.
	Winorelbina		
	W III linii leczenia opornej lub nawrotowej ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż. jest rekomendować zastosowanie winorelbiny, z tego względu dla tej grupy pacjentów wskazane byłoby finansowanie leku ze środków publicznych.	Nie potrafię podać argumentów przeciwko finansowaniu leku ze środków publicznych w przypadku pacjentów poniżej 18 r.ż. z opomą/nawrotową ostrą białaczką szpikową.	Powinna być finansowana ze środków publicznych do leczenia III linii opornej/nawrotowej ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż., zgodnie z aktualną wiedzą medyczną.
	Tiotepa		
W III linii leczenia opornej lub nawrotowej ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż. jest rekomendowane zastosowanie tiotepa, z tego względu dla tej grupy pacjentów wskazane byłoby finansowanie leku ze środków publicznych.	Nie potrafię podać argumentów przeciwko finansowaniu leku ze środków publicznych w przypadku pacjentów poniżej 18 r.ż. z opomą/nawrotową ostrą białaczką szpikową.	Powinna być finansowana ze środków publicznych do leczenia III linii opornej/nawrotowej ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż., zgodnie z aktualną wiedzą medyczną.	
Topotekan			
W III linii leczenia opornej lub nawrotowej ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż. jest rekomendowane zastosowanie topotekanu, z tego względu dla tej grupy pacjentów wskazane byłoby finansowanie leku ze środków publicznych.	Nie potrafię podać argumentów przeciwko finansowaniu leku ze środków publicznych w przypadku pacjentów poniżej 18 r.ż. z opomą/nawrotową ostrą białaczką szpikową.	Powinien być finansowany ze środków publicznych do leczenia III linii opornej/nawrotowej ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż., zgodnie z aktualną wiedzą medyczną.	

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

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:

- doksorubicyna liposomalna pegylowana w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0;
- winorelbina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0;
- tiotepa w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0;
- topotekan w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0.

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:

Zgodnie z pismem zlecającym z dnia 7 lipca 2014 roku, znak: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/2014, wskazanym terminem wydania rekomendacji Prezesa ATOM jest dzień 15 sierpnia 2014 r.

Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa (AML; *acute myeloblastic leukemia*) jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopojezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cyto-genetycznych i molekularnych.

Podstawą rozpoznania są cytologiczne i cytochemiczne badania krwi i szpiku oraz badania cytogenetyczne, molekularne i immunologiczne.

AML u dzieci stanowi ok. 15% ostrych białaczek, natomiast u dorosłych ~ 80%. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~ 65 lat. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zapadalność roczna całej populacji wynosi średnio 3-4/100 000 i rośnie. W Polsce każdego roku odnotowuje się ponad 700 nowych zachorowań. W ciągu ostatnich 10 lat odnotowano znaczący wzrost zachorowalności na AML.

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych) (HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe przeżycie.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opracowanymi przez polskie i zagraniczne organizacje działające w ochronie zdrowia, podstawową terapią ostrej białaczki szpikowej wymienianą w rekomendacjach jest polichemioterapia z użyciem antracyklin (daunorubicyna, idarubicyna) w połączeniu z cytarabina

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono prace opisujące skuteczność i bezpieczeństwo topotekanu, tiotepy oraz w winorelbiny stosowanych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, nie odnaleziono natomiast opublikowanych prac odnośnie efektywności klinicznej pegylowanej liposomalnej formy doksorubicyny. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 1 przegląd systematyczny *Ziogas 2011* (dotyczący zastosowania różnych schematów chemioterapii u pacjentów >60 r.ż. z ostrą białaczką szpikową, włączony do oceny topotekanu) oraz 10 prac opisujących zastosowanie ocenianych technologii w terapii pacjentów z AML. Wśród nich odnośnie topotekanu, winorelbiny oraz tiotepy stosowanych łącznie odnaleziono 3 jednoramienne badania obserwacyjne *Kolb 2004, Steinherz 2010 i Shukla 2014*, w których oceniano wpływ złożonego schematu chemioterapii na odpowiedź kliniczną u pacjentów pediatrycznych z objawami ostrej białaczki, w tym ostrej białaczki szpikowej. Ponadto do analizy skuteczności topotekanu włączono 3 badania obserwacyjne *Giles 2004, Prébet 2012, Estey 2001* oraz 1 badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej *Bolanos-Meade 2004*; dla tiotepy natomiast włączono 2 jednoramienne badania obserwacyjne *Grulich 2000 i Christopoulos 2013* oraz retrospektywne badanie porównawcze z historyczną grupą kontrolną: *Nagler 1998*.

Skuteczność polichemioterapii z udziałem topotekanu, tiotepy i winorelbiny w populacji pacjentów pediatrycznych

W badaniu *Shukla 2014*, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chemioterapii w schemacie TVTC (topotekan, winorelbina, tiotepa, klofarabina) u pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) i ostrą białaczką szpikową, całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 69% (N=17) chorych włączonych do badania, zaś w subpopulacji chorych na AML (n=12) u 67%. Natomiast spośród 11 pacjentów, którzy osiągnęli CRp (ang. CR *without platelet recovery*, CRp), 9 pacjentów (82%) przystąpiło bezpośrednio do przeszczepu komórek macierzystych (ang. *stem cell transplantation*, HSCT).

Natomiast w badaniu *Steinherz 2010* (badanie mające na celu określenie maksymalnej tolerowanej dawki (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) klofarabiny w przypadku podawania jej w skojarzeniu z topotekaniem, winorelbina, tiotepą oraz deksametazonem (TVTC) całkowitą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 2 (33%) chorych, leczonych klofarabiną w dawce 30 mg/m²/dzień, w tym u jednego pacjenta z AML. W tej grupie również u 1 chorego, zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie (u chorej na AML stwierdzono normokomórkowy szpik kostny, jednakże z 5% pozostałością blastów). Natomiast w grupie

chorych, otrzymujących klofarabinę w dawce 40 mg/m²/dzień u 5 (83%) chorych wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, zaś u 4 z nich przeprowadzono przeszczep komórek macierzystych.

W badaniu *Kolb 2003*, nierandomizowanym jednoramiennym badaniu II fazy, przeprowadzonym w grupie 28 chorych (w tym 9 z AML) leczonych schematem złożonym z topotekanu, tiotepy, winorelbiny oraz gemcytabiny, CR uzyskało 10 (36%) włączonych pacjentów, z czego 4 było chorych na AML. Ponadto u jednego chorego nastąpiła PR, zaś u 2 częściowa odpowiedź na leczenie, bez poprawy liczby płytek krwi – w tym u jednego z AML.

Topotekan

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą *Ziogas 2011*, dotyczącym skuteczności różnych schematów chemioterapii stosowanych u starszych pacjentów (>60 r.ż.) w terapii indukcyjnej AML, uwzględniono 3 schematy zawierające topotekan stosowany łącznie z: wysokimi dawkami arabinozydu cytozyny i cyklofosfamidem [84 pacjentów, mediana wieku 71 (zakres: 65-89), CR wystąpił u 52,4%], daunorubicyną [11 pacjentów, mediana wieku 68 (zakres: 50-84)] oraz wysokimi dawkami arabinozydu cytozyny [45 pacjentów, mediana wieku 71 (zakres: 65-89), mediana OS = 9 miesięcy, CR wystąpił u 51,1%]. W porównaniu do schematu, stanowiącego grupę kontrolną (daunorubicyna z cytarabiną) dla dwóch z powyżej wymienionych schematów leczenia (topotekan w skojarzeniu z wysokimi dawkami cytarabiny i cyklofosfamidem oraz topotekan w skojarzeniu jedynie z wysokimi dawkami cytarabiny) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania odpowiedzi całkowitej [odpowiednio OR= 0,62 (0,22-1,78) i OR= 0,66 (0,36-1,22)]. Natomiast dla schematu daunorubicyna w skojarzeniu z topotekaniem wykazano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania CR u pacjentów, leczonych schematem z zastosowaniem topotekanu [OR= 0,03 (0,002-0,64)].

W badaniu *Prébet 2012* wykazano wyższy odsetek CR w grupie pacjentów leczonych topotekaniem w skojarzeniu z cytarabiną w porównaniu z historyczną grupą kontrolną leczoną za pomocą cytarabiny w skojarzeniu z antracykliną (p=0,054). W przypadku odniesienia skuteczności topotekanu do ww. grupy kontrolnej wykazano wyższy odsetek i dłuższą medianę przeżycia całkowitego (p=0,03) oraz niższą skumulowaną częstość nawrotu AML w grupie leczonej topotekaniem z cytarabiną (p=0,03). W czasie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy (mediana) 16 pacjentów przeżyło, a 15 zmarło (z powodu progresji choroby: 12 pacjentów, w czasie fazy indukcyjnej: 2 pacjentów, w remisji: 1 pacjent z powodu przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi).

Natomiast w badaniu *Bolanos-Meade 2004* spośród 32 pacjentów włączonych do badania i leczonych schematem topotekan z cytarabiną oraz mitoksantronem, CR uzyskano u 19 (59%) chorych. Nie wykazano różnicy w odniesieniu do CR w grupach pacjentów z niekorzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów bez rozróżnienia ze względu na diagnozę wynosiła 6,5 miesiąca, natomiast mediana przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS) 7,7 miesiąca. Nie wykazano różnic w medianie OS i DFS w grupach pacjentów z różnym ryzykiem cytogenetycznym (niekorzystne vs pośrednie ryzyko cytogenetyczne: OS p=0,16, DFS p=0,24) oraz etiologią choroby (AML *de novo* vs MDS/2°: OS p=0,86, DFS p=0,37).

W badaniu *Estey 2001*, gdzie porównywano schematy chemioterapii zawierające w swoim składzie przynajmniej topotekan i cytarabinę (TA) lub przynajmniej idarubicynę i cytarabinę (IA), wyniki analizy dowodzą dłuższej mediany czasu wolnego od zdarzeń (EFS) w remisji wśród pacjentów leczonych schematami chemioterapii IA w porównaniu ze schematami chemioterapii TA, a oszacowane ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w grupie pacjentów leczonych schematami TA było o 53% wyższe niż wśród pacjentów leczonych schematami chemioterapii IA. Oszacowana mediana przeżycia całkowitego podobnie jak pozostałe punkty końcowe świadczy o lepszej skuteczności terapii z zastosowaniem schematów IA i wynosi 77 miesięcy w grupie IA i 41 miesięcy w grupie TA.

Badanie *Giles 2004* jest jednoramiennym badaniem II fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu chemioterapii fludarabina z topotekaniem i cytarabiną (FTA) w leczeniu AML (nawrót lub postać oporna na leczenie) w 17-osobowej grupie pacjentów. Pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymywali różne leczenie indukcyjne i postremisyjne po zastosowanym badanym schemacie FTA. U 6 uczestników badania (35%) było pierwotnie opornych na leczenie indukcyjne i nigdy nie osiągnęli odpowiedzi całkowitej (CR). Spośród badanej grupy pacjentów (N=17), u 6 osób (35%) osiągnięto całkowitą odpowiedź na leczenie (CR). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 17 tygodniu (przedział 1-154 tygodnie), a odsetek przeżycia w 12-miesięcznym okresie obserwacji wyniósł 18%.

Tiotepa

W badaniu *Christopoulos 2013* CR związana z terapią kondycjonującą tiotepą podawana łącznie z fludarabiną wystąpiła u 50 (86%) pacjentów, natomiast u 3 wystąpiła trwała postać choroby. Mediana okresu obserwacji wynosiła 6,7 roku. Podczas ostatniej oceny żyło 8 pacjentów (od 1,1 do 11,5 lat po

przeszczepie). Po 3 latach OS wynosił 17,7% (zakres: 9-28,9%) a EFS wynosił 12,5% (zakres: 5,4-22,9%). Zmarło 50 pacjentów z czego 15 zmarło w ciągu 100 dni od wykonanego przeszczepu. Główną przyczyną śmierci był nawrót choroby: 34 przypadki. Nawrót choroby po 3 latach wystąpił u 56,1% (zakres: 44,5-70,7%) pacjentów, natomiast śmierć powiązana z terapią nastąpiła u 31,4% (zakres: 21,4-46,1%) chorych.

W badaniu *Grulich 2008* oceniono wyniki leczenia 14 pacjentów z AML: u 10 (71%) wystąpiła odpowiedź całkowita, a 5 osób chorych żyło w momencie publikacji wyników badania z medianą okresu obserwacji wynoszącą 442 dni (zakres: 217-1149 dni). Oszacowane 1-roczone OS dla wszystkich 18 pacjentów z AML po upływie roku od drugiego przeszczepu wynosił 25,9% (95% CI: 5-46,8).

W badaniu *Nagler 1998* retrospektywnie porównywano skuteczność schematu zawierającego tiotepę, cyklofosfamid i busulfan z historyczną grupą kontrolną w leczeniu kondycjonującym przed autologicznym przeszczepem komórek szpiku u pacjentów z ostrymi białaczkami. Jako historyczną grupę kontrolną wykorzystano wyniki leczenia 29 pacjentów chorych na białaczkę, u których zastosowano standardowy schemat leczenia kondycjonującego w postaci cyklofosfamidu i busulfanu. W badaniu tym nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla następujących punktów końcowych:

- odsetka chorych, którzy osiągnęli 72 mies. OS: 33% (95%CI:18-49%) w grupie badanej vs 38% (95%CI: 21-55%) w grupie kontrolnej ($p=0,59$),

- odsetka chorych z DFS: 33% (95%CI:18-49%) w grupie badanej vs 34,5% (95%CI:18-52%) w grupie kontrolnej ($p=0,61$),

-odsetka chorych z nawrotem choroby: 61% pacjentów z grupy badanej vs 52% pacjentów z grupy kontrolnej ($p=0,36$).

Ponadto pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazano istotnych różnic pod względem czasu przyjęcia się przeszczepu.

Dokсорubicyna liposomalna pegylowana

Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących skuteczności podawania dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w ocenianym wskazaniu.

Bezpieczeństwo stosowania

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono komunikatów ani artykułów, które przedstawiałyby dodatkowe informacje, dotyczące bezpieczeństwa stosowania dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej, winorelbiny, tiotepy, czy też topotekan, które nie byłyby nieuwzględnione w aktualnych ChPL leków, zawierających oceniane substancje czynne.

Topotekan W opisanych badaniach najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była gorączka neutropeniczna – występowała u większości pacjentów. W badaniu *Prébet 2012* stwierdzono umiarkowaną toksyczość hematologiczną (neutropenia i trombocytopenia) oraz umiarkowaną toksyczość niehematologiczną bez zdarzeń niepożądanych III i IV stopnia. W badaniu *Giles 2004* oprócz gorączki neutropenicznej u większości pacjentów występował również epizod gorączkowy po rozpoczęciu leczenia. W badaniu *Bolanos-Meade 2004* u leczonych osób często występowało zapalenie błon śluzowych.

Tiotepa W opisanych badaniach najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: gorączka neutropeniczna oraz zapalenie błon śluzowych. W badaniu *Grulich 2008* u 9 pacjentów wystąpiło łącznie 14 poważnych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych (4-5 stopnia nasilenia), z czego u 2 osób były one przyczyną śmierci. W badaniu *Nagler 1998* u pacjentów z grupy kontrolnej i badanej powszechnie występowały: zaburzenia układu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty), toksyczość hepatologiczna oraz zaburzenia układu oddechowego. Dodatkowo u pacjentów występowały również różnej postaci zakażenia

Odnośnie bezpieczeństwa terapii **topotekaniem, tiotepą i winorelbina** stosowanych łącznie w schematach TVTC lub TVTG, najczęstszym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym była gorączka neutropeniczna. W badaniu *Shukla 2014* obserwowano ponadto zdarzenia niepożądane w co najmniej 3 stopniu ciężkości takie jak: podwyższony poziom ALT i AST, zapalenie kąticy, niedociśnienie, hiperbilirubinemia oraz ból. W badaniu *Steinherz 2010* oprócz gorączki neutropenicznej najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi była supresja szpiku oraz towarzyszące zakażenia, związane z wydłużoną pancytopenią. W badaniu *Kolb 2003* obserwowane zdarzenia niepożądane były zwykle w 1/2 st. ciężkości za wyjątkiem neutropenii w 4 stopniu ciężkości.

Dokсорubicyna liposomalna pegylowana Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących ocenianego wskazania.

Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Z uwagi na liczne ograniczenia związane z brakiem danych umożliwiających dokonanie analizy ekonomicznej nie przedstawiono oszacowań kosztów terapii wnioskowanymi technologiami lekowymi.

Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianym wskazaniu (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych) odstąpiono od wykonania analizy. W rozdziale 5.1 *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce* przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących chemioterapię niestandardową w ocenianym rozpoznaniu oraz aktualnych kosztów jakie ponosi NFZ na refundację analizowanych substancji czynnych.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych odnoszących się do terapii AML. Wytoczne praktyki klinicznej określały preferowany sposób leczenia ostrej białaczki szpikowej (AML), które w zależności od prowadzonej fazy terapii obejmują: leczenie indukcyjne, leczenie konsolidacyjne, leczenie pokonsolidacyjne/poremisyjne, schematy ratunkowe oraz leczenie nawrotu. Podstawową terapią indukującą remisję wymienianą przez rekomendacje jest polichemioterapia z użyciem antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna) w połączeniu z cytarabiną, opcjonalnie z dodatkiem kladrybiny. W fazie konsolidacji remisji stosuje się zazwyczaj cytarabinę w dużych dawkach również z mitoksantronem.

Spośród odnalezionych rekomendacji jedynie w publikacjach *NCCN 2014*, *ELN 2010* oraz *PUO 2013* zamieszczono krótką informację na temat topotekanu lub doksorubicyny liposomalnej pegylowanej (rozumianej jako „antracyklina inna niż daunorubicyna lub idarubicyna”). Rekomendacja *NCCN 2014* dopuszcza topotekan jako alternatywną opcję terapeutyczną stosowaną zamiast antracyklin u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego natomiast rekomendacja *ELN 2010* wymienia topotekan jako terapię nieskuteczną w fazie indukcji. W rekomendacji *PUO 2013* zamieszczono informację, że nie wykazano dotychczas, aby podawanie innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach jak w schematach rekomendowanych było skuteczniejsze od stosowania daunorubicyny lub idarubicyny.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej odnoszącej się bezpośrednio do stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej, winorelbiny, topotekanu lub tiotepy w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML). Zidentyfikowano natomiast 2 rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania substancji czynnej tiotepa w terapii kondycjonującej przed wykonaniem autologicznego lub allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych w przebiegu chorób hematologicznych u dorosłych i dzieci: jedną pozytywną (*HAS 2011*) oraz jedną negatywną SMC z 2012 r., wydaną ze względu na nie przedstawienie przez podmiot odpowiedzialny analiz klinicznych oraz ekonomicznych o wystarczającej wiarygodności.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Doksorubicyna liposomalna pegylowana, winorelbina, tiotepa oraz topotekan są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce zarówno w ramach dostępności refundacyjnej w ramach chemioterapii. Poziom odpłatności dla pacjenta w zakresie ww. substancji czynnych finansowanych w ramach chemioterapii to – bezpłatnie. Szczegółowe wskazania wg ICD-10, w zakresie których są finansowane ze środków publicznych ww. substancje czynne zdefiniowano w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)

Winorelbina W roku 2011 na leczenie produktem leczniczym Navelbine (winorelbina) w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej wystąpiono z jednym wnioskiem, wydano jedną zgodę na wartość ██████ zł.

Topotekan Dla produktu leczniczego Topotecan Teva w roku 2011 wystąpiono z jednym wnioskiem na leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej wydając jedną zgodę na finansowanie na kwotę ██████ zł. W kolejnym roku odnotowano także jeden wniosek i jedną zgodę na kwotę ██████ zł. Natomiast w roku 2014 złożono jeden wniosek i wydano jedną zgodę na kwotę ██████ zł.

Doxorubicyna liposomalna pegylowana W roku 2014 na leczenie produktem leczniczym Caleyx (doxorubicyna liposomalna pegylowana) w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej wystąpiono z jednym wnioskiem, wydano jedną zgodę na wartość [REDACTED] zł.

Tiotepa Dla produktu leczniczego Tepadina (tiotepa) w roku 2014 wystąpiono z jednym wnioskiem na leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej wydano jedną zgodę na finansowanie na kwotę [REDACTED] zł.

8. Piśmiennictwo

Problem zdrowotny

- Szczeklik 2012** Szczeklik A. red. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
- Bolaños-Meade 2004** Bolaños-Meade J, Guo C, Gojo I, Karp JE. A phase II study of timed sequential therapy of acute myelogenous leukemia (AML) for patients over the age of 60: two cycle timed sequential therapy with topotecan, ara-C and mitoxantrone in adults with poor-risk AML. *Leuk Res.* 2004 Jun;28(6):571-7.
- Christopoulos 2013** Christopoulos P1, Schmoor C, Waterhouse M, Marks R, Wäsch R, Bertz H, Finke J. Reduced-intensity conditioning with fludarabine and thiotepa for second allogeneic transplantation of relapsed patients with AML. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Jul;48(7):901-7.
- Estey 2001** Estey EH, Thall PF, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien S, Pierce SA, Wang X, Kantarjian HM, Beran M. Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood.* 2001 Dec 15;98(13):3575-83.
- Giles 2004** Giles FJ, Cortes JE, Kantarjian HM, O'Brien SM, Estey E, Beran M. A fludarabine, topotecan, and cytarabine regimen is active in patients with refractory acute myelogenous leukemia. *Leukemia Research* 28 (2004) 353–357.
- Grulich 2008** Grulich C., Bertz, A Spyridonidis1, Cl Muñller and J Finke A fludarabine, thiotepa reduced toxicity conditioning regimen designed specifically for allogeneic second haematopoietic cell transplantation after failure of previous autologous or allogeneic transplantation *Bone Marrow Transplant.* 2013 Jul;48(7):901-7. *Bone Marrow Transplantation* (2008) 41, 845–850
- Kolb 2003** Kolb EA, Steinherz PG. A new multidrug reinduction protocol with topotecan, vinorelbine, thiotepa, dexamethasone, and gemcitabine for relapsed or refractory acute leukemia. *Leukemia* (2003) 17, 1967–1972
- Nagler 1998** Nagler A, Finlander R, Or R, Naparstek E, Varadi G, Slavin S. The role of thiotepa in autologous bone marrow transplantation for acute leukemia. *Leuk Res.* 1998 Nov;22(11):991-5.
- Prébet 2012** Prébet T, Jean E, Autret A, Charbonnier A, Rey J, Etienne A, D'incan E, Fürst S, Arnoulet C, Blaise D, Vey N. Combination of cytarabine and topotecan in patients treated for acute myeloid leukemia with persistent disease after frontline induction. *Leuk Lymphoma.* 2012 Nov;53(11):2186-91.
- Shukla 2014** Neerav Shukla, MD,* Rachel Kobos, MD, Thomas Renaud, MD, Laurel J. Steinherz, MD, and Peter G. Steinherz, Phase II Trial of Clofarabine With Topotecan, Vinorelbine, and Thiotepa in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:431–435
- Steinherz 2010** Steinherz P., Shukla N, Kobos R, Steinherz L. Remission Re-induction Chemotherapy With Clofarabine, Topotecan, Thiotepa, and Vinorelbine for Patients With Relapsed or Refractory Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:687–693
- Ziogas 2011** Ziogas DC1, Voulgarelis M, Zintzaras E. A network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in the elderly. *Clin Ther.* 2011 Mar;33(3):254-79.

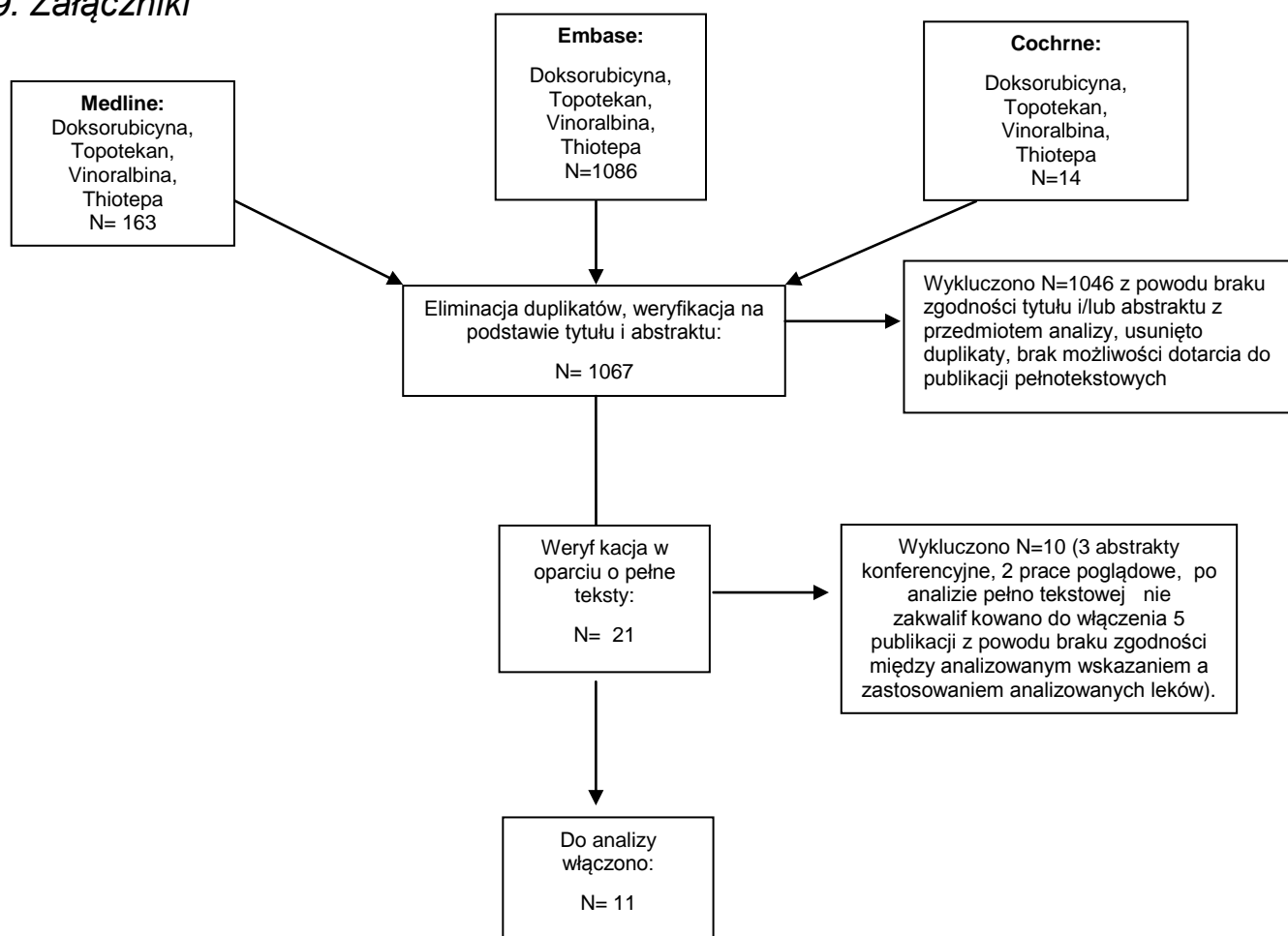
Rekomendacje kliniczne

- AHS 2009** Acute myeloid leucemia
- ASBMT 2008** The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Acute Myeloid Leukemia in Adults.
- BSH 2006** Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults
- CCNS 2005** Acute Myelogenous Leukemia in Adults
- CCO 2013** Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Older Patients.
- ELN 2010** Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: European LeukemiaNet recommendations from an international expert panel, on behalf of the
- ESMO 2013** Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
- GMCCN 2011** Guidelines for the management of Acute Myeloid Leukaemia.
- NCCN 2014** Acute myeloid leukemia. Version 2.2014
- POU 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Ostra białaczka szpikowa Rekomendacje ewfundacyjne

Rekomendacje refundacyjne

- HAS 2011** Haute Autorite de Sante: COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 14 décembre 2011: TEPADINA , poudre pour concentré pour solution pour perfusion: B/1 flacon de 15 mg, code CIP : 578 903-8; B/1 flacon de 100 mg, code CIP : 578 904-4
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/tepadina_14_12_2011_avis_ct11752.pdf
- SMC 2012** Scottish Medicines Consortium: thiotepa 15mg and 100mg powder for concentrate for solution for infusion (Tepadina®) SMC No. (790/12),
https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/thiotepa_Tepadina_FINAL_June_2012_for_website.pdf

9. Załączniki



Rys.1.Schemat PRISM – włączone publikacje do przeglądu

9.1. Badania niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (przełgądane w pełnym tekście, jeżeli było to możliwe)

Tabela 42. Przyczyny wykluczenia badań z przeglądu na poziomie pełnych tekstów

Referencja	Powód wykluczenia
Brunner,A.S. A comparative retrospective survey of reinduction chemotherapy regimens for Acute Myeloid Leukemia (AML) in first relapse: A single-institution experience. Blood 2011. Conference (var.pagings)	Abstrakt konferencyjny
Ruggeri,A.S. 2014. Comparison of outcomes after single or double cord blood transplantation in adults with acute leukemia using different types of myeloablative conditioning regimen, a retrospective study on behalf of Eurocord and the Acute Leukemia working party of EBMT. Leukemia, 28(4): 779-786.	Brak wyszczególnienia korzyści klinicznej związanej z zastosowaniem ocenianej technologii
Heeckeren,W.J.F. 2011. Safety and tolerability of phase I/II clinical trials among older and younger patients with acute myelogenous leukemia. Journal of Geriatric Oncology, 2(3): 215-221.	Abstrakt pokonferencyjny
Eder S.Labopin. 2013. Thiotepa-based vs TBI-based myeloablative conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation (HSCT) for Acute Myeloid Leukemia (AML) In First Complete Remission (CR1): A retrospective analysis from the ALWP of the EBMT. Blood,	Abstrakt konferencyjny
Davila,J.S. 2014. Relapsed and refractory pediatric acute myeloid leukemia: Current and emerging treatments. Pediatric Drugs, 16(2): 151-168.	Praca poglądowa
Theodoulou,M.H. 2004. Cardiac Profiles of Liposomal Anthracyclines: Greater Cardiac Safety versus Conventional Doxorubicin? Cancer, 100(10): 2052-2063.	Praca poglądowa
Eder S.Labopin. 2013. Thiotepa-based vs TBI-based myeloablative conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation (HSCT) for Acute Myeloid Leukemia (AML) In First Complete Remission (CR1): A retrospective analysis from the ALWP of the EBMT. Blood, Conference(var.pagings)	Abstrakt konferencyjny
Uckun,F.M.M. 2006. Vinorelbine-based salvage chemotherapy for therapy-refractory aggressive leukaemias. British Journal of Haematology, 135(4): 500-508.	Praca kliniczno-badawcza

Reference ID: 361	
Heeckeren,W.J.F. 2011. Safety and tolerability of phase I/II clinical trials among older and younger patients with acute myelogenous leukemia. Journal of Geriatric Oncology, 2(3): 215-221.	Niezgodność publikacji z kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego

9.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed) dla pegylowanej doksorubicyny liposomalnej, winorelbiny, tiotepy oraz topotekanu we wskazaniu ICD-10:C92.0 Ostra Białaczka Szpikowa (data wyszukania 09.07.2014)

Search	Query	Items found
#48	Search (((("Topotecan"[Mesh]) OR Topotecan[Title/Abstract]) OR (((((((((((Hycamtamine[Title/Abstract]) OR 9-Dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin[Title/Abstract]) OR 9 Dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin[Title/Abstract]) OR (SK and F-104864-A[Title/Abstract])) OR (SK and F 104864 A[Title/Abstract])) OR (SK and F104864A[Title/Abstract])) OR SKF-104864-A[Title/Abstract]) OR SKF 104864 A[Title/Abstract]) OR SKF104864A[Title/Abstract]) OR NSC-609699[Title/Abstract]) OR NSC 609699[Title/Abstract]) OR NSC609699[Title/Abstract])) OR ((((((Nogitecan Hydrochloride[Title/Abstract]) OR Hycamtin[Title/Abstract]) OR evotopin[Title/Abstract]) OR oncotecan[Title/Abstract]) OR potactasol[Title/Abstract]) OR topotel[Title/Abstract])) AND (("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR (((((((Nonlymphocytic[Title/Abstract]) OR Myelogenou*[Title/Abstract]) OR Myeloid*[Title/Abstract]) OR Myeloblasti*[Title/Abstract]) OR Myelocyt*[Title/Abstract]) AND Leukemia*[Title/Abstract]) AND Acute[Title/Abstract]))	75
#47	Search (((("Topotecan"[Mesh]) OR Topotecan[Title/Abstract]) OR (((((((((((Hycamtamine[Title/Abstract]) OR 9-Dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin[Title/Abstract]) OR 9 Dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin[Title/Abstract]) OR (SK and F-104864-A[Title/Abstract])) OR (SK and F 104864 A[Title/Abstract])) OR (SK and F104864A[Title/Abstract])) OR SKF-104864-A[Title/Abstract]) OR SKF 104864 A[Title/Abstract]) OR SKF104864A[Title/Abstract]) OR NSC-609699[Title/Abstract]) OR NSC 609699[Title/Abstract]) OR NSC609699[Title/Abstract])) OR ((((((Nogitecan Hydrochloride[Title/Abstract]) OR Hycamtin[Title/Abstract]) OR evotopin[Title/Abstract]) OR oncotecan[Title/Abstract]) OR potactasol[Title/Abstract]) OR topotel[Title/Abstract]))	2605
#46	Search ((((((Nogitecan Hydrochloride[Title/Abstract]) OR Hycamtin[Title/Abstract]) OR evotopin[Title/Abstract]) OR oncotecan[Title/Abstract]) OR potactasol[Title/Abstract]) OR topotel[Title/Abstract])	76
#45	Search (((((((((((Hycamtamine[Title/Abstract]) OR 9-Dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin[Title/Abstract]) OR 9 Dimethylaminomethyl 10 hydroxycamptothecin[Title/Abstract]) OR (SK and F-104864-A[Title/Abstract])) OR (SK and F 104864 A[Title/Abstract])) OR (SK and F104864A[Title/Abstract])) OR SKF-104864-A[Title/Abstract]) OR SKF 104864 A[Title/Abstract]) OR SKF104864A[Title/Abstract]) OR NSC-609699[Title/Abstract]) OR NSC 609699[Title/Abstract]) OR NSC609699[Title/Abstract])	19
#44	Search Topotecan[Title/Abstract]	2350
#43	Search "Topotecan"[Mesh]	1756
#40	Search (((((((("Thiotepa"[Mesh]) OR Thiotepa[Title/Abstract]) OR (((((((Thio-Tepa[Title/Abstract]) OR Thio Tepa[Title/Abstract]) OR Tris(1-aziridinyl)phosphine Sulfide[Title/Abstract]) OR Thiophosphamide[Title/Abstract]) OR Triethylenethiophosphoramidate[Title/Abstract]) OR Tespamin[Title/Abstract]) OR NSC-6396[Title/Abstract]) OR NSC6396[Title/Abstract]) OR NSC 6396[Title/Abstract])) OR ((((((Tepa[Title/Abstract]) OR A13-24916[Title/Abstract]) OR A13 24916[Title/Abstract]) OR A1324916[Title/Abstract]) OR Girostan[Title/Abstract])) OR ((((((((((tiofosyl[Title/Abstract]) OR tio tef[Title/Abstract]) OR thiofef[Title/Abstract]) OR thioplex[Title/Abstract]) OR thiophosphamide[Title/Abstract]) OR tespamin[Title/Abstract]) OR tespa[Title/Abstract]) OR tepadina[Title/Abstract]) OR stepa[Title/Abstract]) OR oncotitepa[Title/Abstract]) OR nsc 6996[Title/Abstract])) AND (("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR (((((((Nonlymphocytic[Title/Abstract]) OR Myelogenou*[Title/Abstract]) OR Myeloid*[Title/Abstract]) OR Myeloblasti*[Title/Abstract]) OR Myelocyt*[Title/Abstract]) AND Leukemia*[Title/Abstract]) AND Acute[Title/Abstract]))	75
#39	Search (((((((("Thiotepa"[Mesh]) OR Thiotepa[Title/Abstract]) OR (((((((Thio-Tepa[Title/Abstract]) OR Thio Tepa[Title/Abstract]) OR Tris(1-aziridinyl)phosphine Sulfide[Title/Abstract]) OR Thiophosphamide[Title/Abstract]) OR Triethylenethiophosphoramidate[Title/Abstract]) OR Tespamin[Title/Abstract]) OR NSC-6396[Title/Abstract]) OR NSC6396[Title/Abstract]) OR NSC 6396[Title/Abstract])) OR ((((((Tepa[Title/Abstract]) OR A13-24916[Title/Abstract]) OR A13 24916[Title/Abstract]) OR A1324916[Title/Abstract]) OR Girostan[Title/Abstract])) OR ((((((((((tiofosyl[Title/Abstract]) OR tio tef[Title/Abstract]) OR thiofef[Title/Abstract]) OR thioplex[Title/Abstract]) OR thiophosphamide[Title/Abstract]) OR tespamin[Title/Abstract]) OR tespa[Title/Abstract]) OR tepadina[Title/Abstract]) OR stepa[Title/Abstract]) OR oncotitepa[Title/Abstract]) OR nsc 6996[Title/Abstract]))	3196
#38	Search ((((((((((tiofosyl[Title/Abstract]) OR tio tef[Title/Abstract]) OR thiofef[Title/Abstract]) OR thioplex[Title/Abstract]) OR thiophosphamide[Title/Abstract]) OR tespamin[Title/Abstract]) OR tespa[Title/Abstract]) OR tepadina[Title/Abstract]) OR stepa[Title/Abstract]) OR oncotitepa[Title/Abstract]) OR nsc 6996[Title/Abstract])	188
#37	Search (((((Tepa[Title/Abstract]) OR A13-24916[Title/Abstract]) OR A13 24916[Title/Abstract]) OR A1324916[Title/Abstract]) OR Girostan[Title/Abstract])	9

Search	Query	Items found
#36	Search (((((((Thio-Tepa[Title/Abstract] OR Thio Tepa[Title/Abstract] OR Tris(1-aziridinyl)phosphine Sulfide[Title/Abstract] OR Thiophosphamide[Title/Abstract] OR Triethylenethiophosphoramidate[Title/Abstract] OR Trespamin[Title/Abstract] OR NSC-6396[Title/Abstract] OR NSC6396[Title/Abstract] OR NSC 6396[Title/Abstract]	314
#35	Search Thiotepa[Title/Abstract]	1468
#34	Search "Thiotepa"[Mesh]	2511
#31	Search (((("vinorelbine" [Supplementary Concept]) OR vinorelbina*[Title/Abstract]) OR (((5'-nor-anhydrovinblastine[Title/Abstract] OR Navelbine[Title/Abstract] OR KW 2307[Title/Abstract] OR KW-2307[Title/Abstract]) OR (((eunades[Title/Abstract] OR nave bin[Title/Abstract] OR vinbine[Title/Abstract] OR vinelbine[Title/Abstract] OR vinorelbine[Title/Abstract])) AND ("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR (((((((Nonlymphocytic[Title/Abstract] OR Myelogenous*[Title/Abstract] OR Myeloid*[Title/Abstract] OR Myeloblasti*[Title/Abstract] OR Myelocyt*[Title/Abstract])) AND Leukemia*[Title/Abstract] AND Acute[Title/Abstract]))	9
#30	Search (((("vinorelbine" [Supplementary Concept]) OR vinorelbina*[Title/Abstract]) OR (((5'-nor-anhydrovinblastine[Title/Abstract] OR Navelbine[Title/Abstract] OR KW 2307[Title/Abstract] OR KW-2307[Title/Abstract]) OR (((eunades[Title/Abstract] OR nave bin[Title/Abstract] OR vinbine[Title/Abstract] OR vinelbine[Title/Abstract] OR vinorelbine[Title/Abstract]))	3363
#29	Search (((eunades[Title/Abstract] OR nave bin[Title/Abstract] OR vinbine[Title/Abstract] OR vinelbine[Title/Abstract] OR vinorelbine[Title/Abstract]	2822
#28	Search (((5'-nor-anhydrovinblastine[Title/Abstract] OR Navelbine[Title/Abstract] OR KW 2307[Title/Abstract] OR KW-2307[Title/Abstract]	390
#27	Search vinorelbina*[Title/Abstract]	2848
#26	Search "vinorelbine" [Supplementary Concept]	2234
#22	Search (((("liposomal doxorubicin" [Supplementary Concept]) OR ((liposom*[Title/Abstract] AND pegylate*[Title/Abstract] AND doxorubicin*[Title/Abstract])) OR (((DOX-SL[Title/Abstract] OR Lipodox[Title/Abstract] OR Doxil[Title/Abstract] OR Caelyx[Title/Abstract])) AND ("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR (((((((Nonlymphocytic[Title/Abstract] OR Myelogenous*[Title/Abstract] OR Myeloid*[Title/Abstract] OR Myeloblasti*[Title/Abstract] OR Myelocyt*[Title/Abstract])) AND Leukemia*[Title/Abstract] AND Acute[Title/Abstract]))	4
#21	Search ((("liposomal doxorubicin" [Supplementary Concept]) OR ((liposom*[Title/Abstract] AND pegylate*[Title/Abstract] AND doxorubicin*[Title/Abstract])) OR (((DOX-SL[Title/Abstract] OR Lipodox[Title/Abstract] OR Doxil[Title/Abstract] OR Caelyx[Title/Abstract]	1228
#20	Search (((DOX-SL[Title/Abstract] OR Lipodox[Title/Abstract] OR Doxil[Title/Abstract] OR Caelyx[Title/Abstract]	456
#19	Search ((liposom*[Title/Abstract] AND pegylate*[Title/Abstract] AND doxorubicin*[Title/Abstract]	884
#18	Search liposom*[Title/Abstract]	38863
#17	Search pegylate*[Title/Abstract]	9181
#16	Search doxorubicin*[Title/Abstract]	28187
#15	Search "liposomal doxorubicin" [Supplementary Concept]	414
#10	Search ("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR (((((((Nonlymphocytic[Title/Abstract] OR Myelogenous*[Title/Abstract] OR Myeloid*[Title/Abstract] OR Myeloblasti*[Title/Abstract] OR Myelocyt*[Title/Abstract])) AND Leukemia*[Title/Abstract] AND Acute[Title/Abstract]	58933
#9	Search (((((((Nonlymphocytic[Title/Abstract] OR Myelogenous*[Title/Abstract] OR Myeloid*[Title/Abstract] OR Myeloblasti*[Title/Abstract] OR Myelocyt*[Title/Abstract])) AND Leukemia*[Title/Abstract] AND Acute[Title/Abstract]	31546
#8	Search (((Nonlymphocytic[Title/Abstract] OR Myelogenous*[Title/Abstract] OR Myeloid*[Title/Abstract] OR Myeloblasti*[Title/Abstract] OR Myelocyt*[Title/Abstract]	81355
#7	Search Leukemia*[Title/Abstract]	169206
#6	Search Acute[Title/Abstract]	859437
#5	Search "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]	42843

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase (OVID) dla pegylowanej doksorubicyny liposomalnej, winorelbiny, tiotepy oraz topotekanu we wskazaniu ICD-10:C92.0 Ostra Białaczka Szpikowa (data wyszukania 09.07.2014)

#	Searches	Results
1	exp acute granulocytic leukemia/	42484

#	Searches	Results
2	"acut".ti,ab,kw.	919684
3	"leukem".ti,ab,kw.	169271
4	"Nonlymphocytic".ti,ab,kw.	832
5	"Myelogenou".ti,ab,kw.	13600
6	"Myeloid".ti,ab,kw.	75893
7	"Myeloblasti".ti,ab,kw.	2859
8	"Myelocyti".ti,ab,kw.	1829
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	90611
10	2 and 3 and 9	37071
11	1 or 10	53982
12	exp doxorubicin/	116314
13	"doxorubic".ti,ab,kw.	33264
14	"liposom".ti,ab,kw.	42794
15	12 or 13	118975
16	14 and 15	4567
17	"pegylate".ti,ab,kw.	14035
18	16 and 17	1436
19	DOX-SL.ti,ab,kw.	14
20	Lipodox.ti,ab,kw.	14
21	Doxil.ti,ab,kw.	438
22	Caelyx.ti,ab,kw.	237
23	18 or 19 or 20 or 21 or 22	1812
24	11 and 23	18
25	exp navelbine/	13228
26	"nave bin".ti,ab,kw.	493
27	"vinorelbin".ti,ab,kw.	4300
28	5'-nor-anhydrovinblastine.ti,ab,kw.	4
29	KW-2307.ti,ab,kw.	15
30	eunades.ti,ab,kw.	0
31	vinbine.ti,ab,kw.	0
32	vinelbine.ti,ab,kw.	0
33	vinorelbine.ti,ab,kw.	4240
34	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33	13560
35	11 and 34	170
36	exp thiotepa/	6619
37	"thiotep".ti,ab,kw.	1742
38	Thio-Tepa.ti,ab,kw.	93
39	Thiophosphamide.ti,ab,kw.	39
40	Triethylenethiophosphoramide.ti,ab,kw.	63
41	Tespamin.ti,ab,kw.	0
42	NSC-6396.ti,ab,kw.	0
43	NSC6396.ti,ab,kw.	0
44	Tespa.ti,ab,kw.	2
45	AI3-24916.ti,ab,kw.	0
46	AI324916.ti,ab,kw.	0
47	Girostan.ti,ab,kw.	4
48	tiofosyl.ti,ab,kw.	0
49	"tio tef".ti,ab,kw.	0

#	Searches	Results
50	"thioeff".ti,ab,kw.	1
51	thioplex.ti,ab,kw.	1
52	thiophosphamide.ti,ab,kw.	39
53	tespamin.ti,ab,kw.	0
54	tespa.ti,ab,kw.	2
55	tepadina.ti,ab,kw.	0
56	stepa.ti,ab,kw.	0
57	oncotiotepa.ti,ab,kw.	0
58	nsc 6996.ti,ab,kw.	0
59	36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58	6773
60	11 and 59	611
61	limit 60 to yr="2003 -Current"	483
62	exp topotecan/	8804
63	"topotecan".ti,ab,kw.	3132
64	Hycamtamine.ti,ab,kw.	0
65	Hycamtin.ti,ab,kw.	93
66	evotopin.ti,ab,kw.	0
67	oncotecan.ti,ab,kw.	0
68	potactasol.ti,ab,kw.	0
69	topotel.ti,ab,kw.	0
70	62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69	9036
71	11 and 70	516
72	limit 71 to yr="2003 -Current"	415

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla pegylowanej doksorubicyny liposomalnej, winorelbiny, tiotepy oraz topotekanu we wskazaniu ICD-10:C92.0 Ostra Białaczka Szpikowa (data wyszukiwania 09.07.2014)

Lp.	Searches	Results
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	844
#2	Leukemia*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6374
#3	Acut*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	65198
#4	Myeloid*.ti,ab,kw or Myelogenous*.ti,ab,kw or Myeloblasti*.ti,ab,kw or Nonlymphocytic*.ti,ab,kw or Myelocytic*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2944
#5	#2 and #3 and #4	2060
#6	#5 or #1	2146
#7	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	3369
#8	Doxorubic*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4423
#9	#7 or #8	5033
#10	liposom*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	840
#11	#9 and #10	261
#12	#11 and #6	0
#13	vinore bin*.ti,ab,kw or navelbin*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	760
#14	#13 and #6	0
#15	MeSH descriptor: [Thiotepa] explode all trees	126
#16	Thiotep*.ti,ab,kw or Thio-Tepa.ti,ab,kw or thiophosphamide.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	282
#17	#15 or #16	282
#18	#17 and #6	8
#19	MeSH descriptor: [Topotecan] explode all trees	128
#20	topotecan*.ti,ab,kw or Hycamtamine.ti,ab,kw or Hycamtin.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	320
#21	#19 or #20	320
#22	#21 and #6	6

.....