



**Protokół nr 4/2014  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 27 stycznia 2014 roku  
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Grzegorz Błażewicz
2. Andrzej Kokoszka
3. Agata Maciejczyk
4. Aleksandra Michowicz
5. Tomasz Pasierski
6. Jakub Pawlikowski
7. Marek Wroński
8. Barbara Wójcik-Klikiewicz
9. Andrzej Wysocki

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. Paweł Grieb

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w pracach Rady w zakresie ujawnionego konfliktu.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Berinert (human C1 esterase inhibitor) we wskazaniu: przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego obejmującego gardło, krtani, jamę brzuszną (u dorosłych i dzieci) oraz przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród, u dorosłych i dzieci).
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: nilotynib w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: romiplostimu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.1 (przewlekła białaczka



R

- limfoblastyczna), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: lenalidomidu oraz bortezomibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
  8. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.4 (obwodowy chłoniak z komórek T), C91 (białaczka limfatyczna:), C91.4 (białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell)), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
  9. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie:
    - 1) oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczny, nie określony) oraz C85.9 (chłoniak nieziarniczny, nie określony),
    - 2) talidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C83.5 (chłoniaki nieziarniczne rozlane: limfoblastyczny (rozlany),realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
  10. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie:
    - 1) oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C22.1 (rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych), C23 (nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego), C24.1. (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – brodawka większa dwunastnicy Vatera), C24.9 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nie określone),
    - 2) kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C23 (nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego), C24 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych),realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
  11. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: winblastyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C69.3 (naczyniówka), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
  12. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie Votubii (everolimusu) w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C71.5, D33.0, D33, D30.0 (nowotwory złośliwe i niezłośliwe mózgu i nerki), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
  13. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne:
    - 1) aciclovirum, itraconazolom, fluconazolom, sulfamethoxazolom + trimethoprimum, we wskazaniu: leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego;
    - 2) amoxicillinum, amoxicillinum + acidum clavulanicum, we wskazaniu: profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności.



14. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną chloroquinum we wskazaniu: porfiria skórna późna.

15. Zamknięcie posiedzenia.

**Ad.1.** Posiedzenie o godzinie 10:35 otworzył Przewodniczący Rady Tomasz Pasierski.

**Ad.2.** Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Tomasza Pasierskiego.

**Ad.3.** Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów.

Na skutek zgłoszonych konfliktów, jeden z członków Rady został jednogłośnie wyłączony z głosowania i udziału w pracach nad tematem objętym pkt 10.1) oraz 13 porządku obrad.

**Ad.4.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-29/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Berinert (inhibitor C1-esterazy, ludzki), we wskazaniach: przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego obejmującego gardło, krtań, jamę brzuszną (u dorosłych i dzieci) oraz przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród, u dorosłych i dzieci)”.  
Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.5.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-431-32/2013 „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - nilotynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C91.0”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 5 głosami za przy 4 głosach przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Jeden z członków Rady zapowiedział złożenie zdania odrębnego do stanowiska.

Decyzją prowadzącego posiedzenie zmieniony został porządek obrad w ten sposób, że pkt 6 omówiony zostanie po pkt 12 porządku obrad.

**Ad.7.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr AOTM-OT-431-51/2013 „Bortezomib i lenalidomid we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0)”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będące jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) lenalidomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 - w wyniku głosowania 8 głosów za, 1 głos przeciw;
- 2) bortezomib w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 - w wyniku głosowania 6 głosów za, 3 głosy przeciw.

**Ad.8.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-41/2013 „Bendamustyna we wskazaniach: obwodowy chłoniak z komórek T (C84.4), białaczka limfocytarna (C91), białaczka włochatokomórkowa (hair-cell) (C91.4)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.



W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem.

Na skutek dalszej dyskusji prowadzący posiedzenie Tomasz Pasierski zarządził reasumpcję głosowania.

W powtórny głosowaniu Rada, 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.9.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-52/2013 „Oksaliplatyna we wskazaniach: chłoniak nieziarniczny rozlany nieokreślony (C83.9), chłoniak nieziarniczny nieokreślony (C85.9); Talidomid we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będące jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) oksaliplatyna w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C83.9 oraz C85.9 - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) talidomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C83.5 - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw.

**Ad.10.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-40/2013 „Kapecytabina we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (C24); Oksaliplatyna we wskazaniu: rak przewodów żółciowych wewnątrzwartrobowych (C22.1), nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będące jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) kapecytabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C23 oraz C24 - w wyniku głosowania 8 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) oksaliplatyna w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C22.1, C23, C24.1 oraz C24.9 - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw.

**Ad.11.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu AOTM-DS-431-33/2013 „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - winblastyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C69.3.”

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.12.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-1/2014 „Votubia (ewerolimus), w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71.5; D30.0; D33; D33.0”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.6.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu AOTM-DS-431-30/2013 „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - romiplostym w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C91.1”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.13.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-22/2013 „Acyklowir, itraconazol, flukonazol, sulfametoksazol + trimetoprim, amoksycylina, amoksycylina + kwas klawulanowy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 8 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.


**Ad.14.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-1/2014 „Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.15.** Prowadzący posiedzenie Tomasz Pasierski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 14:10.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:

.....  
  
Tomasz Pasierski  
Przewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 24/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.  
w sprawie oceny leku Berinert (inhibitor C1-esterazy, ludzki)  
we wskazaniu [redacted]

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Berinert (inhibitor C1-esterazy) we wskazaniach:* [redacted]

#### **Uzasadnienie**

*Mechanizm działania produktu leczniczego Berinert [redacted] polega na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy. Dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanych wskazaniach.* [redacted]

*Lek dotychczas był stosowany w ramach importu docelowego, ale biorąc pod uwagę efektywność leku w przerywaniu i zapobieganiu stanom zagrożenia życia oraz niewielką liczbę pacjentów [redacted], wydaje się zasadnym finansowanie produktu w ramach wykazu leków refundowanych.*



## Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Berinert, inhibitor C1-esterazy, ludzki, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, 500 j.m./ml, kod EAN: 5909990713639, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniach:

[redacted], został przekazany do AOTM dnia 13 listopada 2013 r. pismem znak MZ-PLR-460-19798-3/KB/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

## Problem zdrowotny

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema, HAE) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. Wywołuje ją brak (typ I) lub niedobór (typ II) inhibitora składowej dopełniacza – C1 esterazy (INH C1). Typowym dla choroby objawem jest obrzęk, zlokalizowany przede wszystkim w tkance podskórnej i podśluzówkowej, który może wystąpić w każdej okolicy ciała. Jeżeli rozwinie się w okolicy krtani lub gardła, może stanowić zagrożenie dla życia chorego i wymaga szybkiej interwencji lekarskiej.

Postępowanie z pacjentem, u którego rozpoznano HAE, powinno mieć na celu zapobieganie występowaniu objawów, a podczas ostrych ataków – leczenie intensywne.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Inhibitor C1-esterazy jest osoczną glikoproteiną o masie cząsteczkowej 105 kDa zawierającą 40% węglowodanów. Stężenie w ludzkim osoczu wynosi około 240 mg/l. Poza osoczem inhibitor C1-esterazy wykrywany jest także w łożysku, komórkach wątroby, monocytach i płytkach krwi. Inhibitor C1-esterazy należy do ludzkiego osoczowego układu inhibitorów proteaz serynowych (serpin) i działa jak inne białka tej grupy, takie jak: antytrombina III, alpha-2-antyplazmina, alpha-1-antytrypsyna i inne. W warunkach fizjologicznych inhibitor C1-esterazy blokuje klasyczną drogę układu dopełniacza poprzez inaktywację aktywnych enzymatycznie składników C1s i C1r. Aktywny enzym tworzy kompleks z inhibitorem w stechiometrycznym stosunku 1:1.

Poza tym inhibitor C1-esterazy stanowi najważniejszy inhibitor aktywatorów układu krzepnięcia poprzez hamowanie czynnika XIIa i jego fragmentów. Dodatkowo, oprócz alpha-2-makroglobuliny, jest głównym inhibitorem osoczowej kalikreiny. Efekt leczniczy produktu Berinert we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym polega na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy.

## Alternatywne technologie medyczne

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

**Skuteczność kliniczna**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Skuteczność praktyczna**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Bezpieczeństwo stosowania**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na stronach FDA zamieszczono informację, że w czasie stosowania preparatu Berinert mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości – istotne jest zapewnienie dostępu do adrenaliny w leczeniu ostrych i ciężkich reakcji nadwrażliwości po przerwaniu podawania leku. Z uwagi na występowanie zdarzeń zakrzepowych, również w przypadku stosowania leku poza zalecaną dawką lub wskazaniem, stwierdzono konieczność monitorowania chorych z czynnikami ryzyka zakrzepicy. Podkreślono, że w

związku z tym, iż Berinert otrzymywany jest z osocza ludzkiego może on zawierać czynniki zakaźne, takie jak wirusy lub teoretycznie czynniki patogeniczne choroby Creutzfeldta-Jakoba. Z kolei w sytuacjach ataków obrzęku krtani po samodzielnym podaniu preparatu doradza się natychmiastowy kontakt z lekarzem.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

[Redacted]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

[Redacted]

Głównymi kategoriami kosztów uwzględnionymi w analizie wnioskodawcy są: koszty leków oraz koszty związane z podaniem leku. W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ większość z nich nie miała charakteru zdarzeń poważnych i wymagających leczenia.

[Redacted]

[Redacted]

W analizie przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości odnośnie parametrów: dawkowania leków, odsetka chorych wymagających powtórnego podania preparatu Berinert, ilości chorych nie wymagających powtórnego podania preparatu Berinert lub innego leku oraz pozostałych kosztów.

Ograniczenia analizy:

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analizę wpływu na budżet wnioskodawcy przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Berinert [Redacted]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (wspólna). W analizie przyjęto horyzont trzech lat od przewidywanego umieszczenia go w wykazie leków refundowanych [Redacted]

- scenariusz aktualny, zakładający refundację produktu leczniczego Berinert wyłącznie na drodze importu docelowego oraz refundację leku Ruconest w ramach wykazu A1,

[Redacted text block]



### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**



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

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (WAO 2012, HAIWG 2011, SEAC 2011, CHEAN 2010, ASCIA 2010, International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema 2010 - Bowen 2010, oraz Konsensus brytyjskich ekspertów z 2005 r. – Gompels 2005).

Wszystkie rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie inhibitora C1 esteraazy w leczeniu oraz profilaktyce krótkoterminowej ostrych ataków HAE. Wśród innych opcji terapeutycznych w leczeniu ostrych ataków HAE wymieniono: rekombinowany C1-INH- konestat alfa, ekalantyd, ikatybant, SDP (solvent/detergent treated plasma) lub preparat świeżo mrożonego osocza, kwas traneksamowy, a w przypadku profilaktyki krótkoterminowej zalecane są oprócz C1-INH: preparatu świeżo mrożonego osocza, ikatybant, danazol, stanazolol.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne: francuską (HAS 2009) oraz walijską (AWMSG 2013) dotyczące leczenia ostrych ataków HAE.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

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

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-29/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Berinert (inhibitor C1-esterazy, ludzki), we wskazaniach: przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego obejmującego gardło, krtań, jamę brzuszną (u dorosłych i dzieci) oraz przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym

wrodzonego obrzęku naczyńioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród, u dorosłych i dzieci), 16 stycznia 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (CSL Behring GmbH).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (CSL Behring GmbH) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (CSL Behring GmbH).





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 25/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.  
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nilotynibu  
w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0  
realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia  
chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie nilotynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.*

**Uzasadnienie**

*Dowody naukowe dotyczące skuteczności nilotynibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej są bardzo skąpe. Żaden kraj nie finansuje nilotynibu w tym wskazaniu.*

**Przedmiot wniosku**

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: Tasigna (nilotynib), kaps. twarde po 150 mg (op. 28 i 112 kaps.) i po 200 (op. 112) w rozpoznaniu wg ICD-10: C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna z wykazu świadczeń gwarantowanych.

**Problem zdrowotny**

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. acute lymphoblastic leukemia; ALL) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami, które zasiedlają głównie szpik i krew.

W odróżnieniu od ostrej białaczki szpikowej nie ma jednoznacznej definicji rozdziału wynikającego z różnic w rokowaniu. Klasyfikacja WHO proponuje 20% blastów w szpiku jako wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej, ale w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się wartość 25%. Postacie wyróżnione przez WHO, takie jak postać Burkitta i ALL z powtarzającymi się zmianami genetycznymi, są zdefiniowane indywidualnie.

Wznowa ALL, świadcząca o lekooporności komórek nowotworowych, stanowi poważny problem kliniczny. Rocznie w Polsce pierwszą wznowę ALL rozpoznaje się u 30-40 dzieci. Proces nowotworowy może się ponownie rozwinąć zarówno w jamie szpikowej (wznowa szpikowa), jak i w narządach pozaszpikowych - ośrodkowym układzie nerwowym, jądrach (wznowa pozaszpikowa). Wznowę mieszaną rozpoznaje się, jeżeli komórki nowotworowe pojawią się zarówno w szpiku, jak i poza nim. Wznowa szpikowa wskazuje na znaczną lekooporność komórek białaczkowych przy dobrej penetracji cytostatyków stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu do jamy szpikowej. We wznowie pozaszpikowej stwierdza się przetrwanie komórek nowotworowych w narządach, do których penetracja leków przeciwnowotworowych jest utrudniona, co może być przyczyną zbyt niskiego



stężenia cytostatyków. Istotnym czynnikiem rokowniczym jest również czas wystąpienia wznowy w odniesieniu do protokołu leczenia pierwszego rzutu. Wznowy rozpoznawane wcześniej niż 18 miesięcy od daty rozpoznania pierwszego rzutu (bardzo wczesne) lub w okresie do 6 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszego rzutu (wczesne) oznaczają znaczną lekooporność komórek nowotworowych, wznowy późne (powyżej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu) wiążą się z większą szansą na przełamanie lekooporności komórek nowotworowych. U większości osób z nawrotem ALL konieczne jest zastosowanie transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy. Należy pamiętać, że transplantację wykonuje się wyłącznie u pacjentów, u których udaje się uzyskać drugą remisję z zastosowaniem niemieloablacyjnej chemioterapii.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Nilotynib to silnie działający inhibitor aktywności kinazy tyrozynowej ABL onkoproteiny BCR-ABL, zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia. Substancja wykazuje wysokie powinowactwo do miejsca wiązania ATP w sposób silnie hamujący niezmutowane białko BCR-ABL i podtrzymuje aktywność wobec 32/22 zmutowanych form BCR-ABL opornych na imatynib. Nilotynib selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych oraz w pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia (Ph+) u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Maksymalne stężenie nilotynibu osiągnięte jest po 3 h od podania doustnego. Po podaniu doustnym lek wchłania się w 30%. Lek wiąże się z białkami osocza *in vitro* w 98%. Zidentyfikowano dwa główne szlaki metaboliczne: utlenianie i hydroksylację. Nilotynib metabolizowany jest głównie przez CYP3A4 z niewielkim udziałem CYP2C8. Ponad 90% dawki usuwane jest w ciągu 7 dni z kałem.  $T_{0,5}$  w fazie eliminacji wynosi ok. 17 h.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych, opisanych metod leczenia oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi stosowanymi obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, jako część złożonego protokołu terapii, są inne inhibitory kinazy tyrozynowej – np. dasatynib.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Wyniki skuteczności nilotynibu:

- Tojo 2009 i Usuki 2012 (faza I/II badania): z 5 pacjentów bez MRD leczonych uprzednio imatynibem - 1 (20%) osiągnął odpowiedź hematologiczną. Pozostali 4 przerwali leczenie z powodu progresji choroby. 2 pacjentów z MRD osiągnęło odpowiedź hematologiczną. Nilotynib może być skuteczny w leczeniu pacjentów z ALL Ph+;
- Kantarjian 2006 (faza I badania): 1 z 10 pacjentów z ALL Ph+ osiągnął częściową odpowiedź hematologiczną. 1 z 3 pacjentów z ALL Ph+ i trwałymi molekularnymi objawami ALL osiągnął całkowitą molekularną remisję. Nilotynib u pacjentów opornych na imatynib z ALL Ph+ ma ograniczoną efektywność – tylko 2/13 osób osiągnęło odpowiedź na leczenie;
- Ottmann 2013: 5 osób (12%) osiągnęło HI; 9 osób (22%) – stadium choroby stabilnej; HR osiągnęło 8 osób (współczynnik HR wyniósł 47% [31,5-63,9%]); CHR osiągnęło 18 osób (45%), odpowiedź ze strony szpiku kostnego – 1 osoba (2%). 17 osób bez MRD (42%) miało chromosom Ph+ (14 osób miało  $\geq 20$  metafaz; 3 osoby  $< 20$  metafaz); 3 osoby uzyskały 0% + metafaz i określono, że osiągnęli całkowitą odpowiedź cytogenetyczną. 6 osób miało wykonaną fluorescencyjną hybrydyzację *in situ*; a 14 – nie. Główną odpowiedź cytogenetyczną osiągnęło 20 osób (50%) a 32% - CCyR. Pacjenci z MRD wykazali CCyR przez cały okres badania. Mediana czasu przeżycia w grupie osób bez MRD wyniosła 5,2 mies. (3,2-8,3), a szacowany roczny współczynnik przeżycia wyniósł 27% (12,8-41,2). Terapia nilotynibem okazała się skuteczna w większości opornych na imatynib klonów BCR-ABL i może być opcją leczenia dla pacjentów heavily pretraeted z ALL Ph+.
- Tiribelli 2008 (opis przypadku): po 8 tygodniach od włączenia nilotynibu i 3 tygodniach od włączenia DLI zanotowano poprawę molekularną, a następnie całkowitą remisję z

prawidłowymi wynikami badania morfologicznego i lekkim ale stabilnym podwyższeniem miana transaminaz i gammaglutamylotransferaz;

- Fava 2009 (analiza na podstawie wielośrodkowych badań klinicznych): kompletna odpowiedź hematologiczna w grupie ALL Ph+: 33% (2/6 pacjentów); znaczna odpowiedź cytogenetyczna w grupie ALL Ph+: 50% (3/6 pacjentów); kompletna odpowiedź cytogenetyczna w grupie ALL Ph+: 33% (2/6 pacjentów); przeżycie całkowite OS (mediana, miesiące, 2 lata) w grupie ALL Ph+: 13 miesięcy (33% w czasie obserwacji 2 lat); przeżycie wolne od progresji PFS (mediana, miesiące, 2 lata) w grupie ALL Ph+: 2 miesiące (0% w czasie obserwacji 2 lata);
- Farnsworth 2012 (opis przypadku): nilotynib podawany w dawce 800 mg dziennie. Miesiąc później wykonano biopsję, która dała znacznie lepsze wyniki, lecz mimo to stwierdzono szczątkową ostrą białaczkę limfoblastyczną. Biopsja wykonana 2 miesiące później nie wykazała szczątkowej ostrej białaczki limfoblastycznej. Biopsja wykonana po 5 mies. nie wykazała ostrej białaczki limfoblastycznej. Pacjentka nieprzerwanie cierpi na chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi, dawka nilotybinu jest utrzymywana na poziomie 800 mg dziennie – nie odnotowano toksyczności wymagającej modyfikacji dawki. Pacjentka pozostaje wolna od objawów ostrej białaczki limfoblastycznej.
- Kang 2010 (opis przypadku): 3 miesiące po rozpoczęciu terapii nilotynibem stwierdzono obniżoną wartość BCR/ABL. Terapia była dobrze tolerowana i przebiegała z obrzękiem w 1. stopniu. Obecnie po 9 miesiącach leczenia nilotynibem pacjentka jest w dobrej kondycji i nie obserwuje się BCR/ABL.
- Sekimizu 2013 (opis przypadku 9-letniego chłopca): 2 tygodnie od rozpoczęcia terapii nilotynibem osiągnięto CR i zmniejszył się poziom transkrypty fuzji BCR-ABL, bez efektów ubocznych. Następnie podawano hiper-CVAD + nilotynib, przeprowadzono przeszczep szpiku kostnego a następnie schemat fludarabina + melfalan. Pacjent po 6 mies. od przeszczepu żyje z CR i niewykrywalnym poziomem transkrypty fuzji BCR-ABL.

Stosowanie leku Tasigna (nilotynib) związane jest z występowaniem działań niepożądanych wśród których najczęstszymi ( $\geq 10\%$ ) niehematologicznymi są: wysypka, świąd, ból głowy, nudności, uczucie zmęczenia, łysienie i bóle mięśni. Większość z tych działań niepożądanych miała przebieg lekki lub umiarkowanie ciężki. Ból w nadbrzuszu, zaparcie, biegunkę, osłabienie, suchość skóry, skurcze mięśni, bóle stawów, wymioty, ból brzucha i obrzęki obwodowe obserwowano rzadziej ( $< 10\%$  i  $\geq 5\%$ ), miały one przebieg lekki lub umiarkowanie ciężki, poddawały się leczeniu i na ogół nie było konieczne zmniejszenie dawki. U 9% pacjentów leczenie zakończono z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Związane z leczeniem objawy toksyczności hematologicznej obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego: trombocytopenię (18%), neutropenię (15%) i niedokrwistość (7%). Wyсіki opłucnowe i osierdziowe wystąpiły, niezależnie od związku przyczynowego, odpowiednio u 1% i  $< 1\%$  pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Tasigna w dawce 300 mg dwa razy na dobę. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano, niezależnie od związku przyczynowego, u 3% tych pacjentów.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji finansowych opowiadających się za finansowaniem produktu leczniczego Tasigna (nilotynib) we wskazaniach zgodnych z ChPL.

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

W wytycznych PUO z 2011 roku nie przedstawiono rekomendacji odnoszących bezpośrednio do podawania ocenianego leku. Jednakże zgodnie z opinią eksperta klinicznego w Polsce nilotynib jest podawany w przypadku oporności na imatynib. W wytycznych PBCRN wskazano na możliwość stosowania nilotynibu w leczeniu ratunkowym dla chorych z nawracającą oporną ALL, jednak nie są one zalecane do stosowania poza badaniami klinicznymi. Wytyczne NCCN 2013 podobnie wskazują na możliwość zastosowania nilotynibu (lub dasatynibu) w przypadku opornej/nawracającej ALL Ph+.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

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

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - nilotynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C91.0 Raport skrócony ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, AOTM-DS-431-32/2013, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 26/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w ostrych białaczkach limfoblastycznych (ICD-10 C91.0) w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Brak dowodów naukowych wskazujących na skuteczność lenalidomidu w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych, a nadto stosowanie lenalidomidu wiąże się ze znacząco częściej poważnych zdarzeń niepożądanych.*

**Przedmiot wniosku**

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

**Problem zdrowotny**

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

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

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

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



## **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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

## **Alternatywne technologie medyczne**

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

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

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

Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10<sup>-3</sup>. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD.

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

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

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

## **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących lenalidomidu we wskazaniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Odnaleziono jedno badanie I fazy (Blum 2010) dotyczące lenalidomidu.

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

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

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

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

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Lenalidomid we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej jest obecnie finansowane w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w latach 2012-2013 (I półrocze) wydano jedną zgodę na leczenie lenalidomidem (kwota refundacji 171 323,55 PLN).

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

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

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

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

**Tryb wydania stanowiska**

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

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

1. Nie dotyczy.





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 27/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bortezomibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

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

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

**Uzasadnienie**

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

**Przedmiot wniosku**

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

**Problem zdrowotny**

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

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

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



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

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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

### **Alternatywne technologie medyczne**

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

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

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

Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10<sup>-3</sup>. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD.

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

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

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

## **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

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

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

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

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

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

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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

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

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

## **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

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

**Tryb wydania stanowiska**

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

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 28/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.4, C91, C91.4 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawane bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.4 (obwodowy chłoniak z komórek T) i C91.4 (białaczka włochatokomórkowa) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

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

*Jednocześnie, Rada uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawane bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C91 (białaczka limfatyczna) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Bendamustyna poszerza możliwości polichemioterapii w wielu etapach leczenia białaczki włochatokomórkowej oraz obwodowego chłoniaka z komórek T i dlatego powinna być refundowana w ramach chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie brak jest dowodów naukowych na skuteczność bendamustyny w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych ICD-10: C91.0.*

*Rada nie odnosi się do rozpoznania ICD-10: C91.1, które jest finansowane w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktu leczniczego bendamustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C84.4 – obwodowy chłoniak z komórek T; C91 – białaczka limfatyczna; C91.4 – białaczka włochatokomórkowa w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.



## Problem zdrowotny

ICD-10: C84.4 - Obwodowy chłoniak z komórek T: Obwodowy chłoniak z komórek T stanowi około 5–10% wszystkich nowotworów limfoproliferacyjnych w krajach zachodnich, w Polsce nie więcej niż 3%. Obraz histopatologiczny węzłów chłonnych pacjentów jest heterogenny, rozrost ma charakter okołokorowych lub rozlanych nacieków zmieniających prawidłową budowę. U większości chorych rozpoznanie jest ustalane w IV stadium zaawansowania choroby przy obecności cech złego rokowania. Możliwa jest ocena zaawansowania klinicznego rutynowymi metodami, uważa się, że PET-scanning może najbardziej precyzyjnie ustalić stadium zaawansowania. Obecnie nie ma ustalonego standardu leczenia PTCL, najczęściej stosuje się schemat CHOP.

ICD-10: 91.4 - Białaczka włochatokomórkowa: Białaczka włochatokomórkowa jest rzadką chorobą nowotworową dojrzałych limfocytów B lub T występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach, z obecnością małych komórek limfoidalnych z wypustkami cytoplazmatycznymi. HCL stanowi 2-3% wszystkich białaczek u dorosłych. Etiologia choroby jest nieznana. Ok. 25% chorych nie zgłasza objawów w chwili rozpoznania. Najczęściej odnotowuje się powiększenie śledziony, wątroby, węzłów chłonnych, nacieki białaczkowe w skórze. Wykazano dużą skuteczność leczenia białaczki włochatokomórkowej analogami puryn, tj. kładrybina i pentostatyna.

ICD-10: 91.0 - Ostra białaczka limfoblastyczna: Ostra białaczka limfoblastyczna to nowotwór złośliwy z prekursorowych komórek hematopoetycznych linii limfoidalnej. Choroba najczęściej występuje u dzieci, w wieku 2-10 lat. zachorowalność wynosi 0,7 – 1,8/ 100 tysięcy rocznie. Etiologia choroby nie jest znana. Czynnikiem predysponującym jest promieniowanie jonizujące, chemikalia, zanieczyszczenia środowiska oraz wirusy. Początkowa faza leczenia polega na indukcji remisji z użyciem winkrystyny, prednizolonu, daunorubicyny i asparaginazy. Konsolidacja w celu zmniejszenia guza i ryzyka wznowy składa się z naprzemiennych cykli podawania czynników indukujących i innych leków cytotoksycznych. Stosuje się kombinację metotreksatu w dużych dawkach, cytarabiny, etopozydu, amsakryny, mitotraksonu i idarubicyny.

ICD-10: 91.3 - Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa: Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa jest nowotworem charakteryzującym się zwiększoną liczbą prolimfocytów T we krwi obwodowej, szpiku, węzłach chłonnych, wątrobie, śledzionie i w skórze. Ten rodzaj białaczki stanowi 20% wszystkich PLL. Etiologia choroby jest nieznana. Badania wskazują na rolę specyficznych onkogenów w patogenezie tej choroby. Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa przebiega z proliferacją prolimfocytów linii T we krwi, szpiku, węzłach chłonnych, wątrobie, śledzionie i skórze o agresywnym przebiegu klinicznym. Leczenie jest mało skuteczne. U niektórych chorych występuje poprawa po zastosowaniu analogów puryn i schematów wielolekowych, w tym COP lub CHOP. Obecnie zaleca się, aby u chorych na T-PLL stosować w pierwszej linii alemtuzumab.

ICD-10: 91.5 - Białaczka dorosłych z komórek T: Białaczka dorosłych z komórek T to agresywny nowotwór limfoidalny pochodzenia wirusowego o wyraźnym występowaniu w pewnych rejonach. Choroba najczęściej występuje w populacjach, u których stwierdza się endemiczną infekcję TLV – 1. Obserwuje się krótki przebieg szybko postępującej choroby. W celu rozpoznania wykonuje się rozmaz krwi obwodowej, obserwuje się dużą liczbę komórek limfoidalnych z nieregularnym jądrem, czasem wielopłatowym. Wyniki leczenia ATLL są niesatysfakcjonujące. Krótkotrwałe remisje osiąga się po skojarzonej chemioterapii, np. CHOP. Monoterapia deoksykoformicyną jest skuteczna, w przypadkach nawrotowych i opornych.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Mechanizm działania bendamustyny wynika z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji, w wyniku czego dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, jej syntezy i naprawy.

## Alternatywne technologie medyczne

Według eksperta obecnie stosuje się: dla wskazania C84.4 schemat CHOP, CHOEP, DHAP, ESHAP, gemcytabinę, dla C91- FCR, FR, chlorambucil ± rytuksymab, natomiast dla wskazania C91.4- kładrybinę, rytuksymab, interferon alfa.

## **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 badania pierwotne dotyczące zastosowania bendamustyny w wymienionych w zleceniu MZ wskazaniach.

Do jednoramiennego badania Damaj 2013 włączono 60 pacjentów z opornym lub nawrotowym PTCL i CTCL, którym podawano 6 cykli bendamustyny w dawce 120mg/m<sup>2</sup>. Wskaźnik ORR oszacowany po 3 cyklach terapii osiągnęło 50% pacjentów, w tym 28% CR oraz 22% PR, 45% odnotowano progresję choroby, natomiast u 3 nie nastąpiła zmiana w stanie zdrowia. Mediana dla wskaźnika PFS wyniosła 3,63 miesięcy.

Do retrospektywnego badania Ziaja 2013 włączono 20 pacjentów z nowotworami z komórek T, którzy otrzymali bendamustynę w dawce 60 – 100mg/m<sup>2</sup> w zależności od wieku, wcześniejszego leczenia oraz ogólnej kondycji. W wyniku zastosowanej interwencji CR uzyskano u 2 pacjentów, natomiast PR u 9 chorych. Wskaźnik OR uzyskano na poziomie 55%. Mediana okresu obserwacji wyniosła 6 miesięcy, wówczas oszacowano wskaźniki PFS, OS i DOR, które wyniosły kolejno 44%, 67% oraz 61%. U 3 pacjentów z PR nastąpiła progresja choroby po 3,4 oraz 7 miesiącu.

Celem badania Burotto 2013 było określenie bezpiecznej i skutecznej dawki bendamustyny. Zastosowaną interwencją był rytuksymab+bendamustyna w dawce 70mg/m<sup>2</sup> lub 90mg/m<sup>2</sup> u pacjentów z HCL. Do badania włączono 12 pacjentów.

W rezultacie osiągnięto wskaźnik ORR=100%. W poszczególnych grupach osiągnięto CR u 50% pacjentów przyjmujących 70mg/m<sup>2</sup> BEN oraz 67% z grupy 90mg/m<sup>2</sup>, wśród nich nie odnotowano minimalnej choroby resztkowej kolejno u 67% oraz 100%. W całej populacji 42% pacjentów osiągnęło PR. Mediana czasu do osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie była wyższa w grupie przyjmującej 70 mg/m<sup>2</sup> BEN, niż 90 mg/m<sup>2</sup> i wyniosła 223 vs 111 dni. Porównanie dwóch grup pacjentów przyjmujących różne dawki BEN nie wykazuje dużych heterogeniczności w wynikach odpowiedzi na leczenie. Zauważalną różnicę można jedynie dostrzec w wysokości mediany czasu do wystąpienia CR.

Badanie Fraser 2013 nakierowane było na określenie zalecanej dawki bendamustyny. Populację stanowili pacjenci w wieku od 1 do 20 lat z potwierdzoną histologicznie ALL lub AML z nawrotem lub opornych na wcześniejsze leczenie.

W pierwszej fazie badania rozpoczęto podawanie bendamustyny od dawki 90 mg/m<sup>2</sup>, w planowanym zwiększeniu do 120 mg/m<sup>2</sup> i ewentualnie do 150 mg/m<sup>2</sup> u kolejnych pacjentów. W rezultacie u dwóch pacjentów przyjmujących bendamustynę w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> odnotowano CR. W obydwu fazach badania wśród 38 pacjentów przyjmujących bendamustynę w dawce 120 mg/m<sup>2</sup>, odpowiedź całkowita (lub odpowiedź całkowita bez rekonstrukcji hematologicznej) nie została odnotowana u żadnego pacjenta – oznacza to, iż nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności. W tej grupie u 5% pacjentów odnotowano PR a u 18% stabilną chorobę.

Na podstawie odnalezionych badań pierwotnych oraz informacji z Charakterystyki Produktu Leczniczego można stwierdzić, że najczęstsze działania niepożądane występujące podczas stosowania bendamustyny to objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia, neutropenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ bendamustyna w rozpoznaniu: ICD-10 C91, C91.4 oraz C84.4 jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

W ramach aktualnego wykazu leków refundowanych bendamustyna jest dostępna w ramach programu lekowego oraz w ramach chemioterapii. Produkty lecznicze zawierające bendamustynę znajdują się w grupie limitowej „1115.0, Bendamustyna”. Ich poziom odpłatności to: bezpłatnie, a dopłata świadczeniobiorcy wynosi 0 zł.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji wskazują, że w latach 2012 - 2013 wydano łącznie 10 zgód na leczenie bendamustyną w ramach świadczenia chemioterapii

niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach. W 2012 roku kwota refundacji bendamustyny w przedmiotowych wskazaniach wyniosła łącznie 285 183,72 zł, a w 2013 roku 326 842,83 zł.

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

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia obwodowego chłoniaka z komórek T (NCCN 2014, PUO 2013, BCSF 2013 oraz ESMO 2013), 3 dotyczące leczenia białaczki włochatokomórkowej (NCCN 2014, BCSF 2011 i PUO 2013), a także 3 rekomendacje na temat leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (NCCN 2013, PUO 2013, PBCN 2011). Tylko w jednej rekomendacji klinicznej została wymieniona bendamustyna. W publikacji ESMO 2013 dotyczącej obwodowego chłoniaka z komórek T podano informacje, że bendamustyna należy do nowych leków, które umożliwiają uzyskanie 29-47% wskaźnika ORR z 11-29% CR.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji dotyczącej refundowania bendamustyny ze środków publicznych we wskazaniach wymienionych w zleceniu MZ.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

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

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Bendamustyna we wskazaniach: Obwodowy chłoniak z komórek T (C84.4), Białaczka limfatyczna (C91), Białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell) (C91.4) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-41/2013, 23 stycznia 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 29/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.  
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
oksalipłaty w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:  
C83.9, C85.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach  
świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: oksalipłaty w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.9, C85.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Rada nie znalazła przekonujących danych potwierdzających skuteczność kliniczną oksalipłaty w wymienionych rozpoznaniach. Oksalipłata nie jest również wymieniana i zalecana w tych rozpoznaniach przez międzynarodowe towarzystwa naukowe. Natomiast jest zalecana w chłoniakach z dużych komórek B. W wymienionych wskazaniach dostępne są inne technologie lekowe o potwierdzonej skuteczności i są one finansowane ze środków publicznych.*

**Przedmiot wniosku**

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: oksalipłata w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9 – chłoniak nieziarniczny rozlany nieokreślony, C85.9 – chłoniak nieziarniczny nieokreślony; talidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.5 – chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny.

**Problem zdrowotny**

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoxiczności. Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, NHL są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów. Większość stanowią rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%), natomiast chłoniaki wywodzące się z komórek NK stanowią 2%.

Częstość występowania NHL jest zmienna zależnie od stref geograficznych i wynosi odpowiednio 2-18 przypadków na 100 000 mężczyzn i 1-11 przypadków na 100 000 kobiet. W Polsce odsetek nowych zachorowań szacuje się na kilkanaście nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. NHL są szóstym z kolei nowotworem pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych.



Postępowanie terapeutyczne opiera się głównie na wielolekowej chemioterapii dostosowanej do postaci histopatologicznej, immunofenotypu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz grupy ryzyka.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy leków, pochodnych platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem oraz grupą szczawianową.

Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego in vitro oraz działa przeciwnowotworowo in vitro w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytnicy u człowieka. Ponadto oksaliplatyna wykazuje aktywność in vitro oraz in vivo w różnych modelach opornych na cisplatynę.

Zarówno in vitro jak in vivo obserwowano synergistyczne działanie cytotoksyczne podczas stosowania produktu w połączeniu z 5-fluorouracyłem (5 FU).

Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny, wchodzi w interakcje z DNA. Powstające przy tym połączenia krzyżowe (cross-link), zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA, powodują przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Według wytycznych praktyki klinicznej (m.in. PUO) w leczeniu chłoniaków o małym stopniu złośliwości zalecane jest stosowanie chemioterapii w tym: Chlorambucyl, Cyklofosfamid, Fludarabina, schematy: COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), FC (fludarabina, cyklofosfamid), CC (2-CdA, cyklofosfamid), FMD (fludarabina, mitoksantron, deksametazon).

Do najczęściej stosowanej chemioterapii w I linii leczenia chłoniaków o dużej złośliwości należą: CHOP, CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon), CNOP (cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon), ACVBP (cyklofosfamid, doksorubicyna, windezyna, bleomycyna, prednizon), HYPER CV/AD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon, MA (cykl 2. i 4.): metotreksat, cytarabina)

Chemioterapia rekomendowana w trakcie kolejnych linii leczenia chłoniaków to przede wszystkim schematy: ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), IVE (ifosfamid, etopozyd, epirubicyna), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), DEXA-BEAM (deksametazon, BCNU, etopozyd, cytarabina, melfalan).

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Mounier 2013 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną u pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, niekwalifikujących się do terapii z użyciem wysokich dawek.

Po 4 cyklach chemioterapii całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 61%, w tym 21 pacjentów z całkowitą remisją/niepotwierdzoną całkowitą remisją (44%), 8 pacjentów z częściową remisją (17%). U 5 pacjentów (10%) odnotowano stabilizację choroby, u 29% (n=14) odnotowano progresję choroby. Czynniki, które znacznie wpłynęły na ogólny wskaźnik odpowiedzi to: wczesna (<1 roku) progresja/nawrót choroby (18% vs 54%, p= 0,001) i wcześniejsze leczenie rytuksymabem (23 % vs 65%, p= 0,004). Odnotowano 3/4 st. toksyczności. U 73% pacjentów zaobserwowano neutropenię, u 44% odnotowano małopłytkowość. U jednego pacjenta wystąpiło uszkodzenie nerek. Ogólnie odnotowano 40% poważnych działań niepożądanych, które wymagały hospitalizacji lub przedłużenia hospitalizacji.

Park 2011 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu GIDOX (gemcytabina + ifosfamid + deksametazon + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie B-komórkowym, agresywnym NHL ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami i przeszczepu komórek macierzystych.

Po 3 cyklach chemioterapii, odnotowano 52% odpowiedzi na leczenie (95%CI: 32,0 – 71,6). U 4 pacjentów zaobserwowano całkowitą odpowiedź (15%), u 10 pacjentów (37%) częściową odpowiedź. U jednego pacjenta nastąpiła stabilizacja choroby, u 11 pacjentów progresja. Odnotowano toksyczność w 3 i 4 st. W 49% udokumentowano występowanie neutropenii. Małopłytkowość 3/4 st. wystąpiła u 29,5% pacjentów, a anemię stwierdzono u 14% chorych. Większość schorzeń było przemijające i przebiegało łagodnie. U dwóch pacjentów odnotowano neutropenię z gorączką, a 7 pacjentów przystąpiło do przeszczepu komórek macierzystych. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem oksaliplatyną.

Lignon 2010 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu

R-DHAX (rytuksymab + deksametazon + cytarabina + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie agresywną postacią NHL, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami i przeszczepu komórek macierzystych.

W całej populacji całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 75%, w tym u 57% odnotowano odpowiedź całkowitą. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach pomiędzy osobami z różnymi podtypami choroby, w ramach wstępnego leczenia z/bez rytuksymabu. Wyniki te są zgodne z wynikami uzyskanymi dla cisplatyny/cytarabiny w schematach R-DHAP, R-ESHAP czy R-ASHAP. Podczas stosowania terapii nie zaobserwowano zaburzenia czynności nerek. W badaniu udokumentowano 3-4 st. toksyczności, których doświadczyła połowa pacjentów. Neutropenia wystąpiła u 47% badanych, podobnie jak małopłytkowość (47%).

Machover 2010 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu R-DHAOX (rytuksymab + deksametazon + wysoka dawka cytarabiny + oksaliplatyna) u wcześniej leczonych pacjentów z grudkowym chłoniakiem nieziarnicznym.

Pełną odpowiedź na leczenie uzyskało 95% pacjentów (n=21), u jednego zanotowano częściową odpowiedź. Mediana czasu odpowiedzi wynosiła 58,3 miesiące. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 38,2 miesiące. U 2 pacjentów z całkowitą odpowiedzią nastąpił nawrót choroby. Poziom toksyczności stosowania schematu R-DHAOX pozostaje w dopuszczalnych granicach tolerancji. Najpoważniejszymi skutkami toksycznymi były: neuropatia oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Sym 2009 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu ESHAOX (etopozyd + metyloprednizon + cytarabina + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie agresywnym NHL.

Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 63% (95%CI: 45-81%), w tym 8 pacjentów z całkowitą remisją i jeden z niepotwierdzoną całkowitą remisją. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 9,9 miesiące (95%CI: 5,7 – 14,2 mies.). Przy medianie czasu obserwacji 18,6 mies., mediana czasu przeżycia wolnego od progresji i mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 5,3 miesiąca (95%CI: 3,9-6,7 mies.) i 15,1 miesiąca (95%CI: 9,4-20,9 mies.). Najczęstszymi objawami toksyczności 3/4 st. była neutropenia (56%) i małopłytkowość (35%). U żadnego z pacjentów nie odnotowano zaburzenia w funkcjonowaniu nerek i objawów neurotoksyczności.

Smith 2008 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo talidomidu u pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie NHL/chorobą Hodgkina.

Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 12,5% (95%CI: 2,6-32,4%). U 9 pacjentów podczas terapii odnotowano progresję choroby; 5 spośród pozostałych 8 pacjentów nie ukończyło badania z powodu działań niepożądanych; 3 odmówiło dalszej terapii. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 5,4 miesiące. Mediana ogólnego przeżycia wyniosła 24,9 miesiące. Stwierdzono toksyczność na poziomie 3/4, a głównymi jej skutkami były: zahamowanie czynności szpiku, zmęczenie, senność, obniżenie nastroju, neuropatia, duszności. U 4 pacjentów odnotowano epizody zakrzepowozatorowe, w tym u jednego zator tętniczy wymagający amputacji kończyny dolnej poniżej kolana.

Gnaoui 2007 – badanie oceniające skuteczność schematu rytuksymab, gemcytabina i oksaliplatyna u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek B, niekwalifikujących się do terapii z użyciem wysokich dawek.

Leczenie indukcyjne: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 83%, w tym 50% z całkowitą remisją/niepotwierdzoną całkowitą remisją. U 17% odnotowano progresję choroby. U pacjentów,

którzy wcześniej otrzymywali rytuksymab CR/CRu wyniósł 65%. Wśród badanych, 2-letnie prawdopodobieństwo przeżycia bez choroby wyniosło 62%. Leczenie było dobrze tolerowane. Po całkowitym leczeniu: ORR= 74%, CR/CRU= 72%, PR=2%, PD=20%. Odnotowano toksyczność 2, 3 i 4 stopnia. U 67% pacjentów odnotowano neutropenię, u 35% trombocytopenię. 25% pacjentów otrzymało transfuzję czerwonych krwinek, 9 pacjentów transfuzję płytek krwi. Nie zaobserwowano uszkodzenia nerek

Corazzelli 2006 – badanie oceniające skuteczność kliniczną oraz toksyczność schematu R-GIFOX (oksalipatyna + gemcytabina + ifosfamid + rytuksymab) u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie agresywną postacią NHL.

Całkowity odsetek odpowiedzi po 3 cyklach R-GIFOX wyniósł 77% (95%CI: 46,2-95%) w tym 7 (54%) pacjentów z całkowitą remisją i 3 (24%) z częściową odpowiedzią na leczenie. U pacjentów opornych na leczenie całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 40%, natomiast u pacjentów z nawrotem choroby 89%. Przy medianie obserwacji wynoszącej 6 miesięcy 3 pacjentów z chorobą oporną na leczenie zmarło, u 7 uzyskano całkowitą odpowiedź w 5 miesiącu. Stopień toksyczności terapii wyniósł 3-4. Najczęściej występowała małopłytkowość (26%), anemia (20%). U wszystkich pacjentów odnotowano łysienie.

Alinari 2005 – badanie oceniające skuteczność i toksyczności oksalipatyny w grupie pacjentów z NHL uprzednio leczonych.

U jednego pacjenta uzyskano całkowitą remisję (5%, 95%CI: 1-24%) u 5 odpowiedzi częściową (27%; 95%CI: 12-48%) dając całkowity odsetek odpowiedzi u 6 chorych (32%; 95%CI: 15-54%). Spośród 7 pacjentów z nawrotem choroby u 1 zaobserwowano całkowitą remisję, u 3 częściową odpowiedź. Spośród 12 pacjentów opornych na leczenie 3 uzyskało częściową odpowiedź. U pacjenta, u którego uzyskano całkowitą remisję choroby po 7 miesiącach obserwowany stan utrzymywał się. Wśród pacjentów z częściową odpowiedzią u 4 wystąpiła progresja choroby, natomiast u 1 utrzymywał się stan częściowej remisji. W grupie 13 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie oksalipatyną, 5 zmarło.

Oki 2005 – badanie jednoramienne oceniające skuteczność oksalipatyny u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym.

Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie oksalipatyną wyniósł 27% (n=8, 95%CI: 13-47%). Spośród 22 pacjentów z agresywną postacią NHL u 7 odnotowano całkowitą odpowiedź, u 5 częściową. U 9 pacjentów z DBCL doszło do progresji choroby podczas terapii oksalipatyną. Łączny czas przeżycia bez objawów choroby wyniósł 3 miesiące. Odnotowano toksyczność w 3-4 stopniu, która wywołała neuropatię (10%), neutropenię (17%) oraz małopłytkowość (20%).

Pro 2004 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo talidomidu u pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie NHL/chorobą Hodgkina.

W ciągu pierwszych 2 tygodni leczenie przerwano u 3 pacjentów, ze względu na wystąpienie pancytopenii oraz progresji choroby. Całkowitą odpowiedź uzyskano u 1 (5%) pacjenta, u 3 odnotowano stabilizację choroby. Leczenie było dość dobrze tolerowane, zaobserwowano toksyczność 1-2 stopnia: neuropatia obwodowa (76%), zmęczenie (52%), obrzęk (52%) oraz zaparcia (41%).

Chau 2001 – badanie oceniające skuteczności i bezpieczeństwo przejścia z leczenia cisplatiną na oksalipatynę w schemacie DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatina) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie złośliwym NHL.

Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 50% (95%CI: 29-71%): w tym 4 pacjentów z całkowitą i 8 z częściową remisją. Odsetek odpowiedzi u pacjentów leczonych przy pierwszym nawrocie choroby był wyższy niż u pacjentów w drugim i kolejnych nawrotach (77% vs 29%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła około 8 miesięcy. U pacjentów opornych na chemioterapię nie stwierdzono remisji, aczkolwiek u 3 stwierdzono stabilizację choroby. Toksyczność 3-4 stopnia głównie dotyczyła niedokrwistości (17%), neutropenii (75%) i małopłytkowości (75%). Nie odnotowano niehematologicznych objawów toksyczności w stopniu 4. Nie odnotowano neurotoksyczności oraz uszkodzenia nerek.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ, oksaliplatyna we wskazaniach według ICD-10: C16-21.X, C25.X, 62.X. jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii.” (...) Lek dostępny jest bezpłatnie, grupa limitowa 1031.0, Oxaliplatinum.

Natomiast zgodnie z załącznik nr 2 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 sierpnia 2013 r. (Załącznik nr 1t do zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ), talidomid jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Lek dostępny jest bezpłatnie.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA talidomid i oksaliplatyna odpowiednio w rozpoznaniu: ICD-10 C83.5 i C83.9, C85.9 są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

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

Odnaleziono łącznie 8 rekomendacji klinicznych (NCI 2013, AHS 2013, NCCN 2013, AHL 2013, ESMO 2012, DGHO 2012, PTOK 2011, PUO 2011) dotyczących stosowania różnych schematów wielolekowych w terapii chłoniaków rozlanych z dużych komórek B/T.

W rekomendacji AHS 2013 wskazano talidomid jako opcja terapeutyczna u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, wcześniej otrzymujących środki alkalizujące, analogi purynowe oraz uprzednio poddawanych terapii przeciwciałami.

NCCN 2013 rekomenduje stosowanie oksaliplatyny w II linii leczenia chłoniaków B-komórkowych i chłoniaków z obwodowych komórek T oraz talidomidu w terapii chłoniaka nieziarniczego grudkowego.

ESMO 2012 rekomenduje oksaliplatynę jako składnik schematu chemioterapii R-GEOMOX (rytuksymab, gemcytabina, oxaliplatyna), stosowanego w leczeniu alternatywnym pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B.

Nie odnaleziono danych dotyczących stopnia refundacji substancji oksaliplatyna i talidomid w chłoniakach nieziarnicznych.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

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

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Oksaliplatyna we wskazaniach: chłoniak nieziarniczny rozlany nieokreślony (C83.9) chłoniak nieziarniczny nieokreślony (C85.9) Talidomid we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-52/2013, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 30/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.  
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
talidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C83.5  
realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia  
chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: talidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C83.5 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Rada nie znalazła przekonujących danych potwierdzających skuteczność kliniczną talidomidu w wymienionych rozpoznaniach. Talidomid nie jest również wymieniany i zalecany w tych rozpoznaniach przez międzynarodowe towarzystwa naukowe. W wymienionych wskazaniach dostępne są inne technologie lekowe o potwierdzonej skuteczności i są one finansowane ze środków publicznych.*

**Przedmiot wniosku**

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: oksaliplatyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9 – chłoniak nieziarniczny rozlany nieokreślony, C85.9 – chłoniak nieziarniczny nieokreślony; talidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.5 – chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny.

**Problem zdrowotny**

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności. Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, NHL są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów. Większość stanowią rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%), natomiast chłoniaki wywodzące się z komórek NK stanowią 2%.

Częstość występowania NHL jest zmienna zależnie od stref geograficznych i wynosi odpowiednio 2-18 przypadków na 100 000 mężczyzn i 1-11 przypadków na 100 000 kobiet. W Polsce odsetek nowych zachorowań szacuje się na kilkanaście nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. NHL są szóstym z kolei nowotworem pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych.



Postępowanie terapeutyczne opiera się głównie na wielolekowej chemioterapii dostosowanej do postaci histopatologicznej, immunofenotypu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz grupy ryzyka.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Talidomid wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i potencjalnie przeciwnowotworowe. Dane uzyskane w badaniach *in vitro* oraz w badaniach klinicznych sugerują, że działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe talidomidu może być związane z hamowaniem nadmiernej produkcji czynnika martwicy nowotworu-alfa (TNF-alfa), hamowania wybranych cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję, znajdujących się na powierzchni komórek i zaangażowanych w migrację leukocytów oraz działaniem antyangiogennym. Talidomid jest także niebarbituranowym środkiem uspokajającym o działaniu nasennym. Lek nie wywiera działania przeciwbakteryjnego.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Według wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu chłoniaków o małym stopniu złośliwości zalecane jest stosowanie chemioterapii w tym: Chlorambucyl, Cyklofosfamid, Fludarabina, schematy: COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), FC (fludarabina, cyklofosfamid), CC (2-CdA, cyklofosfamid), FMD (fludarabina, mitoksantron, deksametazon).

Do najczęściej stosowanej chemioterapii w I linii leczenia chłoniaków o dużej złośliwości należą: CHOP, CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon), CNOP (cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon), ACVBP (cyklofosfamid, doksorubicyna, windezyna, bleomycyna, prednizon), HYPER CV/AD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon, MA (cykl 2. i 4.): metotreksat, cytarabina)

Chemioterapia rekomendowana w trakcie kolejnych linii leczenia chłoniaków to przede wszystkim schematy: ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), IVE (ifosfamid, etopozyd, epirubicyna), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizon, cytarabina, cisplatyna), DEXA-BEAM (deksametazon, BCNU, etopozyd, cytarabina, melfalan).

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Mounier 2013 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną u pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, niekwalifikujących się do terapii z użyciem wysokich dawek.

Po 4 cyklach chemioterapii całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 61%, w tym 21 pacjentów z całkowitą remisją/niepotwierdzoną całkowitą remisją (44%), 8 pacjentów z częściową remisją (17%). U 5 pacjentów (10%) odnotowano stabilizację choroby, u 29% (n=14) odnotowano progresję choroby. Czynniki, które znacznie wpłynęły na ogólny wskaźnik odpowiedzi to: wczesna (<1 roku) progresja/nawrót choroby (18% vs 54%, p= 0,001) i wcześniejsze leczenie rytuksymabem (23 % vs 65%, p= 0,004). Odnotowano 3/4 st. toksyczności. U 73% pacjentów zaobserwowano neutropenię, u 44% odnotowano małopłytkowość. U jednego pacjenta wystąpiło uszkodzenie nerek. Ogólnie odnotowano 40% poważnych działań niepożądanych, które wymagały hospitalizacji lub przedłużenia hospitalizacji.

Park 2011 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu GIDOX (gemcytabina + ifosfamid + deksametazon + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie B-komórkowym, agresywnym NHL ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami i przeszczepu komórek macierzystych.

Po 3 cyklach chemioterapii, odnotowano 52% odpowiedzi na leczenie (95%CI: 32,0 – 71,6). U 4 pacjentów zaobserwowano całkowitą odpowiedź (15%), u 10 pacjentów (37%) częściową odpowiedź. U jednego pacjenta nastąpiła stabilizacja choroby, u 11 pacjentów progresja. Odnotowano toksyczność w 3 i 4 st. W 49% udokumentowano występowanie neutropenii. Małopłytkowość 3/4 st. wystąpiła u 29,5% pacjentów, a anemię stwierdzono u 14% chorych. Większość schorzeń było przemijające i przebiegało łagodnie. U dwóch pacjentów odnotowano neutropenię z gorączką, a 7

pacjentów przystąpiło do przeszczepu komórek macierzystych. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem oksaliplatyną.

Lignon 2010 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu

R-DHAX (rytuksymab + deksametazon + cytarabina + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie agresywną postacią NHL, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami i przeszczepu komórek macierzystych.

W całej populacji całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 75%, w tym u 57% odnotowano odpowiedź całkowitą. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach pomiędzy osobami z różnymi podtypami choroby, w ramach wstępnego leczenia z/bez rytuksymabu. Wyniki te są zgodne z wynikami uzyskanymi dla cisplatyny/cytarabiny w schematach R-DHAP, R-ESHAP czy R-ASHAP. Podczas stosowania terapii nie zaobserwowano zaburzenia czynności nerek. W badaniu udokumentowano 3-4 st. toksyczności, których doświadczyła połowa pacjentów. Neutropenia wystąpiła u 47% badanych, podobnie jak małopłytkowość (47%).

Machover 2010 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu R-DHAOX (rytuksymab + deksametazon + wysoka dawka cytarabiny + oksaliplatyna) u wcześniej leczonych pacjentów z grudkowym chłoniakiem nieziarnicznym.

Pełną odpowiedź na leczenie uzyskało 95% pacjentów (n=21), u jednego zanotowano częściową odpowiedź. Mediana czasu odpowiedzi wynosiła 58,3 miesiący. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 38,2 miesiący. U 2 pacjentów z całkowitą odpowiedzią nastąpił nawrót choroby. Poziom toksyczności stosowania schematu R-DHAOX pozostaje w dopuszczalnych granicach tolerancji. Najpoważniejszymi skutkami toksycznymi były: neuropatia oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Sym 2009 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu ESHAOX (etopozyd + metyloprednizon + cytarabina + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie agresywnym NHL.

Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 63% (95%CI: 45-81%), w tym 8 pacjentów z całkowitą remisją i jeden z niepotwierdzoną całkowitą remisją. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 9,9 miesiący (95%CI: 5,7 – 14,2 mies.). Przy medianie czasu obserwacji 18,6 mies., mediana czasu przeżycia wolnego od progresji i mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 5,3 miesiąca (95%CI: 3,9-6,7 mies.) i 15,1 miesiąca (95%CI: 9,4-20,9 mies.). Najczęstszymi objawami toksyczności 3/4 st. była neutropenia (56%) i małopłytkowość (35%). U żadnego z pacjentów nie odnotowano zaburzenia w funkcjonowaniu nerek i objawów neurotoksyczności.

Smith 2008 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo talidomidu u pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie NHL/chorobą Hodgkina.

Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 12,5% (95%CI: 2,6-32,4%). U 9 pacjentów podczas terapii odnotowano progresję choroby; 5 spośród pozostałych 8 pacjentów nie ukończyło badania z powodu działań niepożądanych; 3 odmówiło dalszej terapii. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 5,4 miesiący. Mediana ogólnego przeżycia wyniosła 24,9 miesiący. Stwierdzono toksyczność na poziomie 3/4, a głównymi jej skutkami były: zahamowanie czynności szpiku, zmęczenie, senność, obniżenie nastroju, neuropatia, duszności. U 4 pacjentów odnotowano epizody zakrzepowozatorowe, w tym u jednego zator tętniczy wymagający amputacji kończyny dolnej poniżej kolana.

Gnaoui 2007 – badanie oceniające skuteczność schematu rytuksymab, gemcytabina i oksaliplatyna u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek B, niekwalifikujących się do terapii z użyciem wysokich dawek.

Leczenie indukcyjne: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 83%, w tym 50% z całkowitą remisją/niepotwierdzoną całkowitą remisją. U 17% odnotowano progresję choroby. U pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali rytuksymab CR/CRu wyniósł 65%. Wśród badanych, 2-letnie prawdopodobieństwo przeżycia bez choroby wyniosło 62%. Leczenie było dobrze tolerowane. Po całkowitym leczeniu: ORR= 74%, CR/CRU= 72%, PR=2%, PD=20%. Odnotowano toksyczność 2, 3 i 4 stopnia. U 67% pacjentów odnotowano neutropenię, u 35% trombocytopenię. 25% pacjentów otrzymało transfuzję czerwonych krwinek, 9 pacjentów transfuzję płytek krwi. Nie zaobserwowano uszkodzenia nerek



Corazzelli 2006 – badanie oceniające skuteczność kliniczną oraz toksyczność schematu R-GIFOX (oksalipłaty + gemcytabina + ifosfamid + rytuksymab) u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie agresywną postacią NHL.

Całkowity odsetek odpowiedzi po 3 cyklach R-GIFOX wyniósł 77% (95%CI: 46,2-95%) w tym 7 (54%) pacjentów z całkowitą remisją i 3 (24%) z częściową odpowiedzią na leczenie. U pacjentów opornych na leczenie całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 40%, natomiast u pacjentów z nawrotem choroby 89%. Przy medianie obserwacji wynoszącej 6 miesięcy 3 pacjentów z chorobą oporną na leczenie zmarło, u 7 uzyskano całkowitą odpowiedź w 5 miesiącu. Stopień toksyczności terapii wyniósł 3-4. Najczęściej występowała małopłytkowość (26%), anemia (20%). U wszystkich pacjentów odnotowano łysienie.

Alinari 2005 – badanie oceniające skuteczność i toksyczności oksalipłaty w grupie pacjentów z NHL uprzednio leczonych.

U jednego pacjenta uzyskano całkowitą remisję (5%, 95%CI: 1-24%) u 5 odpowiedzi częściową (27%; 95%CI: 12-48%) dając całkowity odsetek odpowiedzi u 6 chorych (32%; 95%CI: 15-54%). Spośród 7 pacjentów z nawrotem choroby u 1 zaobserwowano całkowitą remisję, u 3 częściową odpowiedź. Spośród 12 pacjentów opornych na leczenie 3 uzyskało częściową odpowiedź. U pacjenta, u którego uzyskano całkowitą remisję choroby po 7 miesiącach obserwowany stan utrzymywał się. Wśród pacjentów z częściową odpowiedzią u 4 wystąpiła progresja choroby, natomiast u 1 utrzymywał się stan częściowej remisji. W grupie 13 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie oksalipłatą, 5 zmarło.

Oki 2005 – badanie jednoramienne oceniające skuteczność oksalipłaty u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem niezrębnym.

Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie oksalipłatą wyniósł 27% (n=8, 95%CI: 13-47%). Spośród 22 pacjentów z agresywną postacią NHL u 7 odnotowano całkowitą odpowiedź, u 5 częściową. U 9 pacjentów z DBCL doszło do progresji choroby podczas terapii oksalipłatą. Łączny czas przeżycia bez objawów choroby wyniósł 3 miesiące. Odnotowano toksyczność w 3-4 stopniu, która wywołała neuropatię (10%), neutropenię (17%) oraz małopłytkowość (20%).

Pro 2004 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo talidomidu u pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie NHL/chorobą Hodgkina.

W ciągu pierwszych 2 tygodni leczenie przerwano u 3 pacjentów, ze względu na wystąpienie pancytopenii oraz progresji choroby. Całkowitą odpowiedź uzyskano u 1 (5%) pacjenta, u 3 odnotowano stabilizację choroby. Leczenie było dość dobrze tolerowane, zaobserwowano toksyczność 1-2 stopnia: neuropatia obwodowa (76%), zmęczenie (52%), obrzęk (52%) oraz zaparcia (41%).

Chau 2001 – badanie oceniające skuteczności i bezpieczeństwo przejścia z leczenia cisplatiną na oksaliplatinę w schemacie DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatina) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie złośliwym NHL.

Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 50% (95%CI: 29-71%): w tym 4 pacjentów z całkowitą i 8 z częściową remisją. Odsetek odpowiedzi u pacjentów leczonych przy pierwszym nawrocie choroby był wyższy niż u pacjentów w drugim i kolejnych nawrotach (77% vs 29%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła około 8 miesięcy. U pacjentów opornych na chemioterapię nie stwierdzono remisji, aczkolwiek u 3 stwierdzono stabilizację choroby. Toksyczność 3-4 stopnia głównie dotyczyła niedokrwistości (17%), neutropenii (75%) i małopłytkowości (75%). Nie odnotowano niehematologicznych objawów toksyczności w stopniu 4. Nie odnotowano neurotoksyczności oraz uszkodzenia nerek.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ, oksaliplatyna we wskazaniach według ICD-10: C16-21.X, C25.X, 62.X. jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii.” (...) Lek dostępny jest bezpłatnie, grupa limitowa 1031.0, Oxaliplatinum.

Natomiast zgodnie z załącznik nr 2 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 sierpnia 2013 r. (Załącznik nr 1t do zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ), talidomid jest obecnie finansowany

ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Lek dostępny jest bezpłatnie.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA talidomid i oksaliplatyna odpowiednio w rozpoznaniu: ICD-10 C83.5 i C83.9, C85.9 są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

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

Odnaleziono łącznie 8 rekomendacji klinicznych (NCI 2013, AHS 2013, NCCN 2013, AHL 2013, ESMO 2012, DGHO 2012, PTOK 2011, PUO 2011) dotyczących stosowania różnych schematów wielolekowych w terapii chłoniaków rozlanych z dużych komórek B/T.

W rekomendacji AHS 2013 wskazano talidomid jako opcja terapeutyczna u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, wcześniej otrzymujących środki alkalizujące, analogi purynowe oraz uprzednio poddawanych terapii przeciwciałami.

NCCN 2013 rekomenduje stosowanie oksaliplatyny w II linii leczenia chłoniaków B-komórkowych i chłoniaków z obwodowych komórek T oraz talidomidu w terapii chłoniaka nieziarniczego grudkowego.

ESMO 2012 rekomenduje oksaliplatynę jako składnik schematu chemioterapii R-GEOMOX (rytuksymab, gemcytabina, oxaliplatyna), stosowanego w leczeniu alternatywnym pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B.

Nie odnaleziono danych dotyczących stopnia refundacji substancji oksaliplatyna i talidomid w chłoniakach nieziarniczych.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

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

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Oksaliplatyna we wskazaniach: chłoniak nieziarniczny rozlany nieokreślony (C83.9) chłoniak nieziarniczny nieokreślony (C85.9) Talidomid we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-52/2013, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 31/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.  
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:  
C23, C24 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach  
świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C23, C24 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Finansowanie kapecytabiny stosowanej w ramach chemioterapii w wymienionych rozpoznaniach nie jest uzasadnione, ponieważ skuteczność kliniczna wymienionych leków nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań. Standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny, a w przypadku przeciwwskazań do stawiania cisplatyny można rozważyć leczenie z udziałem gemcytabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z fluorouracyłem. Lek nie jest również rekomendowany przez PTOK w tych rozpoznaniach.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktu leczniczego kapecytabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, C24 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

**Problem zdrowotny**

Rak dróg żółciowych jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z ich nabłonka. Może się rozwinąć w obrębie dróg wewnątrzwątrobowych lub zewnątrzwątrobowych. Rak pęcherzyka żółciowego to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka błony śluzowej pęcherzyka żółciowego. Raki okolicy głowy trzustki (tzw. rak brodawki Vatera) to niejednorodna grupa nowotworów, rozrastających się w miejscu połączenia dróg żółciowych z dwunastnicą, które obejmują okolicę okołobrodawkową.

Raki dróg żółciowych dzieli się ze względu na lokalizację na:

- raki wewnątrzwątrobowe dróg żółciowych (10-15%),
- raki zewnątrzwątrobowe dróg żółciowych: górne – zlokalizowany powyżej miejsca podziału przewodu wątrobowego wspólnego na prawy i lewy przewód wątrobowy (60-70%) i dolne – znajdujący się w dalszej części przewodu żółciowego wspólnego (20-30%).



## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecny w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel. Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyrydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.

## Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie opinii eksperckich i wytycznych klinicznych można stwierdzić, iż alternatywną opcją w ocenianym wskazaniu jest chemioterapia przy użyciu schematu gemcytabina+cisplatyna. Również z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż w latach 2010-2013 w rozpoznaniach C22.1, C23, C24, C24.1, C24.9 najczęściej stosowano gemcytabinę i cisplatynę.

## Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Do analizy klinicznej skuteczności kapecytabiny włączono jedno pierwotne badanie o najwyższej wiarygodności, tj. RCT – Kornek 2004. Zarówno obiektywny wskaźnik odpowiedzi, mediana PFS jak i mediana OS były wyższe w grupie leczonej schematem mitomycyna C+kapecytabina w porównaniu do grupy leczonej schematem mitomycyna C+gemcytabina.

Do analizy klinicznej skuteczności oksaliplatyny włączono również jedno pierwotne badanie RCT – Lee 2012. Mediana PFS wyniosła 4,2 mies. w grupie leczonej gemcytabina i oksaliplatyną (GEM+OX) i 5,8 mies. w grupie leczonej gemcytabina, oksaliplatyną i erlotinibem (GEM+OX+ERL), jednak różnica nie była istotna statystycznie ( $p=0,087$ ). Istotnie statystycznie częściej występowała odpowiedź obiektywna w grupie GEM+OX+ERL w porównaniu do grupy GEM+OX (30% vs 16%), ale mediana OS była jednakowa w obu grupach (9,5 mies.)

W toku wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych odnoszących się do nowotworów innych i nieokreślonych części dróg żółciowych, spełniających kryteria włączenia.

Do najczęściej zgłaszanych i/lub istotnych klinicznie działań niepożądanych leku Xeloda (kapecytabina) związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodystezji dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoksyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania leku Oxaliplatinum Accord (oksalipiatyna) w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia układu nerwowego (ostra i nasilająca się podczas podawania kolejnych dawek produktu leczniczego obwodowa neuropatia czuciowa). Ogólnie te działania niepożądane występowały częściej i z większym nasileniem podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-FU/FA niż podczas stosowania 5-FU/FA w monoterapii.

W badaniu Lee 2012, najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym st 3-4 była gorączka neutropeniczna. Nie stwierdzono zgonu związanego z podaniem leków. W badaniu Kornek 2004 w ramieniu z kapecytabiną najczęściej występowały leukocytopenia 3 st. i trombocytopenia st. 3.

Na stronie FDA podano następujące informacje o bezpieczeństwie stosowania oksaliplatyny i kapecytabina:

- zmiana ulotki dla leku Oxalipatin (oksaliplatin) w zakresie ostrzeżeń o występowaniu: reakcji alergicznych oraz toksyczności neurologicznej (2012 r.)
- aktualizacja ulotki dla leku Eloxatin (oksaliplatin) w ramach czego dodano do działań niepożądanych: skurcze krtani, a do ostrzeżeń reakcje alergiczne oraz zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (2012 r.)
- ostrzeżenie i wzmocnienie zalecenia w etykiecie dla leku Xeloda (kapecytabina) dotyczące klinicznie istotnych interakcji leku z warfaryną, które obserwowano w badaniach klinicznych (2013 r.)
- informacja o występowaniu odpowiedzi popromiennej po podaniu kapecytabiny
- pacjenci z ciężką niewydolnością nerek przyjmujący produkt leczniczy Xeloda (kapecytabina) mają wysokie ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych i krótszego czasu terapii, w związku z czym stosowanie niniejszego leku w tej populacji chorych jest przeciwwskazane (2000 r.)
- depresja szpiku kostnego jest powszechnym działaniem niepożądanym produktu leczniczego Xeloda (kapecytabina) (1998 r.)
  
- Na stronie EMA i URPL odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny:
  - aktualizacja ChPL Xeloda (kapecytabina) występowanie: tocznia rumieniowatego skóry i okulistycznych komplikacji oraz ciężkich reakcji skórnych (2013 r.) oraz zwiększenie toksyczności u pacjentów z niedoborami dihydropirymidyno-dehydrogenazy. W sekcji działania niepożądane dodano odpowiedź popromienną (2012 r.)
  - informacja, że podczas leczenia produktem leczniczym Xeloda (kapecytabina) zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych (2013 r.)

Dodatkowo EMA podała do wiadomości, że produkty lecznicze: Capecitabine Accord, Capecitabine Krka, Capecitabine Teva, Xeloda znajdują się pod co miesięcznym nadzorem bezpieczeństwa.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ, kapecytabina w rozpoznaniach C23 i C24 oraz oksaliplatin w rozpoznaniach C22.1, C23, C24.1 i C24.9 są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Nie odnaleziono informacji o statusie i warunkach finansowania ocenianych technologii w innych krajach.

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

Wytyczne amerykańskie NCCN z 2013 roku zalecają zarówno kapecytabinę jak i oksaliplatinę w leczeniu raków dróg żółciowych. Wytyczne europejskie ESMO z 2011 zalecają jedynie oksaliplatinę w leczeniu raków dróg żółciowych, natomiast polskie wytyczne PTOK z 2013 nie odnoszą się do zastosowania kapecytabiny i oksaliplatin w analizowanych wskazaniach. Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do raka brodawki większej dwunastnicy Vatera oraz nowotworów nieokreślonych.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych odnoszących się do przedmiotowych technologii.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

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

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Kapecytabina we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (C24) Oksaliplatyna we wskazaniu: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1), nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-40/2013, 23 stycznia r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 32/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”*

**Uzasadnienie**

*Finansowanie oksaliplatyny stosowanej w ramach chemioterapii w wymienionych rozpoznaniach nie jest uzasadnione, ponieważ jej skuteczność kliniczna nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań. Standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny, a w przypadku przeciwwskazań do stawiania cisplatyny można rozważyć leczenie z udziałem gemcytabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z fluorouracylem. Lek nie jest również rekomendowane przez PTOK w tych rozpoznaniach.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktu leczniczego oksaliplatyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C24.1 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych - brodawka większa dwunastnicy Vatera; C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego; C22.1 – rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych; C24.9 – nowotwór złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

**Problem zdrowotny**

Rak dróg żółciowych jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z ich nabłonka. Może się rozwinąć w obrębie dróg wewnątrzwątrobowych lub zewnątrzwątrobowych. Rak pęcherzyka żółciowego to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka błony śluzowej pęcherzyka żółciowego. Raki okolicy głowy trzustki (tzw. rak brodawki Vatera) to niejednorodna grupa nowotworów, rozrastających się w miejscu połączenia dróg żółciowych z dwunastnicą, które obejmują okolice okołobrodawkową.

Raki dróg żółciowych dzieli się ze względu na lokalizację na:

- raki wewnątrzwątrobowe dróg żółciowych (10-15%),



- raki zewnątrzwątrobowe dróg żółciowych: górne – zlokalizowany powyżej miejsca podziału przewodu wątrobowego wspólnego na prawy i lewy przewód wątrobowy (60-70%) i dolne – znajdujący się w dalszej części przewodu żółciowego wspólnego (20-30%).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy leków, pochodnych platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem oraz grupa szczawianowa. Jest pojedynczym enancjomerem. Nazwa chemiczna: cis -[szczawiano (trans-l-1,2-diaminocykloheksan) platyna].

Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego w warunkach in vitro oraz działa przeciwnowotworowo w warunkach in vivo w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytnicy u człowieka. Wykazuje również aktywność w warunkach zarówno in vitro, jak i in vivo w różnych modelach opornych na cisplatynę Oksaliplatyna, zarówno w warunkach in vitro, jak i in vivo wykazuje synergistyczne działanie cytotoksyczne w skojarzeniu z 5-fluorouracylem. Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny oddziałują z DNA. W wyniku tego powstają wewnątrz- i międzyłańcuchowe połączenia krzyżowe, które powodują przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie opinii eksperckich i wytycznych klinicznych można stwierdzić, iż alternatywną opcją w ocenianym wskazaniu jest chemioterapia przy użyciu schematu gemcytabina+cisplatyna. Również z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż w latach 2010-2013 w rozpoznaniach C22.1, C23, C24, C24.1, C24.9 najczęściej stosowano gemcytabinę i cisplatynę.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Do analizy klinicznej skuteczności kapecytabiny włączono jedno pierwotne badanie o najwyższej wiarygodności, tj. RCT – Kornek 2004. Zarówno obiektywny wskaźnik odpowiedzi, mediana PFS jak i mediana OS były wyższe w grupie leczonej schematem mitomycyna C+kapecytabina w porównaniu do grupy leczonej schematem mitomycyna C+gemcytabina.

Do analizy klinicznej skuteczności oksaliplatyny włączono również jedno pierwotne badanie RCT – Lee 2012. Mediana PFS wyniosła 4,2 mies. w grupie leczonej gemcytabina i oksaliplatyną (GEM+OX) i 5,8 mies. w grupie leczonej gemcytabina, oksaliplatyną i erlotinibem (GEM+OX+ERL), jednak różnica nie była istotna statystycznie ( $p=0,087$ ). Istotnie statystycznie częściej występowała odpowiedź obiektywna w grupie GEM+OX+ERL w porównaniu do grupy GEM+OX (30% vs 16%), ale mediana OS była jednakowa w obu grupach (9,5 mies.)

W toku wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych odnoszących się do nowotworów innych i nieokreślonych części dróg żółciowych, spełniających kryteria włączenia.

Do najczęściej zgłaszanych i/lub istotnych klinicznie działań niepożądanych leku Xeloda (kapecytabina) związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodystezji dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoksyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania leku Oxaliplatinum Accord (oksaliplatyna) w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia układu nerwowego (ostra i nasilająca się podczas podawania kolejnych dawek produktu leczniczego obwodowa neuropatia czuciowa). Ogólnie te działania niepożądane występowały częściej i z większym nasileniem podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-FU/FA niż podczas stosowania 5-FU/FA w monoterapii.



W badaniu Lee 2012, najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym st 3-4 była gorączka neutropeniczna. Nie stwierdzono zgonu związanego z podaniem leków. W badaniu Kornek 2004 w ramieniu z kapecytabiną najczęściej występowały leukocytopenia 3 st. i trombocytopenia st. 3.

Na stronie FDA podano następujące informacje o bezpieczeństwie stosowania oksaliplatin i kapecytabina:

- zmiana ulotki dla leku Oxalipatin (oksaliplatyna) w zakresie ostrzeżeń o występowaniu: reakcji alergicznych oraz toksyczności neurologicznej (2012 r.)
- aktualizacja ulotki dla leku Eloxatin (oksaliplatyna) w ramach czego dodano do działań niepożądanych: skurcze krtani, a do ostrzeżeń reakcje alergiczne oraz zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (2012 r.)
- ostrzeżenie i wzmocnienie zalecenia w etykiecie dla leku Xeloda (kapecytabina) dotyczące klinicznie istotnych interakcji leku z warfaryną, które obserwowano w badaniach klinicznych (2013 r.)
- informacja o występowaniu odpowiedzi popromiennej po podaniu kapecytabiny
- pacjenci z ciężką niewydolnością nerek przyjmujący produkt leczniczy Xeloda (kapecytabina) mają wysokie ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych i krótszego czasu terapii, w związku z czym stosowanie niniejszego leku w tej populacji chorych jest przeciwwskazane (2000 r.)
- depresja szpiku kostnego jest powszechnym działaniem niepożądanym produktu leczniczego Xeloda (kapecytabina) (1998 r.)
  
- Na stronie EMA i URPL odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny:
  - aktualizacja ChPL Xeloda (kapecytabina) występowanie: tocznia rumieniowatego skóry i okulistycznych komplikacji oraz ciężkich reakcji skórnych (2013 r.) oraz zwiększenie toksyczności u pacjentów z niedoborami dihydropyrimidyno-dehydrogenazy. W sekcji działania niepożądane dodano odpowiedź popromienną (2012 r.)
  - informacja, że podczas leczenia produktem leczniczym Xeloda (kapecytabina) zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych (2013 r.)

Dodatkowo EMA podała do wiadomości, że produkty lecznicze: Capecitabine Accord, Capecitabine Krka, Capecitabine Teva, Xeloda znajdują się pod co miesięcznym nadzorem bezpieczeństwa.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ, kapecytabina w rozpoznaniach C23 i C24 oraz oksaliplatin w rozpoznaniach C22.1, C23, C24.1 i C24.9 są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Nie odnaleziono informacji o statusie i warunkach finansowania ocenianych technologii w innych krajach.

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

Wytyczne amerykańskie NCCN z 2013 roku zalecają zarówno kapecytabinę jak i oksaliplatinę w leczeniu raków dróg żółciowych. Wytyczne europejskie ESMO z 2011 zalecają jedynie oksaliplatinę w leczeniu raków dróg żółciowych, natomiast polskie wytyczne PTOK z 2013 nie odnoszą się do zastosowania kapecytabiny i oksaliplatin w analizowanych wskazaniach. Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do raka brodawki większej dwunastnicy Vatera oraz nowotworów nieokreślonych.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych odnoszących się do przedmiotowych technologii.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

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

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Kapecytabina we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (C24) Oksaliplatyna we wskazaniu: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1), nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-40/2013, 23 stycznia r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 33/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.  
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
winblastyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:  
C69.3, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach  
świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie winblastyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C69.3 (nowotwory złośliwe oka i przydatków oka; naczyniówka), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Skuteczność terapii skojarzonej z udziałem winblastyny u chorych z czerniakiem nie została potwierdzona w badaniach z losowym doborem chorych.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie winblastyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C69.3 (naczyniówka) w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

**Problem zdrowotny**

Nowotwory wewnątrzgałkowe są zmianami rozrostowymi, które niepoddane leczeniu w większości przypadków prowadzą do śmierci pacjenta. U dorosłych pacjentów najczęściej występują guzy przerzutowe oraz czerniak błony naczyniowej. Występują również nowotwory łagodne, które nie dają odległych przerzutów, a ich rozrost może prowadzić do ślepoty. Są to między innymi naczyniaki siatkówki oraz naczyniówki, gruczolaki, gwiaździaki oraz kostniaki.

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Siarczan winblastyny jest lekiem cytotoksycznym, który blokuje wzrost komórek w metafazie. Jego działania są bardziej wyraźne na przykładzie szybko dzielących się komórkach, niż w normalnym tempie podziału. Ma podobne działanie jak winkrystyna, przez wiązanie się z białkami mikrotubularnymi poprzez mitotyczne wrzeciono zapobiegające polimeryzacji.

**Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie opinii Konsultanta Krajowego ds. onkologii klinicznej stosowa jest chemioterapia jednolekowa dakarbazyną lub - częściej - wielolekowa z udziałem schematu CVD (cisplatyna, wiblastyna i dakarbazyną). Udział obu wymienionych metod wynosi 1 wobec 2 (tzn. dwukrotnie więcej chorych otrzymuje chemioterapię wielolekową, co oznacza kilkunastu chorych rocznie).



### **Skuteczność kliniczna, praktyczna**

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania we wskazanych bazach nie zidentyfikowano badań pierwotnych lub przeglądów wtórnych dotyczących leczenia winblastyną we wskazaniu C.69.3-Naczyniówka.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W celu przedstawienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania winblastyny przedstawiono informacje dotyczące działań niepożądanych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Vinblastine Sulphate. Do działań niepożądanych wymienionych w ChPL można zaliczyć: leukopenię małopłytkowość, niedokrwistość, drętwienie, parestezje, zapalenie nerwów obwodowych, depresję, utratę głębokich odruchów ścięgnistych, bóle głowy, drgawki, uszkodzenie ósmego nerwu czaszkowego, trudności z utrzymaniem równowagi, zawroty głowy, oczopląs, zawał serca, udar mózgu (przypadki niespodziewanego zawału serca i dochodziło do incydentów naczyniowo-mózgowych u pacjentów poddawanych skojarzonej chemioterapii z winblastyną, bleomycyną i cisplatyną), nadciśnienie, ostra niewydolność oddechowa (w tym duszność), nudności, wymioty, zaparcia, biegunkę, brak łaknienia, bóle brzucha, krwawienie z odbytu, krwawienie z owrzodzeń, niedrożność jelit, łysienie, bóle mięśni, bóle kości, ból żuchwy, ból związany z naciskiem guza, złe samopoczucie, osłabienie, zawroty głowy, wynaczynienie, które podczas wstrzykiwania dożylnego może spowodować zapalenie tkanki łącznej i zapalenia żył.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wg danych przekazanych przez NFZ w latach 2012-2013 nie prowadzono finansowania programów chemioterapii niestandardowej z wykorzystaniem winblastyny.

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

Odnaleziono 3 publikacje dotyczące postępowania klinicznego w przypadkach nowotworu błony naczyniowej oka. Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dla winblastyny we wskazaniu będącym przedmiotem zlecenia MZ. Autorzy wytycznych University of Michigan Kellog Eye Center i The Royal College of Ophthalmologists w swoich publikacjach nie rekomendują zastosowania chemioterapii w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka. Natomiast American Cancer Society stosowanie chemioterapii rekomenduje tylko w przypadku stwierdzenia przerzutów.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla wnioskowanej substancji czynnej we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia MZ.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
przewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Tomasz Pasiński

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - winblastyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C69.3, AOTM-DS-431-33/2013, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 34/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie Votubia (ewerolimus) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71.5; D30.0; D33; D33.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie Votubia (ewerolimus) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71.5, D30.0, D33.0, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Nie odnaleziono żadnej publikacji oceniającej skuteczność ewerolimusu w populacji dokładnie odpowiadającej populacji wnioskowanej, brak rekomendacji klinicznych międzynarodowych (EAU 2010, NCCN 2014, PUO 2011, ESMO 2010, NCCN 2009) dotyczących leczenia farmakologicznego we wnioskowanym wskazaniu. Brak publikacji oceniających skuteczność ewerolimusu w niezłośliwych nowotworach mózgu a jedno badanie randomizowane dotyczące skuteczności leczenia ewerolimusu w leczeniu niezłośliwego nowotworu nerki (angiomyolipoma), u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym nie może być podstawą do jego refundacji w przedmiotowym wskazaniu.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktu leczniczego Votubia (ewerolimus) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: C71.5 (Komory mózgowie); nowotwory niezłośliwe: D30.0 (Niezłośliwy nowotwór narządów moczowych – Nerka); D33 (Niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego); D33.0 (Mózg, nadnamiotowe) w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

**Problem zdrowotny**

Według Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie liczba zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe mózgu i innych części ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wynosi około 2800 rocznie (wskaźnik struktury ok. 2,3%). Jedynym czynnikiem o potwierdzonym znaczeniu w etiologii pierwotnych nowotworów złośliwych OUN jest promieniowanie jonizujące. Nie udowodniono związku z innymi czynnikami: chemicznymi (np. pestycydy, herbicydy, nitrozoaminy), fizycznymi (np. pole elektromagnetyczne) oraz okołoporodowymi lub doznanymi w dzieciństwie urazami mózgu i zakażeniem wirusem Epsteina-Barr.



Objawy kliniczne nowotworów OUN zależą głównie od umiejscowienia guza i charakteru wzrostu (poszczególne typy histologiczne guzów mózgu nie wykazują zazwyczaj swoistej symptomatologii; wyjątkiem są czynne hormonalnie gruczolaki przysadki oraz guzy okolicy siodła tureckiego i guzy okolicy szyszynki, nerwów czaszkowych, układu komorowego).

Objawy dzieli się na ogólne, do których należą objawy podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ból głowy, nudności i wymioty najbardziej nasilone rano), osłabienie sprawności umysłowej, zaburzenia pamięci, napady padaczkowe, oraz objawy typowe dla lokalizacji guza (niedowład, zaburzenia czucia, zaburzenia mowy, objawy mózdkowe, uszkodzenie nerwów czaszkowych, ogniskowe napady padaczkowe).

Do łagodnych (niezłośliwych) nowotworów nerek zalicza się:

- Onkocytoma (oncocytoma) – guz nowotworowy wywodzący się z komórek wtrąconych cewek zbiorczych;
- Angiomyolipoma (angiomyolipoma renis) – inaczej naczyńniakomięśniakotłuszczak, guz pochodzenia mezenchymalnego, zbudowany z naczyń krwionośnych, mięśni gładkich i tkanki tłuszczowej w różnych proporcjach;
- inne nowotwory niezłośliwe nerek – dość częstym nowotworem łagodnym jest zazwyczaj bezobjawowy guz rdzenia wywodzący się z komórek śródmiąższowych (renomedullary interstitial renal tumor). Bardzo rzadko występuje guz komórek aparatu przykłębuszkowego (reninoma), który w obrazie klinicznym charakteryzuje się nadciśnieniem tętniczym, wynikającym z nadmiaru reniny i wzmożonej aktywacji osi renina-angiotensyna-aldosteron.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy mTOR (mammalian target of rapamycin). Zmniejsza on stężenie czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonka, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych in vitro i in vivo.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Jako alternatywne technologie medyczne w przedmiotowych wskazaniach w Polsce refundowane są następujące substancje:

Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, z wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: C71.5 komory mózgowe: Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Methotrexatum, Temozolomidum, Thiotepa, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum.

Niezłośliwy nowotwór narządów moczowych: D30.0 nerka: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Ifosfamidum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum.

D33 niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Ifosfamidum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum.

Niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego: D33.0 mózg nadnamiotowe: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Ifosfamidum, Temozolomidum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Wyszukiwanie zgodnie ze zleceniem ograniczono do niezłośliwych nowotworów nerki. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane (2:1) badanie EXIST-2 dotyczące oceny skuteczności ewerolimusu (n=79) w leczeniu angiomyolipoma w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym w porównaniu z placebo (n=39). Opisywana populacja stanowi zawężenie

populacji wnioskowanej. Nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność ewerolimusu w populacji dokładnie odpowiadającej populacji wnioskowanej.

Do badania włączono 118 pacjentów ze stwardnieniem guzowatym powyżej 18 roku życia, u których zdiagnozowano angiomyolipoma nerki o dłuższej średnicy wynoszącej co najmniej 3 cm. Ewerolimus podawano w dawce 10 mg /doza doustnie z możliwą modyfikacją dawki w razie wystąpienia działań niepożądanych. Zaślepienie utrzymywano do momentu uzyskania progresji, wystąpienia działań niepożądanych lub rezygnacji z udziału w badaniu.

Różnica w odpowiedzi na leczenie, definiowana jako redukcja objętości guza o co najmniej 50% w stosunku do stadium początkowego i brak progresji guza, pomiędzy ramionami badania wyniosła 42% (95%CI: 24-58,  $p=0,0001$ ); 33/79 pacjentów w ramieniu ewerolimusu i 0/39 pacjentów w ramieniu placebo. Wyższą skuteczność uzyskano w grupie mężczyzn oraz w grupie pacjentów w wieku poniżej 30 roku życia. Mediana odpowiedzi na leczenie ewerolimusem wyniosła 2,9 miesiąca. Szacowany odsetek chorych, u których uzyskano 6-miesięczny czas wolny od progresji choroby wyniósł 98% w grupie ewerolimusu (95%CI: 89-100) oraz 83% w grupie placebo (95%CI: 65-93%). Szacowany odsetek chorych, u których uzyskano 12-miesięczny czas wolny od progresji choroby wyniósł 92% w grupie ewerolimusu (95%CI: 65-98) oraz 25% w grupie placebo (95%CI: 1-64%). Mediana czasu do wystąpienia progresji angiomyolipoma wyniosła 11,4 miesięcy w grupie placebo.

Nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność ewerolimusu w niezłośliwych nowotworach mózgu. Odnaleziono jedno badanie EXIST-1 oceniające skuteczność ewerolimusu u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, u których zdiagnozowano nowotwór mózgu: gwiazdziak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (SEGA), który należy do grupy nowotworów złośliwych. Wskazanie to stanowi zawężenie wnioskowanego wskazania odpowiadającego kodowi ICD-10: C71.5, jest wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Votubia (ewerolimus) i będzie w najbliższym czasie (w ciągu 2 miesięcy) tematem obrad Rady Przejrzystości w związku ze zleceniem Ministra Zdrowia nr MZ-PLA-460-12499-1028/LP/14 z dnia 2014-01-08. Nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność ewerolimusu w populacji dokładnie odpowiadającej populacji wnioskowanej.

Do badania EXIST-1 włączono 117 pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (pediatrycznych i dorosłych), u których zdiagnozowano gwiazdziaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (SEGA). Było to badanie randomizowane (2:1) dotyczące oceny skuteczności ewerolimusu ( $n=78$ ) w porównaniu z placebo ( $n=39$ ). Ewerolimus podawano w dawce 4-5 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała/doba doustnie z możliwą modyfikacją dawki w razie wystąpienia działań niepożądanych. Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja objętości guza o co najmniej 50% w porównaniu ze stanem początkowym.

Różnica w odsetkach odpowiedzi na leczenie pomiędzy ramionami badania wyniosła 34,62% (95%CI: 15,10-52,37,  $p=0,0001$ ); 27/78 pacjentów w ramieniu ewerolimusu i 0/39 pacjentów w ramieniu placebo. Wyższą skuteczność uzyskano w grupie kobiet oraz w grupie pacjentów w wieku 3-18 lat. Mediana odpowiedzi na leczenie ewerolimusem wyniosła 2,9 miesiąca. Szacowany odsetek pacjentów, u których uzyskano 6-miesięczny czas wolny od progresji choroby wyniósł 100% w grupie ewerolimusu oraz 86% w grupie placebo ( $p=0,0002$ ).

Odnaleziono również abstrakt Nguyen 2006 prezentujący wyniki małego niekomparatywnego badania I/II fazy oceniającego skuteczność ewerolimusu w schemacie z gefitynibem, w populacji pacjentów, u których zdiagnozowano glejaka wielopostaciowego mózgu. Z uwagi na konstrukcję badania nie jest możliwe ocenienie skuteczności ewerolimusu w ocenianym wskazaniu. Dodatkowo gefitynib nie jest refundowany w przedmiotowych wskazaniach, co uniemożliwia finansowanie go w takiej terapii złożonej.

W serwisie clinicaltrials.gov odnaleziono informację na temat trwającego aktualnie badania I/II fazy dotyczącego skuteczności ewerolimusu w połączeniu z temozolomidem lub radioterapią w leczeniu nowo zdiagnozowanego glejaka wielopostaciowego, którego wyniki mają być opublikowane w grudniu 2014 roku.

W badaniu EXIST-1 raportowano następujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości: owrzodzenia ust 1 (1%); zapalenie jamy ustnej 6 (8%); drgawki 4 (5%); gorączka 5 (6%), wymioty 1

(1%), zaburzenia górnych dróg oddechowych 1 (1%); zapalenie oskrzeli 3 (4%); zapalenie ucha środkowego 1 (1%). Pomimo wystąpienia działań niepożądanych w grupie ewerolimusu żaden z pacjentów nie przerwał terapii. W badaniu EXIST-2 raportowano następujące zdarzenia niepożądane 3. stopnia ciężkości (nie odnotowano zdarzeń niepożądanych 4. stopnia): zapalenie jamy ustnej 1 (1%), aftoza 2 (3%); zmęczenie 1 (1%); owrzodzenia ust 2 (3%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie jamy ustnej 48% (37 / 79); przeziębienie 24% (19 / 79); trądzikowe zmiany skóry 22% (17 / 79).

Obserwowano zaburzenia czynności nerek, zakażenia, leukopenię, neutropenię, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu nerwowego, niedokrwistość, trombocytopenię. Obserwowano również zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów oraz glukozy. Z powodu działania immunosupresyjnego może dochodzić do ciężkiego przebiegu infekcji oraz infekcji oportunistycznych.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

We wskazaniu C71.5 ewerolimus był finansowany ze środków publicznych jedynie w roku 2013 (I półrocze), wartość refundacji wyniosła ponad 4,7 mln PLN. We wskazaniu D30.0 kwota refundacji ewerolimusu w 2012 roku wyniosła 0,2 mln PLN, a w 2013 roku (I półrocze) ponad 0,6 mln PLN. We wskazaniu D33 kwota refundacji ewerolimusu w 2012 roku wyniosła 0,2 mln PLN, a w 2013 roku (I półrocze) 0,2 mln PLN. We wskazaniu D33.0 kwota refundacji ewerolimusu w 2012 roku wyniosła 2,1 mln PLN, a w 2013 roku (I półrocze) 0,9 mln PLN.

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

Odnaleziono jedynie dwie rekomendacje odnoszące się do postępowania w niezłośliwym raku nerki. Odnaleziono również 3 rekomendacje dotyczące postępowania w złośliwych nowotworach mózgu. Jedna z nich odniosła się również do postępowania w nowotworach niezłośliwych. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie odniosła się do stosowania ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach.

Odnaleziono dokument kanadyjskiego Ministerstwa Zdrowia, pochodzący z 4 listopada 2013 roku, ogłaszający rozpoczęcie procesu refundacyjnego dla ewerolimusu (Afinitor) w angiomyolipoma nerki u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym i którzy nie muszą być poddani niezwłocznej operacji chirurgicznej usunięcia nowotworu (Ontario 2013).

Odnaleziono także pozytywną decyzję refundacyjną HAS dotyczącą stosowania ewerolimusu w angiomyolipoma (AML) u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, którzy nie wymagają natychmiastowej interwencji chirurgicznej oraz u pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (SEGA), u których zdiagnozowano stwardnienie guzowate i którzy nie wymagają natychmiastowej interwencji chirurgicznej. Ewerolimus (Afinitor) refundowany jest we Francji w 65% (HAS 2013).

Zgodnie z dokumentem HAS 2013 ewerolimus (Afinitor) jest obecnie refundowany w obu wskazaniach na terenie Niemiec, W SEGA na terenie Wielkiej Brytanii, AML w trakcie oceny. W trakcie oceny w obu wskazaniach znajduje się w Hiszpanii i we Włoszech.

Ewerolimus (Votubia) we wskazaniu SEGA w stwardnieniu guzowatym znajduje się w trakcie oceny AOTM.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.



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

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

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Votubia (ewerolimus), w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71.5; D30.0; D33; D33.0 Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-RK-431-1/2014, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 35/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.  
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
romiplostymu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10  
C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach  
świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie romiplostymu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

*Finansowanie leku może być rozważone przy małopłytkowości wiktającej przewlekłą białaczkę.*

**Uzasadnienie**

*Romiplostym jest drogim, ale obecnie bardzo rzadko stosowanym lekiem (w Polsce jest to kilka osób rocznie), gdyż praktyka kliniczna, rekomendacje kliniczne i dostępne dowody naukowe uzasadniają podawanie go nielicznym pacjentom z przewlekłą białaczką limfatyczną powikłaną małopłytkowością. Głównym wskazaniem jest stosowanie leku u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: romiplostym rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: przewlekła białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.1).

**Problem zdrowotny**

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. chronic lymphocytic leukemia; ICD-10: C91.1) jest chorobą nowotworową, w przebiegu której dochodzi do zahamowania apoptozy limfocytów B, co w rezultacie prowadzi do ich akumulacji z naciekaniem szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz rzadziej innych narządów.

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Romiplostym (Nplate) jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny (znanego również jako cMpl) wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Cząsteczka przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której



jednołańcuchowe podjednostki przyłączone są za pomocą wiązania kowalencyjnego do końca C łańcucha peptydowego, zawierającego 2 domeny wiążące receptory trombopoetyny.

Sekwencja aminokwasowa romiplostymu nie jest homologiczna z sekwencją endogennej trombopoetyny. W badaniach przedklinicznych i klinicznych przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną. Nplate wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Romiplostym można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie opisanych metod leczenia oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla romiplostymu nie istnieje technologia alternatywna, gdyż jest on opcją leczenia dla niewielkiej grupy osób, u których wyczerpano inne opcje terapeutyczne, zatem w praktyce klinicznej brak leczenia romiplostymem oznaczałoby brak aktywnego leczenia lub przewlekłą terapię kortykosteroidami.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W 4 opisanych publikacjach przedstawiono 5 opisów przypadków osób z CLL i współistniejącą trombocytopenią. Zanotowano poprawę stanu klinicznego po zastosowaniu romiplostymu

w 3 przypadkach chorych na CLL, w szczególności w zakresie:

- podwyższenia miana płytek krwi (Pascual 2010, Sinisalo 2010, D'Arena 2011),
- zmniejszenia liczby krwotoków (Pascual 2010, D'Arena 2011).

Podawanie romiplostymu u osób z CLL i współistniejącą trombocytopenią przyczyniło się do podwyższenia miana płytek krwi i umożliwiło przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego (splenektomia).

U jednej osoby z CLL za przyczynę trombocytopenii uznano ubytki zębów, stąd niemożność wnioskowania o skuteczności romiplostymu w CLL.

W przypadku 1 osoby – pacjenta z ograniczonymi rezerwami szpiku kostnego (po przeszczepie), nie wykazano poprawy po podaniu romiplostymu - utrzymywała się uporczywa trombocytopenia.

Stosowanie leku Nplate (romiplostym) w opisanych przypadkach CLL ze współistniejącą trombocytopenią było dobrze tolerowane, jedynym odnotowanym przypadkiem działania niepożądanego w trakcie terapii romiplostymem była trombocytoza (jest to działanie niepożądane wymienione w ChPL jako niezbyt często występujące tj. z częstością  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wg danych przekazanych przez NFZ:

- w 2012 r. wystąpiono z 2 wnioskami o refundację romiplostymu (liczba zgód: 1) na łączną wartość 1 165 941 zł;
- w 2013 r. wystąpiono z 1 wnioskiem o refundację romiplostymu (liczba zgód: 1) na łączną wartość 604 462 zł.

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

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania romiplostymu w przewlekłej białaczce szpikowej.

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje finansowe opowiadające się za finansowaniem produktu leczniczego Nplate (romiplostym) we wskazaniach zgodnych z ChPL. Nie odnaleziono pozytywnych rekomendacji finansowych opowiadających się za finansowaniem romiplostymu w przedmiotowym wskazaniu.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

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

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - romiplostym w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C91.1 Raport skrócony ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, AOTM-DS-431-30/2013, 20 styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 30/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolum, fluconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, amoxicillinum, amoxicillinum + acidum clavulanicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolum, fluconazolum, sulfamethoxazolum+trimethoprim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL dotyczącego wskazania – „Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego”.*

*Natomiast Rada uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających:*

- aciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń wirusami Herpes simplex po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku, profilaktyka zakażeń wirusami Herpes simplex u biorców przeszczepów, profilaktyka zakażeń Herpes simplex u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego;*
- itraconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń grzybiczych po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku;*
- fluconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń grzybiczych u pacjentów z allotransplantacją szpiku i u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab;*
- sulfamethoxazolum+trimethoprim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń Pneumocystis jirovecii*



*po przeszczepie szpiku lub u pacjentów z udokumentowanym niedoborem odpowiedzi komórkowej np. /CD4 poniżej 200 komórek/ml/.*

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: amoxicillinum, amoxicillinum + acidum clavulanicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu „Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności“.*

#### **Uzasadnienie**

*Dostępne badania naukowe i przeglądy systematyczne wskazują, iż wymienione w stanowisku substancje czynne są użytecznym środkiem w profilaktyce zakażeń u osób z określonymi niedoborami odporności. Profil bezpieczeństwa tych substancji czynnych został dobrze poznany. Za finansowaniem wymienionych substancji czynnych we wskazaniach poza CHPL zaproponowanych przez Radę przemawia również opinia ekspertów klinicznych oraz rekomendacje polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, a także wydane już stanowiska Rady Przejrzystości w tym zakresie.*

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **aciclovirum, itraconazolum, fluconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, amoxicillinum, amoxicillinum + acidum clavulanicum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Analiza problemu zdrowotnego dotyczącego wskazań „Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego” i „Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności” wykazała, iż obejmują one obszerną grupę wskazań o różnej etiologii i patogenezie. Dalsza analiza wykazała, że wskazanie „Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego” obejmuje problemy zdrowotne, które były już przedmiotem oceny Agencji:

- w raporcie nr AOTM-RK-434-6/2013 analizowano m.in. stosowanie acyklowiru w profilaktyce zakażeń wirusowych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej oraz flukonazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab;
- w raporcie nr AOTM-RK-434-7/2013 analizowano m.in. stosowanie acyklowiru, itraconazolu oraz sulfametoksazolu + trimetoprymu w leczeniu zapobiegawczym po przeszczepie szpiku oraz acyklowiru w profilaktyce zakażeń wirusami Herpes u biorców przeszczepów.

Ze względu na bardzo obszerny zakres problemu zdrowotnego, uniemożliwiający przeprowadzenie przeglądu systematycznego w terminie wyznaczonym przez Ministerstwo Zdrowia, w przypadku wskazania „Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego” przedstawiono w niniejszym opracowaniu wyniki raportów AOTM-RK-434-6/2013 i AOTM-RK-434-7/2013.

Za takim postępowaniem przemawiają następujące przesłanki:

- przewlekła białaczka limfatyczna należy do grupy chorób rozrostowych układu krwiotwórczego,
- biorcy przeszczepów poddawani są terapii immunosupresyjnej, której celem jest prewencja odrzucenia przeszczepu - przyjęto, iż u ww. pacjentów występuje (wtórne) zaburzenie odporności,
- pełny przegląd systematyczny dla analizowanego wskazania, objąłby swoim zakresem wskazania wyszczególnione w ww. raportach.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną aciclovirum, itraconazolum, fluconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, amoxicillinum, amoxicillinum + acidum clavulanicum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.**

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
3	aciclovirum	Hascovir, tabl. , 200 mg; 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.); 5909991049515	115.2, Leki przeciwwirusowe - acyklowir - postaci do stosowania doustnego	Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego
4		Hascovir, tabl. , 400 mg; 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.); 5909991052218		
5		Hascovir, tabl. , 800 mg; 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.); 5909990835782		
6		Heviran, tabl. powl., 200 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990840014		
7		Heviran, tabl. powl., 400 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990840113		
8		Heviran, tabl. powl., 800 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990840229		
541		itraconazolum		
542	Itrax, kaps. twarde, 100 mg; 4 kaps.; 5909990858255			
543	Itrax, kaps. twarde, 100 mg; 28 kaps.; 5909990858262			
544	Orungal, kaps., 100 mg; 4 kaps.; 5909990004317			
545	Orungal, kaps., 100 mg; 28 kaps.; 5909990004331			
546	Trioxal, kaps., 100 mg; 4 kaps.; 5909991053819			
547	Trioxal, kaps., 100 mg; 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.); 5909991053826			
465	fluconazolum	Flucofast, kaps., 50 mg; 7 kaps.; 5909990490516	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postaci farmaceutyczne	Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego
466		Flucofast, kaps., 50 mg; 14 kaps.; 5909990490523		
467		Flucofast, kaps., 150 mg; 1 kaps.; 5909990490615		
468		Flucofast, kaps. twarde, 100 mg; 7 kaps. (blist.); 5909990662371		
469		Flucofast, kaps. twarde, 100 mg; 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.); 5909990662388		
471		Fluconazole Polfarmex, tabl. , 150 mg; 1 tabl. (blist.); 5909990017874		
472		Fluconazole Polfarmex, tabl. , 150 mg; 3 tabl. (blist.); 5909990017881		
473		Fluconazole Polfarmex, tabl. , 100 mg; 28 tabl. ; 5909990780181		
475		Fluconazole Polfarmex, tabl. , 50 mg; 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.); 5909990859610		
476		Fluconazole Polfarmex, tabl. , 50 mg; 7 tabl. (blist.); 5909990859672		
477	Fluconazole Polfarmex, tabl. , 100 mg; 7 tabl.			

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
		(blist.); 5909990859719		
478		Flumycon, kaps., 50 mg; 14 kaps.; 5909990356010		
479		Flumycon, kaps., 100 mg; 7 kaps.; 5909990356119		
480		Flumycon, kaps., 100 mg; 28 kaps.; 5909990356126		
481		Flumycon, kaps., 50 mg; 7 kaps. (blist.); 5909990652273		
483		Flumycon, kaps., 150 mg; 1 kaps. (blist.); 5909991034115		
484		Flumycon, kaps., 200 mg; 7 kaps.; 5909991034214		
485		Mycosyst, kaps., 100 mg; 7 kaps. (blist.); 5909990642533		
486		Mycosyst, kaps., 50 mg; 7 kaps. (blist.); 5909990980512		
487		Mycosyst, kaps., 100 mg; 28 kaps. (blist.); 5909990980611		
488		Mycosyst, kaps., 200 mg; 7 kaps. (blist.); 5909991118914		
470		Fluconazyn, syrop, 5 mg/ml; 150 ml (but.); 5909991097219	110.2, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - płynne postacie farmaceutyczne	
474		Fluconazole Polfarmex, syrop, 5 mg/ml; 150 ml (but.); 5909990859511		
482		Flumycon, syrop, 5 mg/ml; 150 ml; 5909990841707		
1136	sulfamethoxazolium + trimethoprimum	Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml; 100 ml; 5909990312610	100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacie płynne	Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego
1137		Bactrim, zawiesina doustna, (0,2 g+0,04 g)/5 ml ml; 100 ml; 5909997198927		
1138		Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml; 100 ml; 5909990117819		
1139		Biseptol 120, tabl., 100+20 mg; 20 tabl. (blist.); 5909990117529	100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacie stałe	
1140		Biseptol 480, tabl., 400+80 mg; 20 tabl.; 5909990117611		
1141		Biseptol 960, tabl., 800+160 mg; 10 tabl. (blist.); 5909990117710		
56	Amoxicillinum	Amotaks, tabl., 1 g; 16 tabl. (2 blist.po 8 szt.); 5909990691319	88.1, Penicyliny półsyntetyczne doustne - stałe postacie farmaceutyczne	Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności
57		Amotaks, kaps. twarde, 500 mg; 16 kaps. (2 blist.po 8 szt.); 5909990691517		
58		Amotaks DIS, tabl., 500 mg; 16 tabl.; 5909991043520		
59		Amotaks DIS, tabl., 750 mg; 16 tabl. (2 blist.po 8 szt.); 5909991043629		
60		Amotaks DIS, tabl., 1 g; 16 tabl. (2 blist.po 8 szt.); 5909991043728		
61		Duomox, tabl., 250 mg; 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.); 5909990063215		
62		Duomox, tabl., 500 mg; 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.); 5909990063314		
63		Duomox, tabl., 1000 mg; 20 tabl.; 5909990063413		
64		Duomox, tabl., 375 mg; 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.); 5909990328314		
65		Duomox, tabl., 750 mg; 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.); 5909990328413		
66		Hiconcil, kaps. twarde, 250 mg; 16 kaps.; 5909990066018		
67		Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg; 16 kaps.; 5909990066117		
68		Ospamox, tabl. powł., 0,5 g; 16 tabl.; 5909990293124		



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia	
69		Ospamox, tabl. powł., 0,75 g; 16 tabl.; 5909990293223			
70		Ospamox, tabl. powł., 1 g; 16 tabl.; 5909990293322			
71		Ospamox 1000 mg, tabl. , 1000 mg; 20 tabl.; 5909990778041			
72		Amotaks, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml; 60 ml (39,2 g); 5909990794379			88.2, Penicyliny pól-syntetyczne doustne - płynne postacie farmaceutyczne
73		Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5 ml; 100 ml; 5909990083619			
76	Amoxicillinum + Acidum clavulanicum	Amoclan, tabl. powł., 875+125 g; 14 tabl. (but.); 5909990572991	89.1, Penicyliny doustne z inhibitorami betalaktamaz - stałe postacie farmaceutyczne	Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności	
77		Amoksiklav, tabl. powł., 0,25+0,125 g; 21 tabl.; 5909990077120			
78		Amoksiklav, tabl. powł., 0,5+0,125 g; 14 tabl. (blíst.); 5909990081912			
79		Amoksiklav, tabl. powł., 0,5+0,125 g; 21 tabl. (but.); 5909990081929			
80		Amoksiklav, tabl. powł., 0,875+0,125 g; 14 tabl. (2 blíst.po 7 szt.); 5909990411115			
86		Augmentin, tabl. powł., 250+125 mg; 21 tabl. (3 blíst.po 7 szt.); 5909990064120			
87		Augmentin, tabl. powł., 500+125 mg; 14 tabl. (2 blíst.po 7 szt.); 5909990368235			
91		Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg; 14 tabl. (2 blíst.po 7 szt.); 5909990717521			
92		Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg; 14 tabl.; 5909997198385			
93		Augmentin, tabl. powł., 500+125 mg; 14 tabl.; 5909997199702			
94		Augmentin, tabl. powł., 500+125 mg; 14 tabl.; 5909997200576			
97		Augmentin SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000+62,5 mg; 28 tabl. (7 blíst.po 4 szt.); 5909990041985			
98		Forcid 1000, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 875+125 mg; 14 tabl. (2 blíst.po 7 szt.); 5909990219087			
99		Forcid 312, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 250+62,5 mg; 20 tabl. (5 blíst.po 4 szt.); 5909990968015			
100		Forcid 625, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 500+125 mg; 14 tabl. (2 blíst.po 7 szt.); 5909990968114			
101		Taromentin, tabl. powł., 0,5+0,125 g; 21 tabl.; 5909990430611			
102		Taromentin, tabl. powł., 0,5+0,125 g; 14 tabl.; 5909990430628			
106		Taromentin, tabl. powł., 0,875+0,125 g; 14 tabl. (2 blíst.po 7 szt.); 5909991087715			
81		Amoksiklav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,4+0,057 g/5ml			89.2, Penicyliny doustne z inhibitorami betalaktamaz - płynne postacie farmaceutyczne
82		Amoksiklav,; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej,; 0,4+0,057; g/5ml			
83	Amoksiklav,; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej,; 0,4+0,057; g/5ml				
84	Amoksiklav; QUICKTAB; 1000; mg,; tabl.; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej; /tabl.; ulegające; rozpadowi; w; jamie; ustnej,; 0,875+0,125; g				
85	Amoksiklav; QUICKTAB; 625; mg,; tabl.; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej; /tabl.; ulegające; rozpadowi; w; jamie; ustnej,; 0,5+0,125; g				
88	Augmentin,; proszek; do; sporządzania;				

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
		zawiesiny; doustnej.; 400+57; mg/5ml		
89		Augmentin.; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej.; 400+57; mg/ml		
90		Augmentin.; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej.; 400+57; mg/ml		
95		Augmentin; ES.; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej.; 600+; 42,9; mg/5ml		
96		Augmentin; ES.; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej.; 600+42,9; mg/5ml		
103		Taromentin.; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej.; 0,4+0,057; g/5ml		
104		Taromentin.; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej.; 0,4+0,057; g/5ml		
105		Taromentin.; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej.; 0,4+0,057; g/5ml		

Spośród powyższych produktów w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. znajdują się wszystkie poza wymienionymi poniżej.

**Tabela 2. Produkty lecznicze nie ujęte w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.**

Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN
amoxicillinum + acidum clavulanicum	Amoclan, tabl. powl., 875+125 g; 14 tabl. (but.); 5909990572991
	Amoksiklav, tabl. powl., 0,25+0,125 g; 21 tabl.; 5909990077120
	Amoksiklav, tabl. powl., 0,5+0,125 g; 21 tabl. (but.); 5909990081929

## Problem zdrowotny

### Zaburzenia odporności

Niedobory (zaburzenia) odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego.

Ze względu na etiopatogenezę niedobory odporności dzieli się na:

- 1) pierwotne (wrodzone) - przyczyną jest uwarunkowany genetycznie defekt układu immunologicznego
- 2) wtórne (nabyte) - spowodowane działaniem czynników zewnętrznych lub chorobą

Pierwotne niedobory odporności są chorobami rzadko występującymi. Pojawiają się wśród niemowląt i dzieci ze średnią częstością 1/10 000 urodzeń. W Polsce ~50% stanowią niedobory odporności związane z zaburzoną produkcją przeciwciał, 30% - zaburzenia odpowiedzi komórkowej, 10% - zaburzenia fagocytozy, 3% - niedobory dopełniacza; pozostałe (m.in. zaburzenia struktury nabłonków, uszkodzenia skóry, upośledzenie syntezy interferonów) są bardzo rzadkie.

Częstość występowania wtórnych niedoborów odporności zależy od choroby podstawowej.

### Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego

Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego (inaczej nowotwory układu krwiotwórczego) są chorobami klonalnymi krwiotwórczych komórek macierzystych lub komórek progenitorowych linii mieloidalnej. Czynniki powodującymi transformację nowotworową są zmiany genetyczne oraz epigenetyczne prowadzące do zaburzeń w transdukcji sygnałów i ekspresji genów, a w konsekwencji do zaburzeń w kluczowych procesach hematopoezy — samoodnowy, proliferacji oraz różnicowania.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

### Acyklowir

Lek przeciwwirusowy. Syntetyczny analog purynowy działający przede wszystkim na wirusy opryszczki pospolitej typu 1 i 2 (HSV), słabiej na wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) oraz wirus Epsteina-Barr i cytomegalii. Po wnikięciu do komórki zakażonej wirusem opryszczki acyklowir jest fosforylowany (poprzez mono- i difosforan) do postaci czynnej- tri fosforanu acyklowiru. Trifosforan acyklowiru jest substratem dla polimerazy wirusowego DNA. Zostaje on wbudowany do cząsteczki DNA wirusa, hamując tym samym wbudowywanie się trifosforanu deoksyguanozyny, co prowadzi do przedwczesnego zakończenia replikacji wirusowego DNA.

#### *Flukonazol*

Pochodna triazolu o działaniu przeciwgrzybicznym. Hamuje wybiórczo biosyntezę steroli w komórce grzyba. Działa na Candida głównie: Candida Albicans. Wykazuje słabą aktywność wobec Candida Glabrata. Nie działa na Candida Krusei i Aspergillus.

#### *Itrakonazol*

Itrakonazol należy do przeciwgrzybiczych leków azolowych III generacji, czyli pochodnych triazolowych, w których do rdzenia azolowego dodano pierścień triazolowy. Mechanizm działania zaburzeniu biosyntezy ergosterolu, który jest podstawowym składnikiem błony komórkowej grzyba.

#### *Kotrymoksazol (sulfametoksazol + trimetoprym)*

Lek o działaniu przeciwbakteryjnym, mieszanina sulfonamidu - sulfametoksazolu z pochodną diaminopirymidyny - trimetoprimem w stosunku 5:1 (kotrimoksazol). Każdy składnik działa w innym punkcie uchwytu na biosyntezę kwasu foliowego. Sulfametoksazol blokuje syntezę kwasu dihydrofoliowego (konkurując z kwasem p-aminobenzoowym), a trimetoprim blokuje przemianę kwasu dihydrofoliowego w kwas tetrahydrofoliowy (hamując reduktazę kwasu dihydrofoliowego). W efekcie prowadzi to do zahamowania syntezy puryn, DNA i RNA.

#### *Amoksycyklina*

Półsyntetyczna penicylina,  $\alpha$ -aminopochodna penicyliny benzylowej o szerokim spektrum działania. Jej działanie bakteriobójcze polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii.

#### *Amoksycyklina + kwas klawulanowy*

Antybiotyk  $\beta$ -laktamowy zawierający amoksycylinę i nieodwracalny inhibitor  $\beta$ -laktamazy - klawulanian potasu. Kwas klawulanowy blokuje aktywność  $\beta$ -laktamaz wytwarzanych przez szczepy bakterii odporne na ampicylinę i amoksycylinę. Sam kwas klawulanowy wykazuje małą aktywność przeciwbakteryjną, jednakże jego połączenie z amoksycyliną jest lekiem o szerokim spektrum przeciwbakteryjnym.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W opinii ekspertów klinicznych, obecnie w Polsce stosuje się:

Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego – penicylina, cyprofloksacyna, acyklowir, flukonazol, itrakonazol, gancyklowir, kotrymoksazol.

Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności – amoksycyklina, amoksycyklina + kwas klawulanowy.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

#### *Profilaktyka u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego*

*Acyklowir, flukonazol, itrakonazol i kotrymoksazol (sulfametoksazol + trimetoprym) w leczeniu profilaktycznym u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego*

*Acyklowir w profilaktyce zakażeń wirusowych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej*

Oceny skuteczności dokonano na podstawie trzech badań obserwacyjnych, jednego badania retrospektywnego i jednego studium przypadków.

W włączonych badaniach uczestniczyło łącznie 316 pacjentów, którzy przyjmowali profilaktykę przeciwwirusową w postaci acyklowiru. Tylko w dwóch badaniach podano informacje odnośnie schematu dawkowania (400 – 1 200 mg) oraz czasu trwania profilaktyki – cały okres terapii i przez co najmniej 2 miesiące po jej zakończeniu lub do momentu wzrostu liczby komórek CD4+ do liczby 200 komórek/ $\mu$ l lub wyższej.

Częstość występowania reaktywacji CMV wśród pacjentów profilaktycznie przyjmujących acyklowir w włączonych badaniach wahała się od 0 do 35 procent. W analizowanych badaniach, stwierdzono 2 przypadki rozwinięcia się choroby zakaźnej (cytomegalii lub opryszczki), które leczono dalej poprzez dożylnie podanie gancyklowiru.

Przeprowadzony przegląd systematyczny wskazuje na miejsce acyklowiru w profilaktyce zakażeń u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną.

#### *Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku – acyklowir*

Odnaleziono dwa randomizowane badania oceniające skuteczność acyklowiru w leczeniu zapobiegawczym po przeszczepie komórek krwiotwórczych.

W badaniu Burns 2002 oceniano skuteczność profilaktyki gancyklowirem w porównaniu z profilaktyką acyklowirem u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych. U 36% pacjentów z 91 biorących udział w badaniu stwierdzono antygen cytomegalii w ciągu 100 dni obserwacji pacjentów. W grupie gancyklowiru antygen CMV stwierdzono u 31% pacjentów (95% CI 17-45) w porównaniu z 41% pacjentów grupy acyklowiru (95% CI 26-56). Z 91 pacjentów, u 14 rozwinęła się cytomegalia (w tym 8 pacjentów z grupy acyklowiru). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania dla tego punktu końcowego, jak również dla punktu końcowego: mediana czasu do rozwinięcia cytomegalii. Współczynnik wystąpienia infekcji grzybiczej lub niewydolności nerek był podobny w obu badanych grupach, jednakże infekcje bakteryjne oraz neutropenia występowały częściej w grupie gancyklowiru.

Odnaleziono randomizowane badanie (publikacje Prentice 1994 i Prentice 1997) ocenione na 4 punkty w skali Jadad, dotyczące profilaktyki zakażeń wirusowych, w tym wirusem cytomegalii, u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Jedynie jedno ramię badania spełnia kryteria włączenia do przeglądu – ramię acyklowiru podawanego doustnie (ramię C: acyklowir 400 mg / 4 x dzień od -5 do +31 dnia od transplantacji oraz placebo +31 do +210 dzień od transplantacji). Pierwszorzędowy punkt końcowy: współczynnik śmiertelności w pierwszym roku obserwacji wyniósł 51% w grupie C i był najwyższy, 25 pacjentów tej grupy zmarło w wyniku infekcji innych niż cytomegalia. Drugorzędowy punkt końcowy, jakim była infekcja wirusem cytomegalii w pierwszym roku obserwacji został odnotowany u 60% pacjentów w grupie C, mediana czasu do wystąpienia infekcji wyniosła 65 dni i był to najkrótszy czas w porównywanych grupach. Odsetek osób u których wystąpiła infekcja wirusem Herpes simplex w pierwszym roku obserwacji wyniósł 38% w grupie C.

#### *Profilaktyka zakażenia wirusami Herpes u biorców przeszczepów – acyklowir*

Odnaleziono 3 badania RCT oceniających skuteczność acyklowiru w profilaktyce zakażeń wirusami Herpes u pacjentów po przeszczepach.

Przeszczep nerki: oba badania dotyczyły profilaktyki zakażeń wirusem Herpes simplex.

W badaniu Jiang 1995 wzięło udział 66 pacjentów. Żaden z 33 pacjentów grupy acyklowiru nie rozwinął zakażenia wirusem Herpes simplex, w grupie placebo infekcja wystąpiła u 8 pacjentów (24,2%).

W badaniu Pettersson 1985 wzięło udział 35 pacjentów. Żaden z pacjentów grupy acyklowiru nie rozwinął infekcji wirusem Herpes simplex, ani wirusem Varicella zoster; z kolei 11 pacjentów grupy placebo rozwinęło infekcję wirusową (64,71%) w tym 9 infekcję wirusem Herpes simplex (52,94%).

Odnaleziono również abstrakt randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania Seale 1985. 14 osób z 19 z grupy placebo rozwinęło objawy infekcji wirusowej; 1 pacjent z grupy leczonej. Protekcyjny efekt stosowania acyklowiru w czasie okresu profilaktycznego był statystycznie istotny ( $p < 0,01$ ). W ciągu 30 do 90 dni od transplantacji, po zakończeniu kuracji 60% pacjentów z grupy placebo i 44% z grupy leczonej rozwinęło objawy infekcji Herpes.

Przeszczep komórek krwiotwórczych: Odnaleziono relatywnie wysokiej jakości badanie Boeckh 2006 oceniające skuteczność profilaktyki zakażeń wirusem Herpes varicella w porównaniu z placebo. Współczynnik HR dla zakażenia wirusem w pierwszy roku obserwacji wyniósł 0,16,  $p = 0,006$  i był istotny statystycznie, w dalszych latach obserwacji nie uzyskano istotności statystycznej dla tego punktu końcowego. Współczynnik HR dla czasu wolnego od zakażenia Herpes varicella w pierwszym roku obserwacji wyniósł 0,14,  $p = 0,005$  i był istotny statystycznie, w dalszych latach obserwacji nie uzyskano istotności statystycznej dla tego punktu końcowego.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w obu ramionach badania.

Odnaleziono również jedno umiarkowanej jakości badanie Perren 1988 oceniające skuteczność profilaktyki acyklowirem w porównaniu z placebo w kierunku zakażeń wirusem Herpes varicella – Herpes zoster (półpasiec, wirus ospy wietrznej). W czasie 6 miesięcy obserwacji w badaniu, żaden pacjent z grupy acyklowiru nie rozwinął zakażenia wirusem, a u 6 pacjentów z grupy placebo zdiagnozowano zakażenie wirusem Herpes varicella ( $p = 0,05$ ). W 12 miesięcznym okresie obserwacji zakażenie wirusem Herpes varicella rozwinęło się u 6 pacjentów grupy acyklowiru i 8 pacjentów grupy placebo ( $p = 0,34$ ).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą acyklowiru a grupą placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Odnaleziono także nieduże (49 pacjentów) badanie randomizowane Wade 1984, w którym oceniano skuteczność profilaktyki acyklowirem w kierunku reaktywacji zakażeń Herpes simplex u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego. U 5 z 24 pacjentów grupy acyklowiru stwierdzono infekcję Herpes simplex w porównaniu z 17 z 25 pacjentami grupy placebo;  $p=0,01$ . Mediana czasu do rozwinięcia infekcji Herpes simplex była istotnie statystycznie wyższa w grupie acyklowiru (78 vs. 9 dni od transplantacji,  $p=0,006$ ).

Odnaleziono również jedno niewielkie (39 pacjentów) badanie randomizowane Gluckman 1983, w którym oceniano skuteczność profilaktyki infekcji wirusami Herpes u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. W trakcie podawania acyklowiru, u żadnego z pacjentów grupy acyklowiru nie stwierdzono infekcji wirusem Herpes simplex lub cytomegalii, w grupie placebo infekcje stwierdzono u 13 pacjentów (68%). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania infekcji wirusem Herpes pomiędzy grupami po zakończeniu profilaktyki acyklowirem do 100 dnia obserwacji.

*Flukonazol w profilaktyce zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab*

Oceny skuteczności dokonano w oparciu o jedno badanie retrospektywne porównujące skuteczność amfoteryny B i flukonazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów neutropenicznych z chorobami rozrostowymi krwi, z których w większości zdiagnozowano ostrą białaczkę limfoblastyczną lub szpikową.

W ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej, wszyscy pacjenci otrzymywali dodatkowo polimiksynę B (3 miliony jednostek/dzień), zawiesinę amfoteryny B (100 mg/3x dziennie – płukanie ust i następnie połknięcie) i inhalacje z amfoterycyny B (3x dziennie). Wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie cyprofloksacynę w dawce 200mg/3x dziennie do momentu przekroczenia liczby neutrofilii powyżej 500/ $\mu$ l.

W badaniu uczestniczyło 124 pacjentów, spośród których 70 przydzielono do grupy przyjmującej amfoterycynę B i 54 do grupy przyjmującej flukonazol. Żadna z form profilaktyki nie wymagała jej przerwania z powodu wystąpienia nudności, wymiotów i niewydolności nerek lub wątroby.

Długość gorączki ( $>38$  °C) był istotnie statystycznie dłuższy w grupie przyjmujących amfoterycynę B, natomiast stosunek długość gorączki/długość neutropenii (ilość dni z temperaturą  $>38$  °C/ilość dni z ANC  $<500$   $\mu$ l) oraz poziom  $\beta$ -D glukanu był istotnie statystycznie niższy w grupie pacjentów przyjmujących flukonazol. Zaobserwowano istotny statystycznie spadek izolatów grzybiczych w grupie próbek pochodzących od pacjentów przyjmujących flukonazol ( $p<0,001$ ). Podobnie, w grupie pacjentów przyjmujących flukonazol, zaobserwowano istotny spadek ilości izolatów grzybiczych w próbkach pochodzących z gardła i płwociny, natomiast ilość izolatów pochodzących tylko z próbek kału był wyższy niż w grupie pacjentów przyjmujących amfoterycynę B.

Zaobserwowano istotny statystycznie spadek ilości izolatów *Candida albicans* i *Candida glabrata* w grupie pacjentów przyjmujących flukonazol w porównaniu do grupy przyjmującej amfoterycynę B. Izolaty *C. albicans* stwierdzono u 1,8% pacjentów w grupie przyjmującej flukonazol i 8,3% w grupie pacjentów przyjmujących amfoterycynę B. Odpowiednio odsetek izolatów z *C. glabrata* wyniósł 5,5% i 12,6%. Nie zaobserwowano różnic w liczbie izolatów innych grzybów z rodzaju *Candida* (*C. krusei* i *C. tropicalis*). W żadnej z próbek nie stwierdzono grzybów z rodzaju *Aspergillus*. Częstość izolacji grzybów znacząco się obniżył w 4 miesiącu od rozpoczęcia profilaktyki flukonazolem.

#### *Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku – kotrymoksazol*

Odnaleziono jedno badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania profilaktyki przeciwbakteryjnej z zastosowaniem cyprofloksacyny w porównaniu z kotrymoksazolem u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w odniesieniu do następujących punktów końcowych: podwyższona temperatura podczas neutropenii, czas od wystąpienia pierwszego epizodu podwyższonej temperatury; całkowity współczynnik infekcji. 10 infekcji bakteryjnych rozwinęło się w grupie cyprofloksacyny a 6 infekcji rozwinęło się w grupie kotrymoksazolu ( $p = 0,43$ ). 10 przypadków infekcji *Clostridium difficile* enterocolitis zanotowano w grupie kotrymoksazolu w porównaniu z brakiem takich infekcji w grupie cyprofloksacyny ( $p = 0,001$ ). 4 infekcje wywołane bakteriami gram-ujemnymi odnotowano w grupie kotrymoksazolu w porównaniu z brakiem takich infekcji w grupie cyprofloksacyny ( $p = 0,06$ ). U pacjentów grupy kotrymoksazolu zaobserwowano dłużej utrzymujący się stan granulocytopenii niż w przypadku pacjentów z grupy cyprofloksacyny ( $p = 0,08$ ).

Odnaleziono również jedno badanie RCT, Colby 1999, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania atowakwonu w porównaniu z kotrymoksazolem u pacjentów po autologicznym przeszczepieniu szpiku. Do badania włączono 39 pacjentów, 20 do ramienia atowakwonu (1500 mg) i 19 do ramienia kotrymoksazolu (trymetoprym + sulfametoksazol: 160 + 800 mg). Leczenie rozpoczynano 5 dni przed transplantacją i kontynuowano do 1 dnia przed transplantacją, następnie leczenie zawieszano i kontynuowano dalej od 3 do 100 dnia po transplantacji. Badanie wykazało, że atowakwon jest lepiej tolerowany niż kotrymoksazol i może stanowić dla niego alternatywę w profilaktyce zakażeń bakteryjnych u pacjentów po przeszczepie szpiku.

#### *Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku – itrakonazol*

Odnaleziono jedną metaanalizę Xu 2013, dotyczącą przeciwgrzybiczego leczenia profilaktycznego u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Inwazyjne infekcje grzybicze wystąpiły u 10/626 pacjentów (1,60%) w grupie worikonazolu w porównaniu z 21/608 pacjentów (3,45%) w grupie flukonazolu lub itrakonazolu (OR, 0,40 [95% CI, 0,20-0,92];  $P = 0,03$ ), wskazując na niższe ryzyko inwazyjnych infekcji grzybiczych po zastosowaniu profilaktyki worikonazolem. Profilaktyka posakonazolem również wykazywała niższe ryzyko wystąpienia inwazyjnych infekcji grzybiczych niż profilaktyka itrakonazolem (2,08% vs 10,8%; OR, 0,17 [95% CI, 0,06-0,50]  $P = 0,001$ ). Profilaktyka mikafunginą lub worikonazolem obniżała ryzyko wystąpienia inwazyjnej infekcji grzybiczej w porównaniu z profilaktyką flukonazolem lub itrakonazolem ( $P = 0,03$ , and  $P = 0,001$ ).

Istotnie statystycznie mniej zgonów związanych było z zastosowaniem profilaktyki posakonazolem niż z zastosowaniem profilaktyki flukonazolem lub itrakonazolem (8,62% vs 14,03%; OR, 0,33 [95% CI, 0,12-0,94];  $P = 0,04$ ). Profilaktyka worikonazolem istotnie statystycznie obniżyła odsetek zgonów w porównaniu z profilaktyką flukonazolem lub itrakonazolem (OR, 0,74 [95% CI, 0,57-0,98];  $P = 0,03$ ), co odpowiadało 70% redukcji.

Profilaktyka worikonazolem i posakonazolem wiązała się wyższym współczynnikiem odnotowanych zaburzeń wątroby w porównaniu z profilaktyką flukonazolem lub itrakonazolem ( $P = 0,05$ ), stosowanie worikonazolu odznaczało się niższą częstością występowania zaburzeń ze strony układu pokarmowego w porównaniu z itrakonazolem (OR, 0,23; 95% CI, 0,15-0,36;  $P = 0,0001$ ).

Profilaktyka worikonazolem związana była z istotnym obniżeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych, które wymagały przerwania leczenia w porównaniu z itrakonazolem (OR, 0,43; 95% CI, 0,27-0,68;  $P = 0,0001$ ). Nie wykazano różnic w częstości występowania takich zdarzeń niepożądanych w grupie posakonazolu, kaspofunginy lub mikafunginy w porównaniu z flukonazolem lub itrakonazolem (Xu 2013).

### Pierwotne niedobory odporności

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących profilaktyki zakażeń w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności. Odnaleziono jedno badanie (Bayrakci 2005) oceniające skuteczność terapii substytucyjnej immunoglobulinami w długim okresie obserwacji u pacjentów z deficytami limfocytów B, u których stosowano profilaktykę antybiotykową. Odnaleziono jedną pracę przeglądową (Verma 2013) przygotowaną w oparciu o systematyczny przegląd literatury medycznej (PubMed, Cochrane) dotyczący aktualnej praktyki klinicznej u starszych pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności. Dodatkowo, przytoczono również wyniki badania (Yong 2010) dotyczącego praktyki klinicznej lekarzy stosujących dożylną immunoglobulinę i terapię wspomagającą w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności.

Celem badania Bayrakci 2005, była ocena skuteczności terapii substytucyjnej immunoglobulinami w długim okresie obserwacji u pacjentów z deficytami limfocytów B. Autorzy pracy analizowali dane kliniczne i laboratoryjne pochodzące od 46 dzieci (19 – XLA [agammablobulinemia sprzężona z chromosomem X], 20 – CVID [pospolity zmienny niedobór odporności] i 7 – HIM [zespół hiper-IgM]) leczonych w latach 1984 – 2000.

Profilaktykę antybiotykową stosowano u pacjentów, u których więcej niż raz w miesiącu, pomimo terapii immunoglobulinami, rozwinęła się infekcja górnych dróg oddechowych. Profilaktyka obejmowała stosowanie kotrymoksazolu, amoksycyliny lub penicyliny podczas okresu o podwyższonym ryzyku infekcji. Ogólnie, w profilaktyce stosowano tylko jeden lek, jednak w sytuacjach przewlekłych, łączono kotrymoksazol z penicyliną. Reakcja niepożądana związana z przyjmowaniem profilaktyki lub wystąpienie zapalenia żołądka i jelit prowadziła do zmiany stosowanego w profilaktyce leku.

W grupie XLA, u pacjentów stosujących profilaktykę przeciwbakteryjną rzadziej występowały infekcje. Jednakże, profilaktyka nie miała wpływu na częstość występowania infekcji w grupie HIM i CVID. Nie zaobserwowano różnicy w skuteczności profilaktyki pomiędzy kotrymoksazolem, amoksycyliną, penicyliną i duoterapią (kotrymoksazol + penicylina). U pacjentów poddanych profilaktyce nie zaobserwowano poważnych infekcji wywołanych przez opornie drobnoustroje.

Celem pracy Verma 2013 był przegląd aktualnej praktyki klinicznej u starszych pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności. Pracę przygotowano w oparciu o systematyczny przegląd literatury medycznej (PubMed, Cochrane). Wg autorów, profilaktyka antybiotykowa u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności powinna być stosowana w przypadku występowania częstych lub poważnych infekcji, pomimo stosowania innych terapii (np. substytucja immunoglobulinami).

Autorzy wskazują, iż brak jest randomizowanych badań oceniających korzyść ze stosowania profilaktyki antybiotykowej w tej grupie pacjentów (z i bez rozstrzenia oskrzeli). W związku z tym, dostępne wytyczne kliniczne opierają się na dowodach uzyskanych od innych grup pacjentów (mukowiscydoza, pacjenci poddawanych immunosupresji). Autorzy powołują się na udowodnioną skuteczność profilaktyki azytromycyną u pacjentów z mukowiscydozą, która prowadziła do poprawy funkcji płuc oraz lewofloksacyną, która redukowała częstość występowania gorączki, potencjalnych infekcji i hospitalizacji u pacjentów poddanych cyklicznej chemioterapii skierowanej przeciw nowotworom narządów litych i białaczkom.

Dowody pochodzące od pacjentów z mukowiscydozą cierpiących z powodu zakażenia bakteriami *Pseudomonas* wskazują, że profilaktyka wziewnymi antybiotykami jest skuteczna w strefie dróg oddechowych, przy niewielkim wpływie na strefę oddechową. Odwrotną skuteczność zaobserwowano dla antybiotyków podawanych ogólnoustrojowo. Sugeruje to, iż powinno się łączyć obie formy profilaktyki u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności, u których występuje rozstrzenie oskrzeli i zakażenie bakteriami *Pseudomonas*. Pacjentów z dowodami dysfunkcji limfocytów T można poddać profilaktyce kotrimoksazolem, z uwagi na dowody skuteczności pochodzące od HIV-negatywnych pacjentów poddawanych immunosupresji.

Raport Yong 2010 przedstawia wyniki badania nad stosowaniem przez lekarzy w USA dożylnych immunoglobulin i leczenia wspomagającego w terapii pierwotnych niedoborów odporności.

Autorzy badania przeprowadzili ankietę pośród alergologów/immunologów odnośnie postępowania medycznego w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności. Odpowiedzi uzyskano od 405 lekarzy,

których podzielono na dwie grupy - ogólną (<10% przypadków PNO wśród pacjentów) i ukierunkowaną (pozostali).

Spośród grupy ogólnej, 47,7% lekarzy stosowało u swoich pacjentów profilaktykę antybiotykową, natomiast w grupie lekarzy ukierunkowanych na terapię PNO, odsetek wyniósł 88,1%. Ponad 75% lekarzy z całej badanej populacji uznało, że profilaktyka jest użyteczna klinicznie.

Najczęściej stosowanym antybiotykiem była amoksycylina - zarówno w populacji dzieci, jak i dorosłych. Stosowano również kotrymoksazol, jak również makrolidy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Oszacowania kosztów stosowania przedmiotowych technologii dokonano na podstawie opinii ekspertów (średniej długości trwania terapii w dniach, dawkowania oraz populacji) oraz ceny detalicznej za 1 g substancji na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ.

Oszacowane koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy wspólnej pacjenta i płatnika publicznego wynoszą w wariantach podstawowym dla: acyklowiru - 1,02 mln zł; flukonazolu - 5,56 mln zł; itrakonazolu - 2,74 mln zł; kotrymoksazolu - 0,78 mln zł; amoksycyliny - 10 tys. zł oraz amoksycyliny w kombinacji z kwasem klawulanowym - ok. 2 tys. zł. Łączne koszty stosowania ww. leków to ok. 10,1 mln zł.

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

#### Profilaktyka u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego

##### *Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku – acyklowir*

Wytyczne z roku 2013 (FHCRC/SCCA) i 2009 (Tomblyn 2009, USA) rekomendują stosowanie acyklowiru w profilaktyce zakażeń po przeszczepie szpiku. Wytyczne z 2005 (Kruger 2005, Niemcy) oraz 2004 (Fraser 2004, Kanada) nie rekomendują stosowania acyklowiru w profilaktyce zakażeń u pacjentów po przeszczepach autologicznych z uwagi na niską skuteczność.

##### *Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku – itrakonazol*

Rekomendacje (Tomblyn 2009, USA; Kruger 2005, Niemcy; Dykewicz 2001, USA) pozytywnie opiniują stosowanie itrakonazolu w profilaktyce zakażeń po przeszczepie szpiku. W wytycznych z 2001 roku (Sullivan 2001) nie wydano rekomendacji, wskazując na brak dowodów wysokiej skuteczności terapii, jednocześnie podkreślając iż najczęściej stosowana jest amfoterycyna B oraz itrakonazol.

##### *Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku – kotrymoksazol*

Wszystkie odnalezione rekomendacje pozytywnie opiniują stosowanie kotrymoksazolu w leczeniu zapobiegawczym po przeszczepie szpiku.

##### *Profilaktyka zakażenia wirusami Herpes u biorców przeszczepów – acyklowir*

Wszystkie odnalezione rekomendacje pozytywnie opiniują stosowanie acyklowiru w profilaktyce zakażeń wirusami Herpes u biorców przeszczepu.

##### *Profilaktyka zakażeń wirusowych lub grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej – acyklowir/flukonazol*

Wszystkie odnalezione rekomendacje pozytywnie opiniują stosowanie acyklowiru lub flukonazolu w profilaktyce zakażeń wirusowych (acyklowir) lub grzybiczych (flukonazol) u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej.

##### Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności – amoksycyklina

Wszystkie odnalezione rekomendacje pozytywnie opiniują stosowanie amoksycykliny w profilaktyce zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.



Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

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

**Tryb wydania stanowiska**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-22/2013, Acyklowir, itrakonazol, flukonazol, sulfametoksazol + trimetoprim, amoksycylina, amoksycylina + kwas klawulanowy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, styczeń 2014.

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

1. Nie dotyczy.



## Opinia Rady Przejrzystości

nr 31/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: chlorochina w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorochinę we wskazaniu porfiriej skórnej późnej.*

### Uzasadnienie

*Długotrwała praktyka kliniczna, rekomendacje kliniczne i dostępne dowody naukowe uzasadniają stosowanie chlorochiny w porfiriej skórnej późnej*

*Chlorochinę podaje się w drugiej linii leczenia, gdy istnieją przeciwwskazania do wykonywania flebotomii.*

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną **chlorochinum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną chlorochinum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.**

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
283	chlorochinum	Arechin, tabl. , 250 mg 30 tabl. 5909990061914	192.0, Leki przeciwmalaryczne - chlorochina	Porfiriej skórnej późnej

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.



## **Problem zdrowotny**

Porfiring skórna późna (PCT) jest chorobą metaboliczną spowodowaną niedoborem dekarboksylazy uroporfirynogenu III. Głównym objawem klinicznym jest nadwrażliwość skóry na światło, czego efektem jest pojawienie się na skórze pęcherzyków i pęcherzy wypełnionych płynem, zwłaszcza na twarzy, grzbietowej powierzchni rąk i stóp oraz na podudziach i przedramionach. Pojawiają się nadżerki, zmiany zanikowe, blizny (czasem ze zwapnieniami zmiany w twardzinie), przebarwienia skóry i nadmierne owłosienie. Może występować powiększenie wątroby.

## **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Mechanizm działania chlorochiny polega na tworzeniu z porfirynami rozpuszczalnych w wodzie kompleksów, które usuwane są następnie z hepatocytów na drodze egzocytozy, co w efekcie końcowym wiąże się ze zmniejszeniem ilości żelaza w organizmie.

## **Alternatywne technologie medyczne**

Głównym komparatorem dla chlorochiny jest flebotomia.

## **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Do przeglądu włączono dwie publikacje, do analizy klinicznej publikację Malina 1980, stanowiącą otwarte badanie porównujące skuteczność chlorochiny z flebotomią, a do analizy bezpieczeństwa publikację Wollin 2009 oceniającą wpływ stosowania chlorochiny na stan wątroby pacjentów chorych na porfiring skórna późną.

W komparatywnym badaniu Malina 1980 porównywano skuteczność flebotomii z chlorochiną stosowaną w niskich dawkach. Do badania włączono 88 pacjentów – 79 mężczyzn (29-78 lat, średnia 59,5) oraz 12 kobiet (32-74 lata, średnia 59,8). U 48 pacjentów (42 mężczyzn i 6 kobiet) stosowano flebotomię a u pozostałych 40 pacjentów (34 mężczyzn i 6 kobiet) chlorochinę w niskich dawkach. Remisję uzyskiwano zazwyczaj po ok. 7 flebotomiach (400-500 ml krwi) lub przy podawaniu 125 mg chlorochiny / 2 x tydzień przez okres 4-11 miesięcy.

W obu grupach uzyskano remisję choroby. Maksymalna objętość upuszczonej krwi wyniosła 5,8 litra (średnio 3,7+/-0,1 litra); maksymalny okres stosowania chlorochiny do uzyskania remisji choroby wyniósł 11 miesięcy (średnia 6,5+/-1,8 miesiąca). Nasilenie choroby wystąpiło u 36 (74%) pacjentów z grupy flebotomii oraz u 24 (60%) pacjentów z grupy chlorochiny.

Wyniki dotyczące wystąpienia nawrotu choroby należy interpretować z ostrożnością z uwagi na różny czas obserwacji poszczególnych pacjentów po zakończeniu fazy interwencyjnej badania. W grupie flebotomii nawrót choroby wystąpił u 4 (8,3%) pacjentów w pierwszym roku obserwacji oraz u kolejnych 9 pacjentów (20%) w drugim roku obserwacji. Najdłuższy uzyskany okres remisji choroby w tej grupie wyniósł 11,5 roku. W grupie chlorochiny nawrót choroby zaobserwowano u 9 pacjentów (22,5%) w pierwszym roku obserwacji oraz u kolejnych 8 pacjentów (28,5%) w drugim roku obserwacji. Najdłuższy uzyskany okres remisji choroby w tej grupie wyniósł 7,25 roku.

Odnaleziono publikację oceniającą bezpieczeństwo stosowania chlorochiny w niskich dawkach u pacjentów z porfiring skórna późną w odniesieniu do uszkodzenia wątroby. Badanie prowadzone było przez 20 lat i w tym czasie wzięło w nim udział 89 pacjentów, u których oznaczono uszkodzenie wątroby przed rozpoczęciem terapii chlorochiną i rok później. Stan wątroby poprawił się u 45 pacjentów, u 9 nie zmienił się, a u 1 pacjenta uległ pogorszeniu. Autorzy publikacji zaznaczyli jednak, iż ostatni pacjent wykazywał oznaki uzależnienia od alkoholu.

W ChPL chlorochiny wymienia się następujące działania niepożądane bez uwzględnienia częstości ich występowania oraz stopnia nasilenia:

- zaburzenia serca: spadki ciśnienia, zmiany w elektrokardiogramie pod postacią poszerzenia zespołu QRS i zmian załamka T, kardiomiopatia;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, hamowanie czynności szpiku kostnego, hemoliza u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy gluko-6-fosforanowej;

- zaburzenia układu nerwowego: drgawki, napady padaczkowe, psychozy, lęk, bóle głowy, pobudzenie psychoruchowe, myśli samobójcze, przypadki manii;
- zaburzenia oka: dotyczące ciała rzęskowego (zaburzenia akomodacji, nieostre widzenie-objawy zależne od dawki, przemijają po zakończeniu leczenia), dotyczące rogówki (obrzęk, punkcikowe lub liniowe zmętnienia, zmniejszenie wrażliwości na bodźce, złogi w rogówce, nieostre widzenie, halo wokół źródeł światła, fotofobia), dotyczące siatkówki (obrzęk, atrofia, zaburzenia pigmentacji plamki żółtej i pozostałych części siatkówki, zmiany w tętniczkach, retinopatia), zaburzenia pola widzenia, częściowa lub całkowita utrata wzroku, podwójne widzenie;
- zaburzenia ucha i błędnika: głuchota (typu nerwowego), niedosłuch u pacjentów z uprzednio istniejącymi uszkodzeniami narządu słuchu, szumy uszne;
- zaburzenia żołądka i jelit: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, kolki;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: siwienie, łysienie, świąd, pokrzywka, wysypka, przebarwienia skóry, błon śluzowych, paznokci, skórne reakcje alergiczne, zmiany typu liszaja płaskiego, rzut łuszczycy, rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, zaburzenia w testach czynnościowych wątroby;
- zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość na światło, reakcje alergiczne i anafilaktyczne, w tym pokrzywka lub swędząca wysypka, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania chlorochiny z perspektywy wspólnej pacjenta i płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów z porfirią skórą późną wyniósł 33 614,38 PLN (2 106,36 PLN – 209 905,04 PLN). W wariantcie podstawowym z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów z porfirią skórą późną wyniósł 23 530,07 PLN (1 474,45 PLN – 146 933,53 PLN). Przedstawione oszacowanie należy traktować z ostrożnością, gdyż zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty potrzebne na zakup substancji czynnej. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leku.

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

Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne dotyczące diagnostyki i leczenia porfirii skórnej późnej. Chlorochinę stosuje się w drugiej linii leczenia, która stosowana jest u pacjentów, u których nie zalecane jest wykonywanie flebotomii – anemia, choroby układu krwionośnego. Chlorochina zalecana jest w leczeniu porfirii późnej skórnej przez podręcznik Wielka Interna Szczeklika w przypadku przeciwwskazań do upustów krwi.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

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

**Tryb wydania stanowiska**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-1/2014, Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, styczeń 2014.

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

1. Nie dotyczy.