



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

**Dazatynib**  
**we wskazaniu:**  
**przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-5/2014

Warszawa, 5 marca 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

---

**Zastosowane skróty:**

**Zastosowane skróty:**

**allo-HSCT**- ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**bd** – brak danych

**B-PLL** - ang. *B-cell prolymphocytic leukemia*, B-komórkowa białaczka prolimfocytowa

**BSH** - British Society for Haematology

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CLL** - ang. *chronic lymphocytic leukemia* - przewlekła białaczka limfocytowa

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

**DDD** – ang. *defined daily dose* – dobowa dawka leku

**DLBCL** - ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, chłoniak rozlaney z dużych komórek B

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

**ESMO** – European Society For Medical Oncology

**FCR** – schemat immunochemioterapii (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)

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

**iv** – ang. *intravenous* – dożylnie

**IWCLL** - International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia

**LDH** - ang. *lactate dehydrogenase*, dehydrogenaza mleczanowa

**MZ** – Ministerstwo dVZdrowia

**NCCN** – The National Comprehensive Cancer Network

**NCI** – National Cancer Institute

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**nPR** - ang. *nodular partial remission* odpowiedź częściowa z obecnymi w szpiku kostnym „guzkami” limfatycznymi

**ORR** – ang. *objective response rate* - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie

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

**PFS** – ang. *progression-free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby

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

**PRCA** – ang. *pure red cell aplasia*, aplazja czysto czerwonych krwinek

**PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

**PUO** – Polska Unia Onkologii

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

**RP** – Rada Przejrzystości

**TRM** – ang. *treatment-related mortality*, odsetek śmiertelności związanej z transplantacją

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

**WHO** – *World Health Organization*

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

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	6
2.	Problem decyzyjny .....	9
2.1.	Problem zdrowotny .....	9
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	12
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	12
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	12
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych .....	13
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory .....	13
2.3.1.	Interwencje .....	13
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	13
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	14
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena .....	15
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	15
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	15
2.3.2.	Komparatory .....	17
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	18
3.	Opinie ekspertów .....	21
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	22
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	22
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	29
4.3.	Podsumowanie rekomendacji .....	29
5.	Finansowanie ze środków publicznych .....	30
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....	30
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	33
5.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	40
6.	Wskazanie dowodów naukowych .....	41
6.1.	Analiza kliniczna .....	41
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	41
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	41
6.1.2.1.	Opracowania wtórne .....	41
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych .....	42
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo .....	46
6.1.2.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	47
6.2.	Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych .....	48
6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia .....	48
7.	Podsumowanie .....	49
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	49
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	49

---

8.	Piśmiennictwo.....	52
9.	Załączniki .....	53
9.1.	Strategia wyszukiwania publikacji. ....	53
9.2.	Schemat PRISMA – etapy selekcji badań.....	54
9.3.	Badania niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (przełądane w pełnym tekście, jeżeli było to możliwe) .....	55
9.4.	Dane przekazane przez NFZ dotyczące finansowania świadczeń w przewlekłej białaczce limfocytowej .....	56

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

15.01.2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Dazatynib w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:

C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa.

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

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

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

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

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

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

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

Nie dotyczy

---

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

Nie dotyczy

---

*Data sporządzenia wniosku*

Nie dotyczy

---

*Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku*

Nie dotyczy

---

*Wnioskowana technologia medyczna:*

dazatynib

---

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

Przewlekła białaczka limfocytowa – ICD 10: C91.1

---

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Nie dotyczy

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Bristol-Myers Squibb

Pharma EEIG

---

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych stosowanych zgodnie z polskimi wytycznymi w przewlekłej białaczce limfocytowej:

<b>bendamustyna</b>	<u>Levact</u> Astellas Pharma GmbH
<b>chlorambucyl</b>	<u>Leukeran</u> Aspen Pharma Trading Limited
<b>cyklofosfamid</b>	<u>Endoxan</u> Baxter Polska Sp. z o.o.  importerzy równolegli Avrentim Sp. z o.o. InPharm Sp. z o.o. Delfarma Sp. z o.o.
<b>fludarabina</b>	<u>Fludalym</u> Actavis Group PTC ehf.  <u>Fludara Oral</u> Genzyme Europe B.V.  <u>Fludarabin-Ebewe</u> Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG  <u>Fludarabine Teva</u> Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
<b>rytuksymab</b>	<u>MabThera</u> Roche Registration Ltd.



## 2. Problem decyzyjny

**Problem decyzyjny:** zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: **dazatynib rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:**

### C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa.

**Tryb zlecenia:** art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

#### Dodatkowe informacje:

Pismo z dnia 10.01.2014 znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14 zlecające przeprowadzenie oceny jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień **31 marca 2014 r.**

Źródło: korespondencja MZ

### 2.1. Problem zdrowotny

#### **ICD-10:**

C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa.

#### **Definicja**

Przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*) definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej  $5 \times 10^9/l$  lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku.

#### **Epidemiologia**

Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata.

Jedynie 11% chorych ma mniej niż 55 lat w momencie rozpoznania choroby, co ogranicza możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia.

#### **Etiologia i patogenez**

Wśród krewnych chorych na CLL stwierdza się około 7-krotny wzrost zachorowań na CLL i 2,5-krotny wzrost zachorowań na inne nowotwory układu chłonnego, zwłaszcza na chłoniaki limfoplazmocytowe i białaczkę włochatokomórkową. Poza predyspozycjami genetycznymi inne mechanizmy prowadzące do rozwoju choroby pozostają wciąż nieznane.

#### **Obraz kliniczny**

Przebieg kliniczny CLL jest bardzo różnorodny i często bezobjawowy. **Okolo 30%** chorych w chwili rozpoznania **nie ma żadnych objawów choroby** i zgłasza się do lekarza wyłącznie z powodu limfocytozy wykrytej w morfologii krwi obwodowej zleconej jako rutynowe badanie kontrolne. W rozmazie krwi stwierdza się charakterystyczne komórki białaczkowe, małe, dojrzałe limfocyty z wyraźną granicą cytoplazmy i gęstym jądrem i liczne fragmenty rozpadłych niedojrzałych limfocytów (cienie Gumprechta).

U pozostałych chorych na CLL objawy — zależnie od zaawansowania choroby — mogą być różne i niespecyficzne, w tym przede wszystkim występuje niebolesna uogólniona limfadenopatia (szyjna, nadobojczykowa, pachowa, pachwinowa) i zmęczenie. U innych chorych podstawowym problemem klinicznym mogą być powikłania choroby zasadniczej, w tym cytopenie autoimmunohemolityczne (AIHA, ITP, zespół Evansa, AIN, PRCA). Cytopenie związane są z wyparciem prawidłowego utkania szpikowego przez komórki białaczkowe, hipogammaglobulinemia i zwiększona skłonność do zakażeń oraz rzadko hipersplenizm.

Objawy ogólne choroby, takie jak stany gorączkowe, chudnięcie i potliwość, występują stosunkowo rzadko (ok. 10% chorych) i często towarzyszą progresji klinicznej i histopatologicznej CLL w inną postać nowotworu układu chłonnego (transformacja Richtera), w tym przede wszystkim o typie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) (80%) i rzadziej B-komórkowej białaczki

prolimfocytowej (B-PLL, ang. *B-cell prolymphocytic leukemia*) lub chłoniaka Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin lymphoma*). Transformacja chłoniakowa pojawia się u 5–15% chorych na CLL przed i po leczeniu, a jej wystąpieniu towarzyszą często inne objawy kliniczne i laboratoryjne, takie jak szybko narastająca miejscowa limfadenopatia lub obecność guza pozawęzłowego o typie „bulky” i zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*). Każdy przypadek transformacji CLL wymaga potwierdzenia w badaniu histopatologicznym.

### Leczenie i cele leczenia

Najistotniejszym parametrem decydującym o rozpoczęciu leczenia jest stopień zaawansowania klinicznego CLL oceniany według klasyfikacji Rai lub Binet, lub zaproponowanej ostatnio zmodyfikowanej klasyfikacji Rai. Wyróżniają one wczesny okres choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), pośredni (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i zaawansowany (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C).

Tabela 1. Klasyfikacja przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej wg Rai i wsp.

Okres	Klasyfikacja Rai	Średnie przeżycie lata
0	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l	>12,5
I	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i limfadenopatia	8
II	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i spleno+ i/lub hepatomegalia	6
III	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i Hb ;11,0 g/dl	1,5-2
IV	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i małopłytkowość, Plt < 100 G/l	1,5-2
<b>Zmodyfikowana klasyfikacja Rai</b>		
	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l	Niskie ryzyko
	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i limfadenopatia, i/lub hepatosplenomegalia	Pośrednie ryzyko
	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i Hb ;11,0 g/dl, i/lub małopłytkowość, Plt < 100 G/l	Wysokie ryzyko

Tabela 2. Klasyfikacja przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej wg Bineta i wsp.

Okres		Średnie przeżycie lata
A	Zajęcie do dwóch obszarów tkanki chłonnej*	>10
B	Zajęcie więcej niż dwóch obszarów tkanki chłonnej*	5
C	Niedokrwistość, Hb < 10,0 g/dl i/lub małopłytkowość, Plt < 100 X10 <sup>9</sup> /l	2

\*Jako obszar tkanki chłonnej przyjmuje się grupę węzłów chłonnych (szyjne, pachowe, pachwinowe), śledzionę, wątrobę.

U większości chorych celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji (CR, ang. *complete remission*), wydłużenie czasu jej trwania (PFS, ang. *progression-free survival*) i całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*).

U młodszych chorych z CLL wysokiego ryzyka cytogenetycznego del17p, zwłaszcza po wykazaniu oporności na fludarabinę, istnieją wskazania do przeprowadzenia allo-HSCT, jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia. Jednocześnie u chorych w starszym wieku i/lub w gorszym stanie ogólnym, i/lub z chorobami towarzyszącymi celem leczenia może być tylko poprawa jakości życia poprzez łagodnie prowadzone leczenie cytoredukcyjne i/lub tylko objawowe.

W przypadku niespełnienia przez chorego na CLL kryteriów rozpoczęcia leczenia, opracowanych przez International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) przedstawionych w poniższej tabeli nr 3, chory może pozostać jedynie w obserwacji.

W przypadku pojawienia się wskazań do leczenia jego rodzaj i intensywność powinny być dostosowane do wieku i stanu ogólnego pacjenta, chorób towarzyszących i prawdopodobnej tolerancji planowanej chemio-/immunochemioterapii, klirensu kreatyniny, zaawansowania klinicznego choroby i statusu TP53, występowania cytopenii obwodowych i powikłań autoimmunohemolitycznych, a także przeszłości chorobowej pacjenta i przebytego wcześniej leczenia.

W większości badań klinicznych wykazano, że im lepsza była początkowa odpowiedź na leczenie cytoredukcyjne, mierzona m.in. odsetkiem uzyskanych CR i jakością MRD, tym korzystniejsze były odległe efekty terapii i rokowanie. Z tego powodu zaleca się, że gdy stan ogólny chorego pozwala na realizację immunochemioterapii w pełnych dawkach, celem leczenia powinno być uzyskanie CR i maksymalne wydłużenie PFS i OS, bez względu na wiek.

**Jako leczenie pierwszej linii** zaleca się wówczas immunochemioterapię opierającą się na schemacie **FCR** (fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>/d. i cyklofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup>/d. w dniach 2.–4. pierwszego cyklu oraz w dniach 1.–3. w cyklach od 2. do 6. oraz rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu pierwszego cyklu, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu w cyklach od 2. do 6.), podawanym co 28 dni, do 6 cykli łącznie. Strategie wykorzystujące leczenie podtrzymujące z wykorzystaniem rytuksymabu lub konsolidujące za pomocą alemtuzumabu w tym wskazaniu klinicznym są przedmiotem badań i nie są obecnie zalecane.

Jeśli wiek i/lub stan ogólny chorego, i/lub choroby towarzyszące nie pozwalają na zastosowanie immunochemioterapii FCR w pełnych dawkach, zaleca się podawanie Chl (10 mg/m<sup>2</sup>/d. w dniach 1.–7. co 4 tygodnie, przez 6–12 miesięcy), zredukowane dawki fludarabiny i cyklofosfamidu w schemacie FCR (tzw. schemat FCR-Lite) lub FC, bendamustynę lub fludarabinę w monoterapii albo ograniczenie leczenia do terapii objawowej.

Chorzy wykazujący jedynie stabilizację choroby lub szybką progresję po immunochemioterapii za pomocą FCR są zaliczani do grupy wysokiego ryzyka wymagającej alternatywnego postępowania. Do grupy tej zalicza się także chorych na CLL z obecnością del17p. Są oni kandydatami do leczenia indukującego remisję opierającego się na alemtuzumabie w połączeniu z wysokimi dawkami glikokortykosteroidów (metyloprednizolon lub deksametazon) podawanych w pulsach.

W przypadku gdy choroba dotyczy osób młodszych (< 55. rż.), w dobrym stanie ogólnym i bez istotnych chorób towarzyszących, celem takiej terapii powinno być nie tylko uzyskanie CR, wydłużenie PFS i OS, ale także wyleczenie. Dlatego w przypadku posiadania zgodnego dawcy należy rozważyć zastosowanie konsolidującego leczenia za pomocą allo-HSCT, tym bardziej że odpowiedzi uzyskiwane po alemtuzumabie są zwykle przejściowe i krótkotrwałe.

Pomimo pełnej zgodności w zakresie antygenów HLA między dawcą i biorcą, odsetek śmiertelności związanej z transplantacją (TRM, ang. *treatment-related mortality*) po mieloablacyjnym allo-HSCT jest bardzo wysoki i wynosi 20–50%.

Przy braku możliwości przeprowadzenia allo-HSCT inną opcją terapeutyczną w przypadku nawrotu choroby po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od poprzedniego cyklu jest kolejne zastosowanie alemtuzumabu. Jeśli wystąpi oporność lub wcześniejszy nawrót bądź progresja CLL, kolejne możliwości leczenia stają się bardzo ograniczone. Należą do nich glikokortykosteroidy stosowane w dużych dawkach pulsacyjnych i terapie eksperymentalne prowadzone w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

Obecnie trwają próby poprawienia wyników immunochemioterapii w CLL z wykorzystaniem innych przeciwciał monoklonalnych.

Przeciwciałem nowej generacji jest humanizowane przeciwciało anty-CD20 — ofatumumab.

Innym kierunkiem badań są leki hamujące przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych w komórkach białaczkowych, których przykładem jest inhibitor kinazy cyklinozależnej (flawopiridol) lub inhibitory kinaz zależnych od BCR, w tym zwłaszcza kinazy Brutona (ibrutinib).

**Tabela 3. Wskazania do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej według International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)**

1.	Postępująca niewydolność szpiku objawiająca się pojawieniem lub nasileniem niedokrwistości i/lub małopłytkowości
2.	Masywna (> 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub postępująca, lub objawowa splenomegalia
3.	Masywna (największy wymiar > 10 cm) lub postępująca, lub objawowa limfadenopatia
4.	Postępująca limfocytoza definiowana jako wzrost powyżej 50% w ciągu 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy < 6 miesięcy, który występując jako wyłączna nieprawidłowość przy wyjściowej wartości

	limfocytozy < 30 × 10 <sup>9</sup> /l, nie powinien być traktowany jako kryterium rozpoczęcia leczenia
5.	Autoimmunologiczna niedokrwistość i/lub małopłytkowość oporne na kortykosteroidoterapię i inne standardowe leczenie
6.	Objawy ogólne (przynajmniej jeden z poniższych): <ul style="list-style-type: none"><li>– gorączka (&gt; 38C) trwająca dłużej niż 2 tygodnie bez obecności infekcji</li><li>– poty nocne utrzymujące się przez ≥ 1 miesiąc bez obecności infekcji</li><li>– chudnięcie, tj. utrata ≥ 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy</li><li>– upośledzenie stanu ogólnego w stopniu &gt; 1 wg kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</li></ul>

W celu oceny skuteczności leczenia u chorych na CLL stosuje się kryteria zaproponowane przez IWCLL. Definiują one nawrót choroby (ang. *relapse*) jako progresję CLL, która wystąpiła po upływie co najmniej 6 miesięcy od uzyskania CR lub PR. Choroba oporna na leczenie (ang. *refractory*) oznacza brak odpowiedzi lub progresję w czasie krótszym niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia indukującego remisję. Nie określono jednoznacznie przedziału czasowego, jaki musi upłynąć od zakończenia terapii do nawrotu lub progresji CLL w celu wyboru leczenia kolejnej linii. Przyjmuje się jednak, że wystąpienie nawrotu/progresji przed upływem 1 roku od zakończenia leczenia pierwszej linii nakazuje zastosowanie leczenia alternatywnego, podczas gdy późniejszy nawrót lub progresja choroby dopuszczają możliwość ponownego zastosowania leczenia pierwszego rzutu. Warto również podkreślić, że izolowana wysoka limfocytoza, bez współistniejących cech szybkiego jej narastania i/lub cech leukostazy, nie stanowi wskazania do rozpoczęcia leczenia, tak samo jak ponowne jej wystąpienie bez innych objawów towarzyszących nie przesądza o progresji lub nawrocie CLL. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze określonego schematu leczenia nawrotowej postaci CLL kolejnej linii należy każdorazowo brać pod uwagę status TP53.

Źródła: [Warzocha 2013, Robak 2008]

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego. Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio: powyżej 10 lat w przypadku wczesnego okresu choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), 3–10 lat w okresie pośrednim (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i poniżej 3 lat w okresie zaawansowanym (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C). Jedyną szansą na uzyskanie wyleczenia, dostępną niestety u nie więcej niż 10% chorych, jest przeprowadzenie allo-HSCT.

Źródło: [Warzocha 2013]

Jako skutki następstw przewlekłej białaczki limfocytowej ekspert kliniczny wskazał przedwczesny zgon, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa), przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe).

Źródło: ██████████

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Dazatynib hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC równocześnie hamuje też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) oraz receptora PDGFβ. Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6–0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL.

Źródło: ChPL Sprycel

„Istotność wnioskowanej technologii medycznej jest trudna do oceny ponieważ dane na temat stosowania Dazatynibu w PBL [przewlekła białaczka limfocytowa – przyp. analityka] pochodzą z niewielu dostępnych wyników badań przedklinicznych i klinicznych. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.”

Źródło: ██████████

## 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Zgodnie z publikacją „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok” lekami stosowanymi w przewlekłej białaczce limfocytowej są: **fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, chlorambucyl, bendamustyna, alemtuzumab**<sup>1</sup>. Szczegóły opisano w rozdziałach dotyczących problemu zdrowotnego, odnalezionych rekomendacjach oraz aktualnym stanie finansowania.

Źródło: [Warzocha 2013]

Należy mieć na uwadze, że zlecenie dotyczy substancji czynnej podawanej w ramach programu chemioterapii niestandardowej, dotyczy zatem z definicji przypadków, gdy brak jest możliwości zastawienia standardowego leczenia. Ze zlecenia, które dotyczy samego tylko ICD 10 C91.1 trudno wnioskować o medycznych przyczynach dla których zdecydowano się o podaniu pacjentowi (1 pacjent leczony w 2013 r.) właśnie dazatynibu.

## 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano 1 555 przypadków białaczki limfatycznej. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 4. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C91 białaczka limfatyczna (nie wyszczególniono kodu C91.1).

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

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/km>

Zgodnie z danymi z literatury standaryzowany współczynnik zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Przy założeniu, że ludność Polski to 38,5 mln, oszacowana liczba nowych zachorowań zgłaszanych w ciągu roku powinna wynosić ok. 1600.

Źródło: [Warzocha 2013]

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w Polsce wynosiła 10 272 w 2011 r.; 11 604 w 2012 r.; 12 276 w 2013 r.

Źródło: korespondencja NFZ

## 2.3. Interwencje oceniane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych przedmiotowej technologii.

<sup>1</sup> Produkt leczniczy MabCampath (alemtuzumab) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa został dobrowolnie wycofany przez podmiot odpowiedzialny z rynku europejskiego 15 sierpnia 2012 r. W UE zarejestrowany jest produkt leczniczy Lemtrada (alemtuzumab) we wskazaniu stwardnienie rozsiane.

Źródło: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=alemtuzumab&category=human&isNewQuery=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=alemtuzumab&category=human&isNewQuery=true), data dostępu 23.01.2014 r.

Tabela 5. Interwencje oceniane

	Sprycel
Substancja czynna	dazatynib
Kod ATC	L01XE06
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej
Dawka DDD wg WHO	brak
Postać farmaceutyczna	Tabletka powlekana
Droga podania	doustna
Dawkowanie na podstawie ChPL	<b>CML w fazie przewlekłej (dawka początkowa)</b> 100 mg raz na dobę, podawane doustnie. Faza akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (faza zaawansowana) CML, lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) dawka początkowa) 140 mg raz na dobę, podawane doustnie. <b>Czas trwania leczenia</b> do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leczenia przez pacjenta.
Status leku sierocego	TAK lek z kategorii leków stosowanych w chorobach sierocych ( $\leq 5/10\ 000$ pacjentów w UE) w leczeniu CML i ALL (data nadania statusu leku sierocego: 23.12.2005 r.)
Procedura rejestracyjna	Centralna
Data pierwszego dopuszczenia do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 listopada 2006. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2011. Brak rejestracji w procedurze centralnej dla wnioskowanego wskazania.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Inne informacje	Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu białaczki.

Źródło: ChPL Sprycel, [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/) (dostęp 11.02.2014 r.)

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

SPRYCEL wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z:

- Nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. *chronic myelogenous leukemia* - CML) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przewlekłej,
- przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie metasulfonianem imatynibu,
- ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia* - ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

**Zatem wskazanie podlegające ocenie nie jest wskazaniem zarejestrowanym.**

Źródło: ChPL Sprycel

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

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: **dazatynib w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa.**

Źródło: korespondencja MZ

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

Przedmiotowy produkt leczniczy może być stosowany w zarejestrowanych wskazaniach. Zostały one wymienione w pkt. 2.3.1.2 niniejszego opracowania.

Źródło: ChPL Sprycel

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

Produkt leczniczy zawierający substancję czynną dazatynib tj. Sprycel był przedmiotem prac AOTM, ale w innym niż obecnie wskazaniu.

Wydane stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.






### 2.3.2. Komparatory

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 5 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 5 marca 2014 r. otrzymano jedną opinię.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniami: przewlekła białaczka limfocytowa w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	„Zgodnie ze standardami leczenia PBL – w I linii: – chorzy < 60 r życia: immunochemioterapia (rituximab w połączeniu z fludarabiną/kladrybiną i cyklofosfamidem) – chorzy w zaawansowanym wieku z chorobami towarzyszącymi: terapia chlorambucylem”	„Oceniana technologia medyczna nie jest rutynowym leczeniem chorych z PBL (jedynie w zakresie badań klinicznych)”	„Brak możliwości porównania. Dazatynib jest lekiem poddawany ocenie w badaniach klinicznych chorych z PBL opornych na stosowane dotychczas leczenie. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.”	„Brak możliwości porównania. Dazatynib jest lekiem poddawany ocenie w badaniach klinicznych chorych z PBL opornych na stosowane dotychczas leczenie. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.”	„Brak możliwości porównania. Dazatynib jest lekiem poddawany ocenie w badaniach klinicznych chorych z PBL opornych na stosowane dotychczas leczenie. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.”

Źródło: 

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

Stanowiska i rekomendacje dotyczące przewlekłej białaczki limfocytowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Produkt leczniczy	Wskazanie medyczne	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 6/2011 z dnia 31 stycznia 2011r.	Fludara Oral (fludarabini phosphas)	leczenie początkowe chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego oraz pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego lek alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu	RK uważa za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Fludara Oral (fludarabini phosphas), wydawanego bezpłatnie, we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie początkowe chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu Bkomórkowego (z wyłączeniem monoterapii)</li> <li>oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego lek alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu.</li> </ul>	-
Stanowisko RK nr 13/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.  Rekomendacja nr 8/2011 Prezesa AOTM z dnia 28 lutego 2011 r.	MabCampath (alemtuzumab)	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej	RK uważa za <b>zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego</b> (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabCampath (alemtuzumab)”, <b>poprzez utworzenie programu zdrowotnego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej opornej na leczenie.</b>	Prezes Agencji <b>rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej</b> „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabCampath (alemtuzumab)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, <b>polegającą na usunięciu przedmiotowego świadczenia z listy świadczeń wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu terapeutycznego programu zdrowotnego</b> realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Prezes Agencji uważa za zasadne, aby do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego lek był finansowany na dotychczasowych zasadach.
Stanowisko RK nr 30/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r.  Rekomendacja nr 22/2011 Prezesa AOTM z dnia 11 kwietnia 2011 r.	Levact (bendamustyna)	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej	RK uważa za <b>zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego</b> „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, <b>poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</b>	Prezes Agencji <b>rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej</b> „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, <b>poprzez umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w omawianym wskazaniu.</b>
Stanowisko RK nr 110/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. Rekomendacja nr 90/2011 Prezesa AOTM z dnia 19	rytuksymab	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby	Odnosząc się do zlecenia oceny świadczenia gwarantowanego „Podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby” RK uważa za <b>zasadne</b>	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> świadczenia opieki zdrowotnej zawartego w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”.

Dokumenty Nr i data wydania	Produkt leczniczy	Wskazanie medyczne	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
grudnia 2011 r.			<b>utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.</b>	Nie jest również rekomendowana zmiana poziomu lub sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.
Stanowisko RK nr 5/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r.  Rekomendacja nr 5/2012 Prezesa AOTM z dnia 23 stycznia 2012 r.	Arzerra (ofatumumab)	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem	RK uważa za <b>zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego</b> „Podanie ofatumumabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem” z <b>wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</b>	Prezes Agencji rekomenduje <b>usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej podanie ofatumumabu</b> we wskazaniu „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem” z <b>wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</b>
Stanowisko RP nr 227/2013 z dnia 28 października 2013r.  Rekomendacja nr 151/2013 z dnia 28 października 2013 r. Prezesa AOTM	Glivec (imatynib)	Rozpoznanie zgodnie z kodami ICD-10: C88.7; <b>C91.1</b> ; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.1; D47.7; D72.1; D72.8; D76	Rada uważa za <b>zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych: imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kody ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.7; D72.8; D76.</b>  Jednocześnie Rada uważa za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych: imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kody ICD-10: D 47.1; D 72.1.	Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> , realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego <b>podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.7; D72.8; D76.</b>  Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: D 47.1; D 72.1.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.  Rekomendacja nr 36/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	lenalidomid	Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD 10: C91.1	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 <b>C91.1</b> realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2014 z dnia 28	gemcytabina	Rozpoznanie zgodnie z kodami ICD-10: C32.9; C64; C65; C69; C69.9; C54.1; <b>C91.1</b>	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie


Dokumenty Nr i data wydania	Produkt lecniczy	Wskazanie medyczne	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
stycznia 2014 r.  Rekomendacja nr 31/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych			kodu ICD-10 C32.9, C69, C69.9, <b>C91.1</b> realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.	gemcytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C32.9 - Krtań, nie określona, C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa oraz C69.9 - Oko, nie określone.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.  Rekomendacja nr 35/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	doksorubicyna liposomalna niepegylowana	rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10 C91.1	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.  Rekomendacja nr 29/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	romiplostym	rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10 C91.1	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 wklajającej przewlekłą białaczkę.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie romiplostymu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.1.

Źródło: [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)

### 3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 5 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 5 marca 2014 r. uzyskano opinię od jednego eksperta.

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania dazatynibu we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	Ekspert nie podał argumentów	„Brak danych klinicznych potwierdzających skuteczność terapii dazatynibem w przewlekłej białaczce limfocytowej (PBL).”	„Dazatyn b nie jest lekiem stosowanym rutynowo w leczeniu PBL. Dostępne w piśmiennictwie wyn ki badań przedklinicznych wykazują, że lek ten może uwrażliwiać komórki PBL na działanie standardowo stosowanej w terapii PBL fludarabiny, poprzez hamowanie kinazy SRC. Jednak wielośrodkowe badanie II fazy oceniające działanie dazatynibu w połączeniu z fludarabiną u pacjentów z PBL opornych na dotychczasowe leczenie wykazały niewielką skuteczność tej terapii (16% osiągnęło częściowe odpowiedzi, u większości jedynie zmniejszając limfodenopatię, bez wpływu na całkowite przeżycie). Konieczne są dalsze badania kliniczne, które potwierdzą skuteczność takiego leczenia.”

Źródło: 

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych oraz przeglądów systematycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w przewlekłej białaczce limfocytowej w dniu 6 lutego 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznej.

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- Medline via PubMed,
- EMBASE via OVID,
- Cochrane Collaboration,
- organizacji i towarzystw naukowych działających w ochronie zdrowia, związanych z onkologią i hematologią.

Poszukiwano wytycznych, rekomendacji oraz przeglądów systematycznych, badań pierwotnych i kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (*chronic lymphocytic leukemia*).

**Interwencja:** dazatynib (*dasatinib*), Sprycel.

**Komparator:** nie ograniczono,

**Punkty końcowe:** nie ograniczono,

**Dodatkowe ograniczenia:**

Zastosowano filtry dotyczące typu publikacji dostępne w ramach przeglądarek baz danych.

W opracowaniu wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu dowodów naukowych, do których uzyskano dostęp.

Przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim.

Ze względu na fakt, iż przewlekła białaczka limfocytowa stanowiła przedmiot prac Agencji w styczniu 2012 i w styczniu 2014 w niniejszym raporcie zostaną przytoczone najnowsze rekomendacje odnalezione w trakcie prac nad raportem nr: „AOTM-OT-431-47/2013. Doksorubicyna liposomalna niepegylowana, lenalidomid we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1)”.

Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, było przeprowadzenie selekcji publikacji przez wyłącznie jedną osobę. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

Szczegóły dotyczące przeprowadzonego wyszukiwania znajdują się w rozdziale 9.1 *Strategie wyszukiwania publikacji*.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 10.Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Dazatynib
Polska	PTOK 2013 [Warzocha 2013]	<p>U większości chorych celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji (CR, <i>complete aremission</i>), wydłużenie czasu jej trwania (PFS, <i>progression-free survival</i>) i całkowitego czasu przeżycia (OS, <i>overall survival</i>). U młodszych chorych z CLL wysokiego ryzyka cytogenetycznego (del17p), zwłaszcza po wykazaniu oporności na fludarabinę, istnieją wskazania do przeprowadzenia <b>allo-HSCT, jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia</b>. Jednocześnie u chorych w starszym wieku i/lub w gorszym stanie ogólnym, i/lub z chorobami towarzyszącymi celem leczenia może być tylko poprawa jakości życia poprzez łagodnie prowadzone leczenie cytoredukcyjne i/lub tylko objawowe. Dlatego w każdym przypadku nowo rozpoznanej CLL należy przed rozpoczęciem leczenia nie tylko precyzyjnie określić stan zaawansowania klinicznego i czynniki rokownicze, ale także cele terapeutyczne, które chce się osiągnąć u danego pacjenta, aby postępowanie to było w sposób optymalny zindywidualizowane.</p> <p>W przypadku niespełnienia przez chorego na CLL kryteriów rozpoczęcia leczenia, opracowanych przez International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, chory może pozostać jedynie w <b>obserwacji</b>.</p> <p><b>I linia leczenia: FCR (fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab)</b> a w przypadku gdy nie można zastosować FCR w pełnych dawkach zaleca się podawanie <b>chlorambucylu, zredukowanych dawek fludarabiny i cyklofosfamidu w schemacie FCR lub FC, bendamustynę lub fludarabinę w monoterapii albo ograniczenie leczenia do terapii objawowej</b>.</p> <p><b>W przypadku stabilizacji choroby lub progresji po schemacie FCR i pacjentów z del 17p</b> są kandydatami do leczenia <b>alemtuzumabem</b> z wysokimi dawkami glikokortykosterydów (metylprednizon lub deksametazon) podawanych w pulsach.</p> <p>W przypadku osób młodszych (&lt; 55. rż.), w dobrym stanie ogólnym i bez istotnych chorób towarzyszących, należy rozważyć zastosowanie <b>konsolidującego leczenia za pomocą allo-HSCT</b>.</p> <p>Przy braku możliwości przeprowadzenia allo-HSCT w przypadku nawrotu choroby po czasie dłuższym niż 12 miesięcy można zastosować alemtuzumab. Jeśli wystąpi oporność lub wcześniejszy nawrót bądź progresja CLL, kolejne możliwości leczenia stają się bardzo ograniczone. Należą do nich glikokortykosteroidy stosowane w dużych dawkach pulsacyjnych i terapie eksperymentalne prowadzone w ramach kontrolowanych badań klinicznych.</p> <p>Jako leki, które są w chwili obecnej badane wytyczne wymieniają: ofatumumab i ibrutynib.</p>	Rekomendacja nie wymienia dazatynibu
Europa	ESMO 2011 i 2013	<p><b>Leczenie wczesnej, stabilnej choroby (Binet etap A i B bez aktywnej choroby; Rai 0, I i II bez aktywnej choroby)</b> Standardowe postępowanie w przypadku tych chorych to obserwacja. Badania krwi oraz lecarskie powinny odbywać się co 3-12 miesięcy.</p> <p><b>Leczenie pacjentów w aktywnym stadium choroby tj. Binet A i B przy aktywnej chorobie, C; Rai 0-II przy objawach, III-IV)</b> <b>FCR</b> u pacjentów z CLL w dobrym stanie fizycznym [I, A]. Kombinacje oparte na innych analogach purynowych takich jak kladrybina lub pentostatyna mogą mieć podobną aktywność, ale nie uzyskano pewności, że mogą one zastąpić fludarabinę w FCR [II, B].</p> <p><b>U pacjentów z chorobami współistniejącymi</b> standardową terapią jest stosowanie chlorambucylu [II B]. Alternatywą są terapia oparte na zredukowanych dawkach analogów purynowych [FC, PCR (pentostatyna, cyklofosamid i rytuksymab)] [III,</p>	Rekomendacja nie wymienia dazatynibu

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Dazatynib
		<p>B] lub bendamustyna [II, B].                      Pacjenci z del (17P) lub mutacja p53 często nie reagują na konwencjonalną chemioterapię fludarabiną i FC. W przypadku młodych pacjentów w dobrym stanie fizycznym można zastosować alemtuzumab.</p> <p><b>Leczenia nawrotów i w przypadku oporności</b>                      Leczenie pierwszego rzutu może być powtórzone, jeżeli nastąpi nawrót lub progresja co najmniej 12-24 miesięcy po monoterapii lub w 24-36 miesięcy po immunochemioterapii [III, B].                      Jeśli wystąpi nawrót choroby w ciągu 12-24 miesięcy od monoterapii lub 24-36 miesięcy po immunochemioterapii lub jeśli choroba nie reaguje na terapię pierwszej linii, schemat leczenia musi być zmieniony [III, B] na jeden z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- terapia ratunkowa np. alemtuzumab, następnie allogeniczny przeszczep komórek macierzystych u pacjentów sprawnych fizycznie.</li> <li>- FCR u pacjentów z CLL nawracającą lub oporną na leczenie pierwszej linii z lekiem alkilującym.</li> <li>- bendamustyna lub schemat zawierający alemtuzumab u sprawnych fizycznie pacjentów bez del (17p)].</li> <li>- w kolejnych nawrotach ofatumumab lub rytuksymab z dużymi dawkami sterydów.</li> <li>- alemtuzumab w przypadku pacjentów z del (17p).</li> </ul> <p>W celu uzyskania lepszej skuteczności alemtuzumab może być łączony z fludarabiną lub steroidami.                      Jedyną terapią umożliwiającą wyleczenie jest allogeniczna transplantacja komórek macierzystych i jest to opcja szczególnie wskazana u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem [del (17p), mutacja p53] i / lub chorobą oporną]. Stosowanie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych układu krwiotwórczego nie daje lepszych wyników niż chemioimmunoterapia [III, B].                      W 2013 roku ESMO w wytycznych znalazły się informacje zasad leczenia powikłań autoimmunizacyjnych towarzyszących PBL. W rekomendacji tej podano informację odnoszącą się do zastosowania <b>lenalidomidu</b> w populacji chorych z dużym ryzykiem choroby z powodu del17p, mutTP53 lub opornych na leczenie analogami purynowymi, u których zastosowanie leku nie zapewnia osiągnięcia trwałych remisji.</p>	
<p><b>Stany Zjednoczone</b></p>	<p><b>NCCN 2014</b></p>	<p>Sugerowane schematy leczenia (w kolejności preferowanej chyba że zaznaczono inaczej)</p> <p><b>Pacjenci bez del(17p), del (11q)<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ pacjenci w złym stanie zdrowia oraz znaczącymi chorobami towarzyszącymi (nietolerujący analogów purynowych):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obinutuzumab+chlorambucyl;</li> <li>▪ rytuksymab+chlorambucyl;</li> <li>▪ monoterapia rytuksymabem;</li> </ul> </li> </ul>	<p>Rekomendacja nie wymienia dazatynibu</p>

<sup>2</sup> del(17p) oraz del(11q) są czynnikami prognostycznymi CLL, zostały uwzględnione w klasyfikacji CLL wg *Montillo i wsp.*



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Dazatynib
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pulsacyjne kortykosteroidy;</li> <li>▪ chlorambucyl;</li> </ul> <p><u>Leczenie I rzut</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ pacjenci ≥ 70 lat lub młodsi z chorobami towarzyszącymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obinutuzumab+chlorambucyl;</li> <li>▪ rytuksymab+chlorambucyl;</li> <li>▪ bendamustyna±rytuksymab;</li> <li>▪ cyklofosfamid, prednizolon±rytuksymab;</li> <li>▪ rytuksymab;</li> <li>▪ fludarabina±rytuksymab;</li> <li>▪ kładrybina;</li> <li>▪ chlorambucyl;</li> </ul> </li> <li>➤ pacjenci &lt; 70 lat lub starsi bez znaczących chorób towarzyszących: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemioimmunoterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)</li> <li>○ FR (fludarabina, rytuksymab)</li> <li>○ PCR (pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab);</li> <li>○ bendamustyna±rytuksymab;</li> <li>○ obinutuzumab+chlorambucyl;</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><u>Leczenie w przypadku nawrotu lub oporności na terapię:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ nawrót choroby po długiej odpowiedzi: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie jak w I rzucie</li> </ul> </li> <li>➤ nawrót choroby po krótkiej odpowiedzi na leczenie I linii pacjenci ≥ 70 lat: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemioimmunoterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niskie dawki FCR</li> <li>○ niskie dawki PCR</li> <li>○ bendamustyna±rytuksymab</li> <li>○ HDMP (wysokie dawki metyloprednizolon)+rytuksymab</li> </ul> </li> <li>▪ chlorambucyl±prednizolon (jeśli podawany w I rzucie);</li> <li>▪ ofatumumab;</li> <li>▪ lenalidomid±rytuksymab;</li> <li>▪ alemtuzumab±rytuksymab;</li> <li>▪ gęsta dawka rytuksymabu (kategoria 2B)</li> </ul> </li> <li>➤ nawrót choroby po krótkiej odpowiedzi od I linii terapii, pacjenci &lt; 70 lat lub starsi bez znaczących chorób towarzyszących:</li> </ul>	

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Dazatynib
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ibrutynib;</li> <li>▪ Chemioimmunoterapia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab);</li> <li>○ PCR (pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab);</li> <li>○ bendamustyna+rytuksymab;</li> <li>○ fludarabina+alemtuzumab</li> <li>○ RCHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, <b>doksorubicyna</b>, winkrystyna, prednizon);</li> <li>○ OFAR (oksalipiatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab)</li> </ul> </li> <li>▪ ofatumumab;</li> <li>▪ lenalidomid±rytuksymab;</li> <li>▪ alemtuzumab±rytuksymab;</li> <li>▪ HDMP (wysokie dawki metyloprednizon)+rytuksymab.</li> </ul> <p><b><u>Pacjenci z del (17p)</u></b></p> <p><u>Leczenie I rzut (w kolejności alfabetycznej)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alemtuzumab±rytuksymab;</li> <li>▪ FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab);</li> <li>▪ FR (fludarabina, rytuksymab);</li> <li>▪ HDMP (wysokie dawki metyloprednizon)+rytuksymab;</li> <li>▪ Obinutuzumab+chlorambucyl.</li> </ul> <p><u>Leczenie II rzut (w kolejności alfabetycznej)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alemtuzumab±rytuksymab;</li> <li>▪ RCHOP (rytuksymab+cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon);</li> <li>▪ CFAR (cyklofosfamid, fludarabina, alemtuzumab, rytuksymab);</li> <li>▪ HDMP (wysokie dawki metyloprednizon)+rytuksymab;</li> <li>▪ ibrutynib;</li> <li>▪ lenalidomid±rytuksymab;</li> <li>▪ ofatumumab (leczenie nie jest skuteczne u pacjentów z węzłami chłonnymi &gt;5cm);</li> <li>▪ OFAR (oksalipiatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab).</li> </ul> <p><b><u>Pacjenci z del (11q)</u></b></p> <p><u>Leczenie I rzut</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ pacjenci ≥ 70 lat lub młodszy pacjenci z chorobami współistniejącymi:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obinutuzumab+chlorambucyl;</li> <li>▪ rytuksymab+chlorambucyl;</li> <li>▪ bendamustyna± rytuksymab;</li> <li>▪ cyklofosfamid, prednizon± rytuksymab;</li> </ul> </li> </ul>	

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Dazatynib
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zmniejszone dawki FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab);</li> <li>▪ rytuksymab;</li> <li>▪ Chlorambucyl.</li> <li>➤ pacjenci &lt; 70 lat lub starsi bez znaczących chorób towarzyszących: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemioimmunoterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab);</li> <li>○ Bendamustyna ± rytuksymab;</li> <li>○ PCR (pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab);</li> <li>○ obinutuzumab+chlorambucyl.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li><u>Leczenie w przypadku nawrotu lub oporności na terapię:</u></li> <li>➤ nawrót choroby po długiej odpowiedzi: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie jak w I rzucie</li> </ul> </li> <li>➤ nawrót choroby po krótkiej odpowiedzi po I linii terapii, pacjenci ≥ 70 lat: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ibrutynib;</li> <li>▪ Chemioimmunoterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niskie dawki FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)</li> <li>○ niskie dawki PCR (pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab)</li> <li>○ bendamustyna±rytuksymab</li> <li>○ HDMP (wysokie dawki metyloprednizolon)+rytuksymab</li> <li>○ rytuksymab+chlorambucyl;</li> </ul> </li> <li>▪ ofatumumab</li> <li>▪ lenalidomid±rytuksymab;</li> <li>▪ alemtuzumab±rytuksymab;</li> <li>▪ „gęsta dawka” rytuksymabu (kategoria 2B)</li> </ul> </li> <li>➤ nawrót choroby po krótkiej odpowiedzi po I linii terapii, pacjenci &lt; 70 lat lub starsi bez znaczących chorób towarzyszących: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ibrutynib;</li> <li>▪ Chemioimmunoterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)</li> <li>○ PCR (pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab)</li> <li>○ bendamustyna±rytuksymab;</li> <li>○ fludarabina+alemtuzumab</li> <li>○ RCHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, <b>doksorubicyna</b>, winkrystyna, prednizolon)</li> <li>○ OFAR (oksalipiatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab)</li> </ul> </li> <li>▪ ofatumumab</li> </ul> </li> </ul>	

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Dazatynib
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ lenalidomid± rytuksymab</li> <li>▪ alemtuzumab± rytuksymab</li> <li>▪ HDMP + rytuksymab.</li> </ul>	
Stany Zjednoczone	NCI 2013	<p>Najważniejsze wytyczne dotyczące leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obserwacja w przypadku choroby bezobjawowej lub mającej niewielkie objawy.</li> <li>2. Standardowe opcje wymieniane w kolejności od najmniej toksycznych: rytuksymab, ofatumumab, doustne środki alkilujące z lub bez kortykosterydami, fludarabina, bendamustyna, lenalidomid (NCI zwraca uwagę na konieczność obserwacji związanej z możliwością wystąpienia zespołu rozpadu guza), chemioterapia skojarzona np. FCR, FC, CHOP, radioterapia alemtuzumab, przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych, zmodyfikowanie autologicznych komórek T.</li> <li>3. W przypadku nawrotów lub oporności na wcześniejsze leczenie: <b>lenalidomid</b> został wymieniony jako opcja, która zwiększyła odsetek odpowiedzi u pacjentów na więcej niż 40%.</li> </ol>	Rekomendacja nie wymienia dazatynibu
Wielka Brytania	British Society for Haematology 2012 [BSH 2012]	<p>Najważniejsze wytyczne dotyczące leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– schemat FCR jest rekomendowany jako terapia inicjująca u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, wcześniej nieleczonych lub z nawrotem choroby, którzy wymagają leczenia. Opcją dla pacjentów u których nie można zastosować FCR jest chlorambucyl i bendamustyna.</li> <li>– pacjenci u których nastąpił nawrót w co najmniej 2 lata po otrzymaniu FC, FCR lub podobnych schematów, u których nie stwierdzono nieprawidłowości TP53, u których stan zdrowia pozwala na zastosowanie leczenia opartego na fludarabinie oraz powinni otrzymywać FCR.</li> <li>– alemtuzumab (z lub bez wysokich dawek pulsów sterydów) należy rozważyć u pacjentów wcześniej nieleczonych lub pacjentów z nawrotem w przypadku nieprawidłowości TP53 i u osób z opornych na leczenie fludarabiną</li> <li>– ofatumumab jest leczeniem z wyboru u chorych z CLL wysokiego ryzyka, po niepowodzeniu leczenia alemtuzumabem. Inne opcje obejmują wysokie lub konwencjonalne dawki glikokortykosteroidów, <b>lenalidomid</b> lub radioterapię</li> <li>– u pacjentów z czynnikami ryzyka takimi jak nieprawidłowości TP53 i tych, którzy mają nawrót po wcześniejszej intensywnej terapii należy rozważyć zastosowanie przeszczepów allogenicznych.</li> <li>– w związku z rosnącą liczbą nowych leków wykazujących znaczną aktywność w II fazie badań, oraz szeroką ofertą badań, dostępnych obecnie w Wielkiej Brytanii, pacjentom powinien być oferowany udział w badaniach klinicznych, o ile to możliwe.</li> </ul>	Rekomendacja nie wymienia dazatynibu

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

W dniu 20 lutego 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem nazwy angielskiej substancji czynnej i nazwy handlowej ocenianej produktów leczniczych, tj.: *dasatinib*, *sprycel*. Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących finansowania przedmiotowej technologii lekowej w przewlekłej białaczce limfocytowej.

#### 4.3. Podsumowanie rekomendacji

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014 (rekomendacja ESMO 2011 została przytoczona ze względu na fakt, iż wytyczne z 2013 stanowią jej uzupełnienie). W odnalezionych rekomendacjach nie wskazuje się na dazatynib, jako na technologię lekową mającą zastosowanie w leczeniu przewlekłej białaczce limfocytowej.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania dazatynibu w przewlekłej białaczce limfocytowej.

**Tabela 11. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji**

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTOK 2013				Brak informacji o leku
	Europa	ESMO 2011 i 2013				
		Stany Zjednoczone	NCCN 2014			
			NCI 2013			
	Wielka Brytania	BSH 2012				
Rekomendacje refundacyjne	Nie odnaleziono					

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r., dazatynib jest finansowany w ramach środków publicznych jednak **refundacja dotyczy innych wskazań niż przewlekła białaczka limfocytowa**. W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje.

Tabela 12. Finansowanie produktów leczniczych zawierających dazatynib w ramach obowiązującego Obwieszczenia MZ [PLN]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań rejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
<b>B. Leki dostępne w ramach programu lekowego</b>							
<b>Dazatynibum</b>	Sprycel, tabl. powł., 20 mg	1059.0, Dazatynib	5603,88	5884,07	5884,07	Program lekowy „LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ (ICD-10 C 92.1)”	bezpłatnie
	Sprycel, tabl. powł., 50 mg		14009,72	14710,21	14710,21		bezpłatnie
	Sprycel, tabl. powł., 100 mg		14009,72	14710,21	14710,21		bezpłatnie
	Sprycel, tabl. powł., 80 mg		11207,76	11768,15	11768,15		bezpłatnie
	Sprycel, tabl. , 140 mg		19613,61	20594,29	20594,29		bezpłatnie

Źródło: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=33240> (data dostępu 5.03.2014 r.)

Zgodnie z informacją przekazaną przez NFZ mailem z dnia 4.03.2014 r., dazatynib w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w latach 2011 - 2013 wpłynął 1 wniosek dotyczący finansowania dazatynibu i wydano 1 zgodę dla 1 pacjenta na realizację tego świadczenia w ramach chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu.

**Tabela 13. Liczba wniosków i zgód na terapię dazatynibem u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C91.1 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ**

Substancja czynna	Rozpoznanie wg ICD-10	2011			2012			2013		
		Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku – zgoda [PLN]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku – zgoda [PLN]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku – zgoda [PLN]
dazatynib	C91.1	-	-	-	-	-	-	1	1	62 371,29

Dane przekazane przez NFZ mailem z dnia 4.03.2014 r., wskazują, że w roku 2013 wydano jedną zgodę na leczenie dazatynibem (kwota refundacji 62 371,29 PLN) pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową. W latach 2011-2012 roku nie wpłynął żaden wniosek dotyczący finansowania przedmiotowej technologii medycznej.

W leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej NFZ w ramach chemioterapii niestandardowej finansuje również inne substancje czynne. W poniższej tabeli znajduje się zestawienie sfinansowanych zgód w latach 2011 – 2013.

**Tabela 14. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa [PLN] – chemioterapia niestandardowa**

Substancja czynna	Liczba wniosków	Liczba PESELI	Liczba zgód	Liczba PESELI	Wartość leku - zgoda
<b>Rok 2011</b>					
ALEMTUZUMAB - MG	29	27	28	26	1 312 474,01
BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	192	139	171	123	2 377 488,07
GEMCITABINUM - MG	2	2	1	1	2 896,00
IFOSFAMIDUM - MG	1	1	0	0	0,00
OFATUMUMAB - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	6	4	6	3	350 995,87
PREDNISONUM - MG	1	1	0	0	0,00
RITUXIMABUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	3	3	3	3	22 249,50
ROMIPLOSTIMUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	2	1	2	1	51 043,50
VINORELBINUM - MG	1	1	0	0	0,00
<b>Rok 2012</b>					
ALEMTUZUMAB - MG	43	31	38	29	1 880 917,86

BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	292	202	262	182	3 506 377,39
BORTEZOMIB - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	1	1	0	0	0,00
DOXORUBICINUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	1	1	1	1	6 996,00
GEMCITABINUM - MG	1	1	1	1	767,25
OFATUMUMAB - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	14	6	8	3	397 611,30
RITUXIMABUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	16	10	16	10	22 249,50
ROMIPLOSTIMUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	6	1	6	1	128 952,00
THALIDOMIDE - MG	2	2	1	1	9 000,00
<b>Rok 2013</b>					
ALEMTUZUMAB - MG	6	6	6	6	252 830,00
BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	219	162	191	145	2 632 727,24
DAZATYNIB - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	1	1	1	1	62 371,29
DOXORUBICINUM LIPOSOMANUM NONPEGYLATUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	0	0	1	1	10 935,00
DOXORUBICINUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	2	2	1	1	12 982,20
GEMCITABINUM - MG	2	1	2	1	1 020,66
IMATINIBUM - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	2	1	2	1	84 553,80
LENALIDOMIDE - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	7	3	6	3	270 360,84
OFATUMUMAB - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	3	3	0	0	0,00
RITUXIMABUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	17	10	13	8	0,00
ROMIPLOSTIMUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	3	1	3	1	88 654,38

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ największe obciążenie dla płatnika publicznego w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej stanowi finansowanie bendamustyny (obciążenie wynika z dużej liczby pacjentów leczonych tym lekiem), alemtuzumabu, oraz w latach 2011-2012 ofatumumabu. Największe kwoty średnio za finansowanie pojedynczej zgody realizowano w przypadku ofatumumabu (ok. 117 tys. w 2011 r. i ponad 130 tys. w 2012 r.; w 2013 roku nie wydano żadnej zgody), romiplostymu (ok. 51 tys. w 2011 r.; ok. 130 tys. w 2012 r.; ok. 90 tys. w 2013 r.), alemtuzumabu (ok. 50 tys. w 2011 r.; ok. 65 tys. w 2012 r.; ok. 42 tys. w 2013 r.). W 2013 r. dodatkowo wysokie kwoty przeznaczono na realizację zgód na leczenie lenalidomidem ok. 90 tys. i imatynibem ok. 84 tys. PLN średnio za każdą zgodę.



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

W poniższej tabeli zestawiono interwencje refundowane w Polsce w rozpoczynaniu ICD-10 C91.1 zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. i załącznikiem nr 2 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 sierpnia 2013 r., dotyczącym leków stosowanych w chemioterapii, które sprowadzane są w ramach importu docelowego. Należy mieć jednak na uwadze fakt, iż przedmiotowa technologia medyczna realizowana jest w ramach chemioterapii niestandardowej, czyli w formie świadczenia realizowanego, gdy nie można zastosować leków stosowanych standardowo w danej jednostce chorobowej. Potwierdza to stanowisko eksperta cytowane w rozdziale 3. *Opinie ekspertów.*

W ocenianym wskazaniu refundowanych jest 24 substancji czynnych w ramach listy leków.

**Tabela 15. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa [PLN] - Obwieszczenie**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Cześć wykazu
Asparaginasum	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fioł.s.subs.	1001.0, Asparaginasum	1933,2	2029,86	2029,86	-	C
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fioł.s.subs.		1393,2	1462,86	1462,86	-	C
Bendamustinum hydrochloridum w przypadku: a) przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę, b) przewlekłej białaczki limfocytowej - leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fioł. a 25 mg	1115.0, Bendamustyna	1620	1701	1701	-	C
		5 fioł. a 100 mg		6480	6804	6804	-	C
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fio kę	1 fio ka a 10 ml	1003.0, Bleomycinum	97,2	102,06	102,06	-	
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,46	-	C
		1 fioł. po 15 ml		41,9	44	43,37	-	C
		1 fioł. po 45 ml		102,06	107,16	107,16	-	C
		1 fioł. po 60 ml		193,32	202,99	173,47	-	C

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Cześć wykazu
		1 fiol. po 100 ml		270	283,5	283,5	-	C
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml		22,68	23,81	14,46	-	C
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml		46,44	48,76	43,37	-	C
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml		140,4	147,42	130,1	-	C
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml		187,92	197,32	173,47	-	C
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml		270	283,5	283,5	-	C
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml		15,66	16,44	14,46	-	C
		1 fiol. a 15 ml		46,99	49,34	43,37	-	C
		1 fiol. a 45 ml		123,9	130,1	130,1	-	C
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml		149,43	156,9	130,1	-	C
		1 fiol.a 5 ml		17,46	18,33	14,46	-	C
		1 fiol.a 15 ml		43,2	45,36	43,37	-	C
		1 fiol.a 60 ml		199,24	209,2	173,47	-	C
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml		24,84	26,08	14,46	-	C
		1 fiol.a 15 ml		41,91	44,01	43,37	-	C
		1 fiol.a 45 ml		102,29	107,4	107,4	-	C
	Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg		25 tabl.	1099.0, Chlorambucilum	259,2	272,16	272,16
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	-	C
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml		21,6	22,68	22,68	-	C
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml		37,8	39,69	39,69	-	C
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml		8,64	9,07	9,07	-	C
		1 fiol.a 50 ml		34,56	36,29	36,29	-	C

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Cześć wykazu
		1 fiol.a 100 ml		67,5	70,88	70,88	-	C
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		8,64	9,07	9,07	-	C
		1 fiol. a 50 ml		34,56	36,29	36,29	-	C
		1 fiol. a 100 ml		66,96	70,31	70,31	-	C
Cladr binum	BIODRIBIN, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01	518,01	-	C
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	1010.2, Cyclophosphamid um p.o.	72,52	76,15	76,15	-	C
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	1010.1, Cyclophosphamid um inj.	14,58	15,31	15,31	-	C
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.		54,96	57,71	57,71	-	C
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	-	C
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml		84,24	88,45	88,45	-	C
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml		168,48	176,9	176,9	-	C
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml		8,42	8,84	8,84	-	C
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml		8,42	8,84	8,84	-	C
		1 fiol.a 5 ml		42,12	44,23	44,23	-	C
		1 fiol.a 10 ml		84,24	88,45	88,45	-	C
		1 fiol.a 20 ml		168,48	176,9	176,9	-	C
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)		11,03	11,58	11,58	-	C
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)		42,12	44,23	44,23	-	C
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	84,24	88,45	88,45	-	C	
DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6633,9	6633,9	-	C	
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	-	C

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Cześć wykazu			
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.		310,07	325,57	325,52	-	C			
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg		155,03	162,78	162,76	-	C			
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg		155,03	162,78	162,76	-	C			
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg		310,07	325,57	325,52	-	C			
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg		77,5	81,38	81,38	-	C			
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	-	C			
		1 fiol.a 25 ml		36,72	38,56	38,56	-	C			
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)		10,93	11,48	9,07	-	C			
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.		36,72	38,56	38,56	-	C			
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml		8,96	9,41	9,07	-	C			
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	-	C		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07	-	C			
				Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	43,2	45,36	45,36	-	C	
				Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	86,4	90,72	90,72	-	C	
				Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	172,8	181,44	181,44	-	C	
				Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	16,09	16,89	9,07	-	C	
						1 fiol.a 10 ml	30,24	31,75	18,14	-	C
						1 fiol.a 25 ml	38,88	40,82	40,82	-	C
	1 fiol.a 75 ml	103,68	108,86			108,86	-	C			

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Cześć wykazu
		1 fiol.a 100 ml		138,24	145,15	145,15	-	C
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		36,73	38,57	38,57	-	C
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	45,36	-	C
		1 fiol.a 10 ml		64,8	68,04	68,04	-	C
		1 fiol.a 25 ml		97,2	102,06	102,06	-	C
		1 fiol.a 50 ml		189	198,45	198,45	-	C
		1 fiol.a 100 ml		378	396,9	396,9	-	C
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml		35,64	37,42	37,42	-	C
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml		180,36	189,38	189,38	-	C
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml		361,8	379,89	379,89	-	C
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml		723,6	759,78	759,78	-	C
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		31,32	32,89	32,89	-	C
		1 fiol. a 25 ml		96,12	100,93	100,93	-	C
		1 fiol. a 100 ml		367,2	385,56	385,56	-	C
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml		33,67	35,35	35,35	-	C
		1 fiol.a 25 ml		181,15	190,21	190,21	-	C
		1 fiol.a 50 ml		199,15	209,11	209,11	-	C
		1 fiol.a 100 ml		370,83	389,37	389,37	-	C
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml (szklana)	32,4	34,02	34,02	-	C	
		1 fiol.a 25 ml	138,24	145,15	145,15	-	C	
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	8,51	-	C
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml		21,6	22,68	17,01	-	C

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Cześć wykazu
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml		43,2	45,36	34,02	-	C
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml		86,4	90,72	68,04	-	C
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml		16,2	17,01	17,01		
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	426,38	426,38	-	C
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg	15 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o.	1247,81	1310,2	1310,2	-	C
		20 tabl.		1663,74	1746,93	1746,93	-	C
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	1017.1, Fludarabinum inj	291,6	306,18	306,18	-	C
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1022.0, Idarubicinum	287,55	301,93	301,93	-	C
		1 fiol. po 10 ml		575,1	603,86	603,86	-	C
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.a 5 ml		410,4	430,92	301,93	-	C
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.a 10 ml		766,8	805,14	603,86	-	C
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	-	C
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.		217,62	228,5	228,5	-	C
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest. (1 zest.: strzykawka + igła do wstrzykiwań + 2 waciki)	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	440,56	440,56	-	C
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k)		302,1	317,21	317,21	-	C

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Cześć wykazu
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k)		503,49	528,66	528,66	-	C
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	1027.0, Mercaptopurinum	21,22	22,28	22,28	-	C
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378	396,9	396,9	-	C
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	-	C
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.		16,18	16,99	16,99	-	C
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.		32,36	33,98	33,98	-	C
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.		16,19	17	16,99	-	C
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)		64,8	68,04	67,96	-	C
Pegasparagasum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. a 5 ml	1033.0, Pegasparagasum	5238	5499,9	5499,9	-	C
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. a 10 ml	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	-	C
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml		6112,52	6418,15	6418,15	-	C
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 tabl.	1100.0, Tioguaninum	706,32	741,64	741,64	-	C
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	-	C
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)		259,2	272,16	272,16	-	C
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml		26,19	27,5	27,5	-	C
		1 fiol. a 5 ml		125,71	132	132	-	C

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=33240> (data dostępu 5.03.2014 r.)

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ największe obciążenie dla budżetu płatnika w roku 2013 stanowiło finansowanie (dla C91.1): rytuksymabu ok. 16,16 mln PLN, bendamustyny ok. 1,11 mln PLN i fludarabiny (per os) ok. 1,03 mln PLN. W przeliczeniu średnio na 1 pacjenta największe koszty generował rytuksymab ok. 40 tys. PLN, bendamustyna ok. 15 tys. PLN, cytarabina ok. 13,4 tys. PLN. Szczegóły w rozdziale 9.4.

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

Zgodnie z pismem przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego (Bristol-Myers Squibb Sp. z o.o.) z dnia 19.02.2014 r. „we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa” Sprycel nie został zarejestrowany w żadnym z krajów europejskich, w związku z tym niemożliwe jest podanie informacji dotyczących aktualnego stanu finansowania ze środków publicznych leku w w/w wskazaniu w innych krajach.”

Źródło: korespondencja



## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Informacje dotyczące metodologii przyjętej przy zbieraniu danych dotyczących zastosowania przedmiotowych substancji czynnych opisano w rozdziale 4. *Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej*. Najważniejszym ograniczeniem było przeprowadzenie przeglądu przez jedną osobę.

Szczegóły dotyczące przyjętego schematu PICOS zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 16. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji (opracowanie własne)

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

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

##### 6.1.2.1. Opracowania wtórne

Nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących zastosowania dazatynibu w przewlekłej białaczce limfocytowej.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono publikację 1 badania Amrein 2011, oceniającego zastosowanie dazatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w populacji pacjentów z nawrotem bądź oporną na leczenie CLL/SLL. **Należy mieć na uwadze, że są to wyniki jednoramiennego badania II fazy, tj. badania bez grupy kontrolnej. Na jego podstawie trudno więc wnioskować o skuteczności leku względem innych opcji medycznych.**

Odnaleziono ponadto publikację (Kater 2013) dotyczącą zastosowania dazatynibu w skojarzeniu z innym lekiem tj. fludarabiną (dazatynib 100mg/dz w pierwszym cyklu 28 dni, a następnie dazatynib w połączeniu z fludarabiną 40mg/m<sup>2</sup>/dz 1-3 dniu każdego 28 dniowego cyklu) w leczeniu pacjentów z CLL. Zgodnie z kryteriami włączenia badanie to nie zostało włączone do głównej analizy ale biorąc pod uwagę fakt, że zlecenie MZ dotyczyło zastosowania jedynie dazatynibu oraz ze względu na fakt, że odnaleziono tylko jedno badanie o ograniczonej wiarygodności (jednoramienne z niewielką liczbą pacjentów) w niniejszym raporcie powyższe badanie opisano skrótowo podając główne wyniki.

Ponadto odnaleziono 4 publikacje (Stagno 2010, Russwurm 2010, Tecchio 2009, Pitni 2009) dotyczące opisów przypadków, które zgodnie z kryteriami włączenia zostały wykluczone z głównej analizy. Publikacje Russwurm 2010 i Stagno 2010, dotyczy pacjentów z CLL B, natomiast dwie pozostałe pacjentów z CLL występującą z innymi schorzeniami: CML i GIST. Opisano je również skrótowo ze względu na niewielką liczbę dostępnych danych dotyczących zastosowania dazatynibu u pacjentów z CLL.

Tabela 17.Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja (dazatynib)	Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia		Typ badania	
<b>Amrein 2011</b>	<p>Pacjenci z nawrotem bądź oporną na leczenie CLL/SLL</p> <p><u>Wiek</u> 59 lat (40-78)</p> <p><u>Płeć:</u> Kobiety – 5 (33%) Mężczyźni – 10 (67%)</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie</u> Monoterapia fludarabiną 3 (20%) Fludarabina/cytosan 2 (13%) Fludarabina/rytuksymab 4 (27%) Fludarabina/cytosan/rytuksymab 6 (40%)</p> <p><u>Mutacje:</u> del(11q) 5 (33%) del (17p) 3 (20%) del(11q), del(13p), del(17p) 1 (7%) tri (12) lub del(13q) 6 (40%)</p> <p><u>Klasyfikacja Rai stopień:</u> 0 – 0 (0%) I – 5 (33%) II - 3 (20%) III – 5 (33%) IV – 2 (13%) N=15</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq</math> 18 lat,</li> <li>• Przynajmniej 1 niepowodzenie leczenia schematem zawierającym fludarabinę lub 2 niepowodzenia po leczeniu schematami nie zawierającymi fludarabiny,</li> <li>• ECOG 0-2</li> <li>• Kreatynina <math>&lt;</math>3,0 mg/dl, SGOT <math>&lt;</math>3 x GGN (górną granicą normy), ANC <math>&gt;</math>1 000/uł, płytki <math>&gt;</math>50 000/uł, poziom leukocytów, 10%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cięża, karmienie piersią lub brak zgody na antykoncepcję w przypadku kobiet w wieku rozrodczym</li> <li>• Niekontrolowana choroba wieńcowa serca</li> <li>• Wydłużenie odcina QT (<math>&gt;</math>450ms)</li> <li>• klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca,</li> <li>• nadciśnienie tętnicze</li> <li>• zakażenie wirusem HIV.</li> </ul> <p>Inne leczenie mogące zakłócać czynności płytek krwi musiało zostać przerwane na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem terapii dazatynibem.</p>	<p>DAS 140 mg (2 tabl. 20 mg i 2 tabl. 50 mg) podawany przez 24 miesiące pod warunkiem utrzymywania się odpowiedzi i bez objawów znaczącej toksyczności. Znaczącą toksyczność zdefiniowano jako stopień 2 lub wyższy w przypadku toksyczności hematologicznej lub inna toksyczność w stopniu 3 lub wyższej. W przypadku wystąpienia toksyczności modyfikowano dawkę dazatynibu. Jeśli dawka 80 mg na dobę nie była tolerowana, pacjent zostawał wykreślony z badania ze względu na występującą toksyczność.</p> <p>Protokół badania pozwalał na podawanie leków wspomagających takich jak preparaty krwi, czynniki wzrostu. Pacjenci z progresją choroby byli wykluczani z badania.</p>	<p>Jednoramienne, otwarte badanie II fazy.</p> <p>Badanie trwało od stycznia 2007 do czerwca 2008r.</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR): CR*, nPR**, PR*** wg kryteriów NCI-WG (Chenson 1996).</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy: długość trwania odpowiedzi ,czas do niepowodzenia terapii, PFS, OS, toksyczność.</p>

\*zgodnie z publikacją Chenson 1996 którą posługiwali się autorzy badania CR to brak objawów, limfocyty  $\leq 4 \times 10^9/L$ , neutrofile  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , płytki krwi  $> 100 \times 10^9/L$ , Hb  $> 11$ , limfocyty w szpiku  $< 30$

\*\* (ang. *nodular partial remission*) odpowiedź częściowa z obecnymi w szpiku kostnym „guzkami” limfatycznymi

\*\*\* zgodnie z publikacją Chenson 1996 którą posługiwali się autorzy badania PR to 50% zmniejszenie węzłów i/lub wątroby, śledziony plus  $\geq 1$  z: neutrofile  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , płytki krwi  $> 100 \times 10^9/L$ , Hb  $> 11$  lub 50% poprawa

Wyniki dotyczące skuteczności zastosowania dazatynibu w populacji pacjentów z CLL zebrano w poniższej tabeli (badanie Amrein N=15).

Odpowiedź	Krew (lb pacjentów)	Węzły chłonne (lb pacjentów)	CT (lb pacjentów)	NCI-WG (lb pacjentów)
CR	0	2	0	0
PR	4	7	4	3
Stabilizacja choroby	8	5	8	9
Progresja	3	1	0	3
Niemożliwe do oceny	0	0	3	0

Częściową odpowiedź (PR) zgodnie z kryteriami NCI-WG uzyskało 3 spośród 15 pacjentów (20%; 90% CI 6-44%).

Spośród 15 pacjentów, 9 (60%) uzyskało odpowiedź węzłową (2 całkowitą i 7 częściową). Tomografia komputerowa potwierdziła zmniejszenie o 50 % wszystkich węzłowych i pozawęzłowych nacieków u 4 z 9 chorych, u 5 pozostałych CT wykazało zmniejszenie poniżej 50 %. 4 pacjentów z 50% zmniejszeniem bezwzględnej liczby limfocytów we krwi (ALC) miało również co najmniej 50 % węzłowe odpowiedzi, ale u 1 z tych pacjentów wystąpiło ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego w związku z czym odpowiedź nie może być traktowana jako PR wg kryteriów NCI- WG.

Dziesięciu pacjentów zakończyło badanie przed upływem 12 miesięcy, 3 z powodu progresji i 4 ze względu na toksyczność, natomiast 3 wycofało zgodę bez progresji lub znaczącej toksyczności. W 12 miesiącu, 5 pacjentów pozostawało w trakcie badania: u 1 pacjenta rozpoczynała się progresja, a pozostałych 4 kontynuowało leczenie. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 6,7 miesięcy.

Łącznie u 14 pacjentów wystąpiło niepowodzenie leczenia. Spośród 14 pacjentów, 10 z nich miało progresję choroby i a u 4 rozpoczęto nowe leczenie, bez progresji choroby. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 7,5 miesiąca. Mediana OS wszystkich pacjentów wynosiła 27 miesięcy. Spośród 15 pacjentów, 9 zmarło.

#### **Informacje dodatkowe (badanie w skojarzeniu z fludarabiną, opisy przypadków)**

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono także 1 badanie dla skojarzenia dazatynibu z fludarabiną oraz 4 opisy przypadków, które zgodnie z kryteriami włączenia zostały wykluczone z głównej analizy. Ze względu na odnalezienie tylko jednego badania (jednoramienne z niewielką liczbą pacjentów) w poniższym podrozdziale zostaną one skrótowo opisane (Kater 2013, Stagno 2010, Russwurm 2010, Tecchio 2009, Pitni 2009). Publikacja Russwurm 2010 i Stagno 2010 dotyczyły pacjentów z CLL B, natomiast dwie pozostałe pacjentów z CLL występującą z innymi schorzeniami: CML i GIST.

#### **Kater 2013 (skojarzenie dazatynibu z fludarabiną)**

Celem badania była ocena skuteczności leczenia skojarzonego polegającego na podaniu 1 cyklu dazatynibu w monoterapii (100 mg / dz., dni 1-28), a następnie kombinacji dazatynibu fludarabiny (40 mg/m<sup>2</sup> pc, w dniach 1-3, 28-dniowego cyklu) do ogółem 6 cykli leczenia pacjentów z oporną na leczenie fludarabiną przewlekłą białaczką limfocytową. Było to jednoramienne, wieloośrodkowe badanie II fazy (sponsor Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA)).

Głównym punktem końcowym był całkowity odsetek odpowiedzi wg kryteriów IWCLL'08. Do badania włączono 20 pacjentów; 18 pacjentów otrzymało co najmniej jeden cykl leczenia (u 2 pacjentów doszło do transformacji CLL w zespół Richtera jeszcze przed przyjęciem pierwszej dawki).

Wyniki: jedynie 3 (16,7%) spośród 18 pacjentów osiągnęło częściową odpowiedź PR. U większość pacjentów uzyskano zmniejszenie węzłów chłonnych. Obserwowano wystąpienie trombocytopenii, neutropenii, infekcji oraz innych zdarzeń takich jak: zmęczenie niewolność lewokomorową, nudności.

Zdaniem autorów badania kombinacja dazatynibu i fludarabiny ma niewielką skuteczność kliniczną w populacji pacjentów z CLL oporną na leczenie fludarabiną.

#### **Stagno 2010 (opis przypadku niepowodzenia leczenia dazatynibem)**

Przypadek 70 – letniego pacjenta z nawrotową CLL, leczonego ratunkowo dazatynibem w dawce 100 mg na dobę. Wcześniej pacjent otrzymał 5 linii terapii (chlorambucyl, fludarabina, cyklofosfamid+winkrystyna+prednizon, bendamustyna, pentostatyna) uzyskując jedynie częściową kontrolę choroby. Pacjent otrzymał tylko 1 cykl leczenia i zgłosił objawy: ból głowy, nudności i biegunka (stopień 1 i 2). Chory otrzymał terapię chlorambucylem i wspierającą.

### **Russwurm 2010**

Przypadek 68 -letniego mężczyzny z pierwotnym CLL komórek B, u którego wystąpił nawrót choroby po 2 liniach chemioterapii i który osiągnął trwającą, długotrwałą całkowitą remisję po zastosowaniu dazatynibu w monoterapii. U pacjenta jako pierwsze pojawiły się objawy zajęcia CUN przez CLL (ze względu na przekraczanie przez dazatynib bariery krew – mózg zdecydowano się na wybór tego leku w kolejnej linii leczenia).

Wcześniej pacjent leczony był 5 kursami metotreksatu podawanego dożylnie (4 g/m<sup>2</sup>/dobę; 1-2 dzień) i ifosfamidem ( 1,5 g/m<sup>2</sup>/dobę 3-5dzień), co doprowadziło do szybkiej poprawy objawów neurologicznych. Przy nawrocie pacjent otrzymał cytarabinę (3 g/m<sup>2</sup> dożylnie dwa razy dziennie przez 1-2 dzień), mitoksantron (10 mg/m<sup>2</sup> pc w dniach 2-3), a dokanałowo metotreksat (15 mg /dobę w dniu 1.).

Podanie doustne dazatynibu w dawce 70 mg dwa razy dziennie doprowadziło do pełnej regresji zmian widocznych w MRI i chorób neurologicznych.

Zgodnie z danymi z publikacji pacjent przebywał w remisji (12 miesięcy) bez monoklonalnych limfocytów we krwi i szpiku w ciągłym leczeniu.

Autorzy wskazali na konieczność prowadzenia dalszych badań klinicznych u pacjentów z CLL-B z zajęciem CUN.

### **Tecchio 2009**

Przypadek 51 -letniej kobiety z nieleczoną B-CLL. Choroba została sklasyfikowana jako stadium B w klasyfikacji Bineta. Pacjentka chorowała również na CML.

Początkowo leczona była imatynibem (400 mg /d z). Leczenie przerwano po 2 miesiącach ze względu na objawy toksyczności skórnej leku. Czterdzieści dni po wycofaniu imatinibu, zastosowano dazatynib (100 mg /dzień). Po 3 miesiącach leczenia dazatynibem, w stosunku do B-CLL, wykazano spadek odsetka klonów limfocytów z 80% do 8% (8,33 do 0,33 x 10<sup>9</sup> / l), redukcję śledziony (13 cm średnicy) oraz brak powiększonych pozaotrzewnowych węzłów chłonnych.

Autorzy wskazali na konieczność prowadzenia dalszych badań klinicznych u pacjentów z CLL-B z zajęciem OUN.

### **Pitini 2009**

Przypadek pacjentki z CLL, u której rozpoznano także GIST.

Początkowo leczona fludarabiną i rytuksymabem uzyskując całkowitą remisję. Po rozpoznaniu GIST leczona operacyjnie oraz farmakologicznie: imatynibem 400 mg na dobę, a następnie sunitynibem 50 mg/dz. Po progresji CLL w związku ze złym stanem ogólnym pacjentki zdecydowano o podaniu doustnego dazatynibu w dawce 140 mg. Po 3 miesiącach terapii dazatynibem wykazano odpowiedź zarówno w obrazie krwi jak i w węzłach chłonnych. W badaniu szpiku wykazano, że był on wolny od nacieku, MRI wątroby wykazało znaczną redukcję guza.

### 6.1.2.3. Bezpieczeństwo

W niniejszym podrozdziale zostaną przedstawione informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania dazatynibu w populacji pacjentów z CLL na podstawie ChPL i odnalezionego badania pierwotnego.

#### Bezpieczeństwo na podstawie ChPL Sprycel

Działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne), bóle głowy, krwotok, wysięk w jamie opłucnej, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka skórna, bóle kostno-mięśniowe, retencja płynów, zmęczenie, obrzęk powierzchowny, gorączka.

Do częstych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działań niepożądanych należą: zapalenia płuc, zakażenia/zapalenia górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem *Herpes*, zakażenia przewodu pokarmowego, posocznica/sepsa (w tym zakończona zgonem), gorączka z granulocytopenią, pancytopenia, anoreksja, zaburzenia łaknienia, hiperurykemia, depresja, bezsenność, neuropatia, zawroty głowy, zaburzenia smaku, senna, zaburzenia widzenia, suchość oczu, szumy uszne, zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy, obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, nacieki w płucach, zapalenie płuc, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy, żołądka, błony śluzowej, niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenia tkanek miękkich jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, wyprysk, świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się, bóle stawów, bóle mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcz mięśni, osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony, dreszcze, zmniejszanie masy ciała, zwiększenie masy ciała, stłuczenia.

W aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego względem wcześniejszego dokumentu dopisano w pkt. 4.6 zalecenie dla kobiet w wieku rozrodczym dotyczące stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia.

Źródło: ChPL Sprycel

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000709/WC500056997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000709/WC500056997.pdf)

Wyniki z odnalezionego badania pierwotnego Amrein 2011 dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa (liczba pacjentów u których wystąpiło zdarzenie niepożądane)**

Punkty końcowe	0	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4
Anemia	1	9	3	2	0
Neutropenia	2	1	2	4	6
Trombocytopenia	0	1	8	4	2
Nudności/wymioty	3	6	6	0	0
Zgaga	10	4	1	0	0
Biegunka	6	6	2	1	0
Zaburzenia wątroby	14	1	0	0	0
Duszność	6	7	2	0	0
Wysięk w opłucnej	11	2	2	0	0
Zmęczenie	2	7	5	1	0
Infekcje	3	8	2	2	0
Zaburzenia serca (QTc 516 ms)	12	0	2	0	1
Zaburzenia nerek	10	4	0	0	1
Ból głowy	10	5	0	0	0
Wysypka	9	6	0	0	0

Punkty końcowe	0	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4
Obrzęk	12	2	1	0	0

W badaniu Amrein 2011 u wszystkich 15 pacjentów leczonych raportowano wystąpienie toksyczności hematologicznej. Wystąpienie neutropenii i trombocytopenii w stopniu 3 lub 4 raportowano odpowiednio u 10 i 6 pacjentów.

Inne toksyczności niehematologiczne najczęściej występowały w stopniu 0-2. W stopniu 3-4 występowały biegunka, zmęczenie, infekcje, zaburzenia serca i nerek.

Działania niepożądane ustępowały po leczeniu objawowym lub okresowym przerwaniu leczenia. U 11 z 15 pacjentów, podawanie leku zostało przerwane ze względu na toksyczność, z medianą czasu trwania przerwy 1,5 tygodni z zakresem od 0 do 8 tygodni.

#### 6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

##### URPL

Na stronie URPL odnaleziono bezpośredni komunikat firmy Bristol-Myers Squibb do pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP). W komunikacie zaznaczono, iż w związku ze stwierdzeniem w okresie między czerwcem 2006 r. a grudniem 2010 r. przypadków TNP (tętnicze nadciśnienie płucne) związanych z leczeniem produktem Sprycel (51 przypadków) należy m.in.:

- przed leczeniem poddać pacjentów ocenie pod kątem objawów wskazujących na istnienie choroby sercowo-płucnej,
- u pacjentów, u których po rozpoczęciu leczenia dazatynibem wystąpi duszność i zmęczenie, należy wziąć pod uwagę najczęstsze przyczyny – w tym czasie należy przerwać leczenie dazatynibem lub zmniejszyć dawkę leku,
- w przypadku potwierdzenia TNP, należy na stałe zaprzestać leczenia dazatynibem.

W komunikacie zawarto także informację o uaktualnieniu zapisów w ChPL odnośnie bezpieczeństwa stosowania leku. Zaznaczono także, iż komunikat został przygotowany w porozumieniu z EMA oraz CHMP.

Źródło: URPL, [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1888/original/2011-07-29\\_DHPC\\_letter-Sprycel\\_PL\\_Final.pdf?1312359344](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1888/original/2011-07-29_DHPC_letter-Sprycel_PL_Final.pdf?1312359344) (data dostępu 20.02.2014 r.)

##### European Medicines Agency (EMA)

W wyniku badania post-makretingowego IV fazy stwierdzono związek pomiędzy leczeniem dazatynibem, a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych. Z tego powodu przed rozpoczęciem leczenia dazatynibem pacjentów należy poddać ocenie pod kątem objawów wskazujących na istnienie choroby sercowo-płucnej. U każdego chorego z objawami choroby serca należy wykonać badanie echokardiograficzne w momencie rozpoczynania leczenia oraz rozważyć jego wykonanie u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby serca lub płuc.

##### Food and Drug Administration (FDA)

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków również komunikuje o możliwości wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z leczeniem dazatynibem. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie rekomendowana jest ocena objawów wskazujących na istnienie choroby sercowo-płucnej. W przypadku wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego leczenie dazatynibem powinno zostać przerwane.

##### Therapeutic Goods Administration (TGA)

W raporcie Department of Health and Ageing, Australian Government również zwrócono uwagę na związek pomiędzy występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego a leczeniem dazatynibem. W czasie pięciu lat badań prowadzonych po wprowadzeniu dazatynibu do obrotu (od 2006 r.) odnotowano łącznie 60 przypadków nadciśnienia płucnego. W związku z tym zalecane jest, aby przed rozpoczęciem leczenia dazatynibem pacjenci zostali zbadani w kierunku objawów chorób serca, a w przypadku wystąpienia TNP w trakcie terapii, leczenie dazatynibem powinno zostać permanentnie przerwane.

Źródło: Raport AOTM-OT-431-31/2013

## **6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających porównanie dazatynibu z jakąkolwiek inną opcją medyczną (odnaleziono jedynie 1 badanie jednoramienne) odstąpiono od wykonania analizy. Na brak możliwości porównaniu dazatynibu z innymi opcjami wskazywał również ekspert medyczny od którego Agencja otrzymała stanowisko (szczegóły w rozdziale 2.3.2. *Komparatory*).

## **6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia**

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie populacji odstąpiono od wykonania analizy. Dazatynib nie jest rutynowym postępowaniem u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. W Polsce przedmiotową technologię zastosowano tylko u 1 pacjenta i brak jest informacji wskazujących na przyczyny kliniczne dla których zdecydowano się na taki wybór leku.



## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 5 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 5 marca 2014 r. uzyskano opinię od jednego eksperta.

Zgodnie z uzyskaną opinią: „Brak danych klinicznych potwierdzających skuteczność terapii dazatynibem w przewlekłej białaczce limfocytowej (PBL). (...) Dazatynib nie jest lekiem stosowanym rutynowo w leczeniu PBL. Dostępne w piśmiennictwie wyniki badań przedklinicznych wykazują, że lek ten może uwrażliwiać komórki PBL na działanie standardowo stosowanej w terapii PBL fludarabiny, poprzez hamowanie kinazy SRC. Jednak wielośrodkowe badanie II fazy oceniające działanie dazatynibu w połączeniu z fludarabiną u pacjentów z PBL opornych na dotychczasowe leczenie wykazały niewielką skuteczność tej terapii (16% osiągnęło częściowe odpowiedzi, u większości jedynie zmniejszając limfodenopatię, bez wpływu na całkowite przeżycie). Konieczne są dalsze badania kliniczne, które potwierdzą skuteczność takiego leczenia.”

### 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

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

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

#### Problem zdrowotny

Przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*) definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej  $5 \times 10^9/l$  lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku.

Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata. Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano 1 555 przypadków białaczki limfatycznej.

Jedynie 11% chorych ma mniej niż 55 lat w momencie rozpoznania choroby, co ogranicza możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego. Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio: powyżej 10 lat w przypadku wczesnego okresu choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), 3–10 lat w okresie pośrednim (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i poniżej 3 lat w okresie zaawansowanym (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C). Jediną szansą na uzyskanie wyleczenia, dostępną niestety u nie więcej niż 10% chorych, jest przeprowadzenie allo-HSCT.

#### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z polskimi wytycznymi lekami stosowanymi w przewlekłej białaczce limfocytowej są: **fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab, chlorambucyl, bendamustyna, alemtuzumab<sup>3</sup>.**

<sup>3</sup> Produkt leczniczy MabCampath (alemtuzumab) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa został dobrowolnie wycofany przez podmiot odpowiedzialny z rynku europejskiego 15 sierpnia 2012 r. W UE zarejestrowany jest produkt leczniczy Lemtrada (alemtuzumab) we wskazaniu stwardnienie rozsiane.

## Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono publikację 1 badania Amrein 2011, oceniającego zastosowanie dazatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w populacji pacjentów z nawrotem bądź oporną na leczenie CLL/SLL. **Należy mieć na uwadze, że są to wyniki jednoramiennego badania II fazy, tj. badania bez grupy kontrolnej. Na jego podstawie trudno więc wnioskować o skuteczności leku względem innych opcji medycznych.**

W badaniu Amrein (N=15) częściową odpowiedź (PR) zgodnie z kryteriami NCI-WG uzyskało 3 spośród 15 pacjentów (20%; 90% CI 6-44%).

Spośród 15 pacjentów, 9 (60%) uzyskało odpowiedź węzłową (2 całkowitą i 7 częściową). Tomografia komputerowa potwierdziła zmniejszenie o 50 % wszystkich węzłowych i pozawęzłowych nacieków u 4 z 9 chorych, u 5 pozostałych CT wykazało zmniejszenie poniżej 50 %. 4 pacjentów z 50% zmniejszeniem bezwzględnej liczby limfocytów we krwi (ALC) miało również co najmniej 50% węzłowe odpowiedzi, ale u 1 z tych pacjentów wystąpiło ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego w związku z czym odpowiedź nie może być traktowana jako PR wg kryteriów NCI- WG.

Dziesięciu pacjentów zakończyło badanie przed upływem 12 miesięcy, 3 z powodu progresji i 4 ze względu na toksyczność, natomiast 3 wycofało zgodę bez progresji lub znaczącej toksyczności. W 12 miesiącu, 5 pacjentów pozostawało w trakcie badania: u 1 pacjenta rozpoczynała się progresja, ale pozostałych 4 kontynuowało leczenie. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 6,7 miesięcy.

Łącznie u 14 pacjentów wystąpiło niepowodzenie leczenia. Spośród 14 pacjentów, 10 z nich miało progresję choroby i a u 4 rozpoczęto nowe leczenie, bez progresji choroby. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 7,5 miesiąca. Mediana OS wszystkich pacjentów wynosiła 27 miesięcy. Spośród 15 pacjentów, 9 zmarło.

## Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Amrein 2011 u wszystkich 15 pacjentów leczonych raportowano wystąpienie toksyczności hematologicznej. Wystąpienie neutropenii i trombocytopenii stopniu 3 lub 4 raportowano odpowiednio u 10 i 6 pacjentów.

Inne toksyczności niehematologiczne najczęściej występowały w stopniu 0-2. W stopniu 3-4 występowały biegunka, zmęczenie, infekcje, zaburzenia serca i nerek.

Działania niepożądane ustępowały po leczeniu objawowym lub okresowym przerwaniu leczenia. Dla 11 z 15 pacjentów, podawanie leku zostało przerwane ze względu na toksyczność, z medianą czasu trwania przerwy 1,5 tygodni z zakresem od 0 do 8 tygodni.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego do częstych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działań niepożądanych należą: zapalenia płuc, zakażenia/zapalenia górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem *Herpes*, zakażenia przewodu pokarmowego, posocznica/sepsa (w tym zakończona zgonem), gorączka z granulocytopenią, pancytopenia, anoreksja, zaburzenia łaknienia, hiperurykemia, depresja, bezsenność, neuropatia, zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność, zaburzenia widzenia, suchość oczu, szumy uszne, zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy, obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, nacieki w płucach, zapalenie płuc, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy, żołądka, błony śluzowej, niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenia tkanek miękkich jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, wyprysk, świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się, bóle stawów, bóle mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcz mięśni, osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony, dreszcze, zmniejszanie masy ciała, zwiększenie masy ciała, stłuczenia.

Na stronie URPL, EMA i FDA odnaleziono informacje o związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP).

## Rekomendacje kliniczne i finansowe

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014 (rekomendacja

Źródło: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=alemtuzumab&category=human&isNewQuery=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=alemtuzumab&category=human&isNewQuery=true), data dostępu 23.01.2014 r.

ESMO 2011 została przytoczona ze względu na fakt, iż wytyczne z 2013 stanowią jej uzupełnienie). W odnalezionych rekomendacjach nie wskazuje się na dazatynib, jako na technologię lekową mającą zastosowanie w leczeniu przewlekłej białaczce limfocytowej.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania dazatynibu w przewlekłej białaczce limfocytowej.

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r., dazatynib jest finansowany w ramach środków publicznych jednak **refundacja dotyczy innych wskazań niż przewlekła białaczka limfocytowa**.

Zgodnie z informacją przekazaną przez NFZ dazatynib w rozpoznaniu: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane, wskazują, że w roku 2013 wydano jedną zgodę (kwota refundacji 62 371,29 PLN) na leczenie dazatynibem dla pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach chemioterapii niestandardowej. W latach 2011-2012 roku nie wpłynął żaden wniosek dotyczący finansowania przedmiotowej technologii medycznej.

## 8. Piśmiennictwo

<b>Amrein 2011</b>	Amrein PC. et al. Phase II study of dasatinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Clin Cancer Res. 2011 May 1;17(9):2977-86. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2879. Epub 2011 Mar 14.
<b>BSH 2012</b>	Oscier D, Dearden C, Erem E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, Illidge T, Matutes E, Milligan DW, Pettitt A, Schuh A, Wimperis J. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. London (England): British Society for Haematology; 2012. 64 p.
<b>Chenson 1996</b>	Cheson BD et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood 1996;87:4990-7.
<b>ChPL Sprycel</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sprycel
<b>ESMO 2011</b>	Eichhorns B et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 22 (Supplement 6): vi50-vi54, 2011
<b>ESMO 2013</b>	Ghielmini M. et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Annals of Oncology 24: 561-576, 2013
<b>Kater 2013</b>	Kater A.P. et al. Dasatin b in combination with fludarabine in patients with refractory chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase 2 study. Leukemia Research. 38 (1) (pp 34-41), 2014. Date of Publication: January 2014
<b>NCCN 2014</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin'a Lymphomas. Version 1.2014
<b>NCI 2013</b>	National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment ( <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CLL/healthprofessional">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CLL/healthprofessional</a> )
<b>Pitini 2009</b>	Pitini V. et al. asatinib induces a response in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2009 Jan 8;113(2):498. doi: 10.1182/blood-2008-09-178822.
<b>Robak 2008</b>	Robak T et al. Przewlekłe białaczki limfocytowe. [w:] Dmoszyńska A, Robak T. (red.), Podstawy hematologii, Wydawnictwo CZELEJ Sp. z o.o., Lublin 2008 str. 289-304
<b>Robak 2013</b>	Robak T. Przewlekła białaczka limfocytowa u ludzi starszych. Acta Haematologica Polonica 44 (2013) 93-98
<b>Russwurm 2010</b>	Russwurm G. et al. Dasatin b induces complete remission in a patient with primary cerebral involvement of B-cell chronic lymphocytic leukemia failing chemotherapy. lood. 2010 Oct 7;116(14):2617-8. doi: 10.1182/blood-2010-04-279786.
<b>Stagno 2010</b>	Stagno F et al. Unsuccessful dasatinib therapy in a refractory patient with chronic lymphocytic leukemia. cta Haematol. 2010;124(2):103-4. doi: 10.1159/000316000. Epub 2010 Aug 3.
<b>[REDACTED]</b>	Stanowisko eksperckie [REDACTED]
<b>Tecchio 2009</b>	Tecchio C et al. Dasatinib-induced response in a rare case of chronic lymphocytic leukaemia associated with chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2009 Jul;146(2):222-3. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07731.x. Epub 2009 May 19.
<b>Warzocha 2013</b>	Warzocha K. Przewlekła białaczka limfocytowa. [w] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. (publikacja dostępna on-line <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf</a> )

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.

Tabela 19. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania 6.02.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
#13	Search #12 and #7	31
#12	Search #11 or #9	1684
#11	Search dasatinib	1684
#9	Search "dasatinib" [Supplementary Concept]	1017
#7	Search #4 or #6	16167
#6	Search "chronic lymphocytic leukemia"	11329
#4	Search "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh] OR "Leukemia, Prolymphocytic, T-Cell"[Mesh]	11566

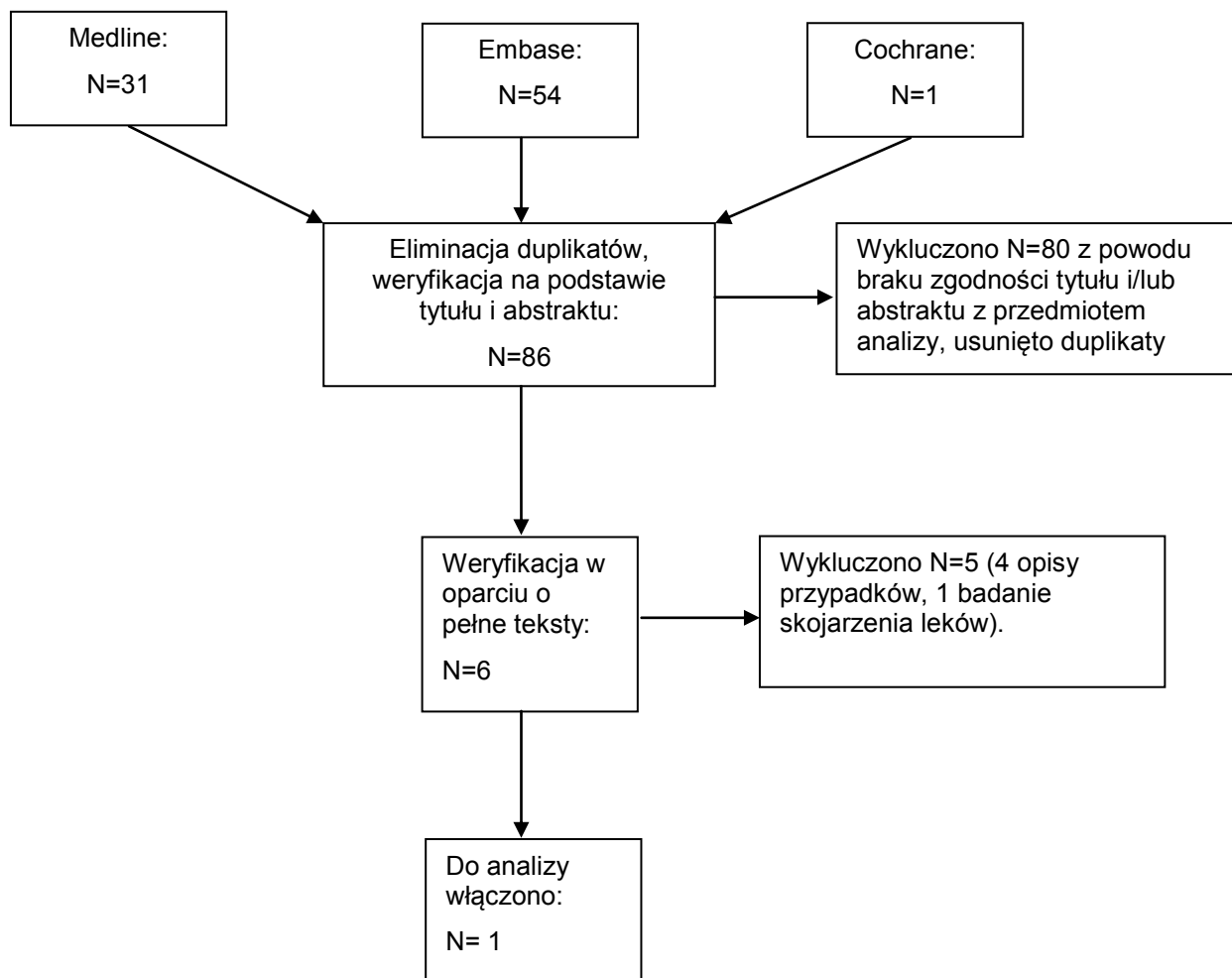
Tabela 20. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 6.02.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees	219
#2	"chronic lymphocytic leukemia"	384
#3	#1 or #2	478
#4	dasatinib	101
#5	sprycel	12
#6	#4 or #5	101
#7	#3 and #6	1

Tabela 21. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania 14.01.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
1	exp dasatinib/	6600
2	dasatinib/	6600
3	"chronic lymphocytic leukemia".mp. or exp chronic lymphatic leukemia/	22580
4	1 or 2	6600
5	3 and 4	254
6	limit 5 to (human and (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study))	54

## 9.2. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań



9.3. *Badania niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (przełglądane w pełnym tekście, jeżeli było to możliwe)*

Tabela 22 Przyczyny wykluczenia badań z przeglądu

Referencja	Powód wykluczenia
Kater A.P. et al. Dasatinib in combination with fludarabine in patients with refractory chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase 2 study. <i>Leukemia Research</i> . 38 (1) (pp 34-41), 2014. Date of Publication: January 2014	Skojarzenie leków
Pitini V. et al. asatin b induces a response in chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> . 2009 Jan 8;113(2):498. doi: 10.1182/blood-2008-09-178822.	Opis przypadku
Russwurm G. et al. Dasatinib induces complete remission in a patient with primary cerebral involvement of B-cell chronic lymphocytic leukemia failing chemotherapy. <i>lood</i> . 2010 Oct 7;116(14):2617-8. doi: 10.1182/blood-2010-04-279786.	Opis przypadku
Stagno F et al. Unsuccessful dasatinib therapy in a refractory patient with chronic lymphocytic leukemia. <i>cta Haematol</i> . 2010;124(2):103-4. doi: 10.1159/000316000. Epub 2010 Aug 3..	Opis przypadku
Tecchio C et al. Dasatinib-induced response in a rare case of chronic lymphocytic leukaemia associated with chronic myeloid leukaemia. <i>Br J Haematol</i> . 2009 Jul;146(2):222-3. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07731.x. Epub 2009 May 19.	Opis przypadku

#### 9.4. Dane przekazane przez NFZ dotyczące finansowania świadczeń w przewlekłej białaczce limfocytowej

Tabela 23 Dane dotyczące finansowania leczenia C91.1 w ramach chemioterapii niestandardowej

Rok wniosku	Substancja czynna	Lb wniosków	Lb PESELi	Lb zgód	Lb PESELi	Wartość leku - zgoda
2011	ALEMTUZUMAB - MG	29	27	28	26	1 312 474,01
2011	BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	192	139	171	123	2 377 488,07
2011	GEMCITABINUM - MG	2	2	1	1	2 896,00
2011	IFOSFAMIDUM - MG	1	1	0	0	0,00
2011	OFATUMUMAB - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	6	4	6	3	350 995,87
2011	PREDNISONUM - MG	1	1	0	0	0,00
2011	RITUXIMABUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	3	3	3	3	22 249,50
2011	ROMIPILOSTIMUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	2	1	2	1	51 043,50
2011	VINORELBINUM - MG	1	1	0	0	0,00
2012	ALEMTUZUMAB - MG	43	31	38	29	1 880 917,86
2012	BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	292	202	262	182	3 506 377,39
2012	BORTEZOMIB - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	1	1	0	0	0,00
2012	DOXORUBICINUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	1	1	1	1	6 996,00
2012	GEMCITABINUM - MG	1	1	1	1	767,25
2012	OFATUMUMAB - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	14	6	8	3	397 611,30
2012	RITUXIMABUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	16	10	16	10	22 249,50
2012	ROMIPILOSTIMUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	6	1	6	1	128 952,00
2012	THALIDOMIDE - MG	2	2	1	1	9 000,00
2013	ALEMTUZUMAB - MG	6	6	6	6	252 830,00
2013	BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	219	162	191	145	2 632 727,24
2013	DAZATYNIB - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	1	1	1	1	62 371,29
2013	DOXORUBICINUM LIPOSOMANUM NONPEGYLATUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	0	0	1	1	10 935,00
2013	DOXORUBICINUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	2	2	1	1	12 982,20
2013	GEMCITABINUM - MG	2	1	2	1	1 020,66
2013	IMATINIBUM - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	2	1	2	1	84 553,80
2013	LENALIDOMIDE - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	7	3	6	3	270 360,84
2013	OFATUMUMAB - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	3	3	0	0	0,00
2013	RITUXIMABUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	17	10	13	8	0,00
2013	ROMIPILOSTIMUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	3	1	3	1	88 654,38



Tabela 24 Dane dotyczące finansowania leczenia C91.1 w ramach katalogu chemioterapii

produkt rozliczeniowy	2011		2012		2013	
	Liczba PESELi	Wartość	Liczba PESELi	Wartość	Liczba PESELi	Wartość
5.08.03.0000351 ASPARAGINASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.	6	12 752,50				
5.08.03.0000353 BLEOMYCIN SULPHATE - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	1 546,38	2	421,74		
5.08.03.0000355 CALCII FOLINAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	4	458,50	1	657,30		
5.08.03.0000356 CARBOPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	1 539,00	1	461,70		
5.08.03.0000358 CHLORAMBUCILUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	52	4 313,32	67	5 079,76		
5.08.03.0000361 CISPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	1 744,15	1	792,80		
5.08.03.0000362 CLADRIBINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	46	120 011,89	17	24 642,94		
5.08.03.0000363 CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	545	146 604,42	276	47 569,98		
5.08.03.0000364 CYTARABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	19	23 274,64	9	15 616,30		
5.08.03.0000367 DAUNORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	2 602,76				
5.08.03.0000369 DEXRAZOXANI HYDROCHLORIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	1 044,00				
5.08.03.0000371 DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	108	34 890,10	29	11 151,84		

5.08.03.0000372 EPIRUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	9	9 760,61	4	2 614,24		
5.08.03.0000373 ERYTHROPOIETINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.	5	56 697,90				
5.08.03.0000374 ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	768,06	4	875,50		
5.08.03.0000375 FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	93	389 103,56	52	210 038,91		
5.08.03.0000376 FLUDARABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	196	1 072 366,11	98	379 575,12		
5.08.03.0000383 IFOSFAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	1 446,70				
5.08.03.0000385 INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1	2 416,74				
5.08.03.0000391 LENOGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 I.U.	24	70 443,29	3	15 350,04		
5.08.03.0000395 MESNUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	50	2 529,10	19	844,80		
5.08.03.0000396 METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	14	2 822,67	6	785,96		
5.08.03.0000400 MITOXANTRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	1 363,43	2	807,48		
5.08.03.0000402 ONDANSETRONUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	9	552,96	3	181,44		
5.08.03.0000405 PEGASPARAGASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 J.M.	1	1 741,78				
5.08.03.0000411 RASBURICASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	33 812,81	1	3 220,26		
5.08.03.0000412 RITUXIMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	315	13 153 018,68	189	6 613 893,29		
5.08.03.0000416 THALIDOMIDE - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	6	4 979,77	3	4 052,24		
5.08.03.0000418 TIOGUANINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	134,80				
5.08.03.0000422 VINBLASTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	51	10 765,29	36	5 834,24		

5.08.03.0000423 VINCRISTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	290	73 921,50	120	23 638,02		
5.08.03.0000424 VINDESINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	934,20				
5.08.03.0000426 CYCLOPHOSPHAMIDUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	79	59 802,60	31	31 263,00		
5.08.03.0000427 FLUDARABINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	254	1 809 442,44	97	721 380,26		
5.08.03.0000429 DARBEPOETIN ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0,001 MG	34	423 750,00	14	157 500,00		
5.08.03.0000432 ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	411	12 901,00	184	5 673,40		
5.08.03.0000435 PEGFILGRASTIM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	29	229 266,31	9	72 199,88		
5.08.03.0000440 METHOTREXATUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	1,38				
5.08.03.0000441 MERCAPTOPYRINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	2	39,80	1	16,50		
5.08.03.0000448 CYTARABINUM DEPOCYTE - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	27 923,20	3	34 904,00		
5.08.03.0000475 DOXORUBICINUM Z IMPORTU DOCELOWEGO - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			1	547,60		
5.08.04.0000000 CHEMIOTERAPIA NIESTANDARDOWA	102	3 216 599,19	120	3 803 563,35	83	2 362 333,37
5.08.04.0000315 CHEMIOTERAPIA NIESTANDARDOWA STAT.	1	0,00				
5.08.09.0000030 IMATINIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG					3	38 020,80
5.08.09.0000054 RITUXIMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG					1	7 416,50
5.08.10.0000001 ACIDUM LEVOFOLINICUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG					1	460,94
5.08.10.0000002 ASPARAGINASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.			2	6 230,34	1	737,71

5.08.10.0000004 BLEOMYCINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.					3	3 428,38
5.08.10.0000005 CALCII FOLINAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG					3	404,62
5.08.10.0000007 CARBOPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			2	847,73	3	1 461,19
5.08.10.0000009 CISPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			2	632,92	6	1 440,12
5.08.10.0000010 CLADRIBINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			43	92 968,89	59	161 325,58
5.08.10.0000011 CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			266	53 988,79	449	166 434,89
5.08.10.0000012 CYCLOPHOSPHAMIDUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG			31	3 043,71	60	6 982,68
5.08.10.0000013 CYTARABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			8	2 834,99	12	16 429,27
5.08.10.0000014 CYTARABINUM DEPOCYTE - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			2	40 561,56	4	53 702,92
5.08.10.0000015 DACARBAZINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG					2	1 216,24
5.08.10.0000016 DARBEPOETINUM ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0.001 MG			23	225 686,20	42	522 634,65
5.08.10.0000018 DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			28	3 886,97	58	15 806,25
5.08.10.0000021 EPIRUBICINI HYDROCHLORIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			4	1 306,98	9	5 556,43
5.08.10.0000023 EPOETINUM BETA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.			2	2 311,20		
5.08.10.0000024 ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			1	699,84	7	1 476,86
5.08.10.0000025 FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.			56	93 783,88	124	199 223,91
5.08.10.0000026 FLUDARABINI PHOSPHAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			73	59 346,73	151	209 354,57
5.08.10.0000027 FLUDARABINI PHOSPHAS - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG			79	545 378,11	138	1 034 732,52

5.08.10.0000031 HYDROXYCARBAMIDUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG					3	114,95
5.08.10.0000033 IFOSFAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			2	6 890,04	2	5 228,00
5.08.10.0000037 IRINOTECANI HYDROCHLORIDUM TRIHYDRICUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG					1	39,96
5.08.10.0000039 LENOGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.			2	1 823,52	2	6 148,88
5.08.10.0000040 MERCAPTOPURINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG			2	98,12	3	5,94
5.08.10.0000041 MESNUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			18	1 118,17	50	6 733,54
5.08.10.0000042 METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			6	181,50	4	3 442,53
5.08.10.0000043 METHOTREXATUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG					1	2,88
5.08.10.0000047 ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			179	1 935,94	445	7 476,60
5.08.10.0000048 ONDANSETRONUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG			2	32,96	8	130,34
5.08.10.0000051 PEGASPARAGASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 J.M.			1	5 074,42	1	5 507,33
5.08.10.0000052 PEGFILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			6	31 167,30	20	143 399,78
5.08.10.0000054 RASBURICASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			1	15 815,12	1	692,84
5.08.10.0000055 RITUXIMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			164	4 673 243,90	414	16 165 282,84
5.08.10.0000056 TAMOXIFENUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG					1	31,06
5.08.10.0000061 VINBLASTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			31	3 653,94	26	5 457,80
5.08.10.0000062 VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			122	17 923,57	247	66 834,33

5.08.10.0000066 CHLORAMBUCILUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG			121	171 127,23	55	49 401,43
5.08.10.0000069 TIOGUANINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG			1	241,82		
5.08.10.0000075 BENDAMUSTINUM HYDROCHLORIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG					75	1 115 563,96