



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Velcade (bortezomib)
we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0)

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie
oceny zasadności finansowania ze środków publicznych
leków we wskazaniach innych niż ujęte w
charakterystyce produktu leczniczego

Opracowanie: AOTM-OT-434-27/2014

Warszawa, 4 grudnia 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

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

Zastosowane skróty:

AE – ang. *adverse event* - zdarzenia niepożądane

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

ALT – aminotransferaza alaninowa

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

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AST – aminotransferaza asparaginianowa

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

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

b/d – brak danych

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

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

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

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

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

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

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

GGT – gamma-glutamylotransferaza

i.v. – ang. *intravenous* – dożylnie

MDS – ang. *myelodysplastic syndromes* – zespoły mielodysplastyczne

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

MZ – Ministerstwo Zdrowia

n/d – nie dotyczy

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

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

OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans

OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite

PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź

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

RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyka

RP – Rada Przejrzystości

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

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

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

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny	6
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	9
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	9
2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej	10
2.3. Interwencje oceniane i komparatory	10
2.3.1. Interwencje	10
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	10
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	11
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena	11
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	11
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	12
2.3.2. Komparatory	12
2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	13
3. Opinie ekspertów	17
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	18
4.1. Rekomendacje kliniczne	18
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	22
4.3. Podsumowanie rekomendacji	22
5. Finansowanie ze środków publicznych	23
5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce	23
5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	25
5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	27
6. Wskazanie dowodów naukowych	29
6.1. Analiza kliniczna	29
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	29
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej z raportu AOTM-OT-431-51/2013	30
6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych	32
6.1.3. Wyniki aktualizacji raportu AOTM-OT-431-51/2013	32
6.1.4. Bezpieczeństwo	33
6.1.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	35
7. Podsumowanie	36
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	36
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	36
8. Piśmiennictwo	39
9. Załączniki	40
9.1. Strategie wyszukiwania	40
9.2. Diagram PRISMA	41
9.3. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna	42

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego 26.11.2014
MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Velcade, bortezomibum, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol., kod EAN 5909990000890 i Velcade, bortezomibum, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol., kod EAN 5909990646968 we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).

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

Typ zlecenia: art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) – wydanie z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Wnioskowana technologia medyczna:

Velcade (bortezomib)

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

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

Podmioty odpowiedzialne dla wnioskowanej technologii:

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

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 26.11.2014 r. znak MZ-PLA-4610-351/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w przedmiotowym piśmie. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnym z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz art. 31 s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy *jednego z leków* wymienionych w piśmie tj.: **Velcade, bortezomibum, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol., kod EAN 5909990000890 i Velcade, bortezomibum, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol., kod EAN 5909990646968 we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C91.0 (ostro białaczka limfoblastyczna).**

Ponieważ 23 stycznia 2014 r. zakończono prace nad raportem AOTM-OT-431-51/2013 „Bortezomib i lenalidomid we wskazaniu ostro białaczka limfoblastyczna (C91.0)” w niniejszym opracowaniu przypomniano wyniki tego raportu oraz przeprowadzono jego aktualizację.

Źródło: korespondencja MZ

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego bortezomib (Velcade) jest zarejestrowany w leczeniu szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0). Oceniane wskazanie jest zatem wskazaniem pozarejestracyjnym, nieujęty w ChPL (tzw. *off-label*).

2.1. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego opracowano wykorzystując informacje zawarte w analizie weryfikacyjnej AOTM-OT-4352-3/2014 z dnia 16 października 2014 r., dotyczącym podania nelarabiny we wskazaniach ostro białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak limfoblastyczny.

Definicja

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, *lymphoblastic lymphoma*) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Cechują się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi (ALL). Pierwotnie rzadko zajęte są węzły chłonne lub inne struktury pozaszpikowe (LBL). Dla ALL nacieczenie szpiku jest równe lub wyższe niż 20%, dla LBL niższe niż 20%. WHO klasyfikuje T-ALL i T-LBL (ICD - 10:C91 i C83.5) jako jedną jednostkę chorobową, jednak różne genetyczne podłoże obu tych schorzeń może tłumaczyć różne objawy kliniczne i odpowiedź na leczenie. Typowe miejsca nawrotu choroby różnią się. W T-LBL nawrót jest miejscowy, a w T-ALL układowy. Mediana czasu do nawrotu choroby wynosi około 10 miesięcy u pacjentów z T-LBL i 12-13 miesięcy u pacjentów T-ALL. T-ALL jest agresywnym nowotworem tymocytów (komórek prekursorowych limfocytów T). Proces nowotworowy jest zapoczątkowany w grasicy, w trakcie choroby tworzą się przerzuty do innych organów. W przypadku T-LBL przerzuty tworzą się głównie w grasicy i węzłach chłonnych.

Epidemiologia

Częstość występowania ostrych białaczek limfoblastycznych jest zależna od wieku. Obie postaci ALL/LBL występują najczęściej w wieku dziecięcym. Zachorowalność wśród dorosłych szacuje się na 0,5–1,5/100 000 i jest ona największa u osób starszych (> 65 lat). U dzieci najwyższa częstość zachorowania na ostro białaczkę limfoblastyczną dotyczy przedziału wiekowego 2–5 lat (6,2/100 000 dzieci/rok), następnie w wieku 5–9 lat (2,7/100 000/rok) i 10–14 lat (1,6/100 000/rok).

Etiologia i patogeneza

Etiologia ALL/LBL jest nieznana. Ze względu na opisywane przypadki współwystępowania choroby u bliźniąt jednojajowych sugeruje się predyspozycję genetyczną. Przyczyną patogenetyczną rozwoju ALL/LBL są mutacje powstających we wczesnych etapach różnicowania komórek linii limfoidalnej, czyli limfoblastów.

Skutkami tych mutacji są zahamowanie dojrzewania i nadmierna proliferacja. Z czasem dochodzi do wyparcia prawidłowych komórek szpiku oraz uwalniania limfoblastów do krwi. W przypadku linii limfocytów B fizjologicznym miejscem dojrzewania jest szpik kostny, dlatego jego zajęcie decyduje tu o obrazie klinicznym. W przypadku limfocytów T miejscem dojrzewania jest grasica, która w związku z tym może być punktem wyjścia nowotworu. W początkowej fazie choroby często stwierdza się w tym przypadku zajęcie śródpiersia.

Obraz kliniczny

Przebieg choroby jest bardzo agresywny, a objawy kliniczne rozwijają się w ciągu kilku tygodni. Wyróżnia się:

- objawy wynikające z nacieczenia szpiku i związanej z tym neutropenii (zakażenia, częstsze, dłużej trwające infekcje), niedokrwistości (osłabienie) i małopłytkowości (skaza krwotoczna, krwawienia, siniaki na skórze), nacieki kości blastami (ból kostny)
- objawy zajęcia narządów i tkanek pozaszpikowych: śledziony (splenomegalia), wątroby (hepatomegalia), węzłów chłonnych (limfadenopatia), ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości i in.), śródpiersia (duszność, zespół żyły głównej górnej), jąder (powiększenie);
- objawy ogólne, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała, potliwość, uczucie zmęczenia.

Diagnostyka i kryteria rozpoznania

Według aktualnie obowiązujących kryteriów diagnostycznych do ustalenia rozpoznania ALL u dorosłych zgodnie z klasyfikacją WHO 2008 niezbędne są: diagnostyka cytomorfologiczna, badanie fenotypu komórek białaczkowych metodą fluorymetrii przepływowej, ocena kariogramu oraz badanie aberracji genowych metodami biologii molekularnej.

Podstawą rozpoznania wstępnego jest stwierdzenie $\geq 20\%$ limfoblastów białaczkowych we krwi lub szpiku. W przypadkach z rozrostem guzowatym i odsetkiem blastów w szpiku $< 20\text{--}25\%$ rozpoznaje się chłoniaka limfoblastycznego. Celem ustalenia dokładnego rozpoznania konieczne jest określenie immunofenotypu (możliwe w ciągu kilku godzin) oraz przeprowadzenie badań cytogenetycznych i molekularnych (możliwe w ciągu kilku dni).

Leczenie i cele leczenia

Ze względu na niewielką liczbę chorych nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia ALL. Stosowane protokoły leczenia zostały opracowane przez poszczególne narodowe grupy badawcze na podstawie własnych doświadczeń oraz uwarunkowań specyficznych dla każdego z krajów.

Aktualnie stosowane protokoły leczenia nie wyróżniają osobnych schematów dla białaczek B- i T-komórkowych. W leczeniu ALL dorosłych rekomendowane są protokoły PALG (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych), które dostosowują siłę i rodzaj terapii do stopnia ryzyka, wieku pacjenta (uważa się, że u tzw. młodych dorosłych: 21–25 rż., bardziej intensywna chemioterapia prowadzona na wzór protokołów pediatrycznych daje lepsze rezultaty) oraz uwzględniają MRD przy stratyfikacji chorych. W standardowej terapii ALL status MRD należy określić również po indukcji oraz po konsolidacji.

Protokoły terapii obejmują 4 fazy. Pierwszą stanowi przedleczenie mające na celu wstępną redukcję masy nowotworu i zapobieżenie wystąpieniu zespołu lizy guza. Kolejna faza to leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji, optymalnie z poziomem MRD poniżej 10^{-3} . Celem kolejnego etapu – konsolidacji jest utrwalenie całkowitej remisji i dalsza redukcja minimalnej choroby resztkowej. Ostatnia faza to trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych. Aktualny protokół stosowany w Polsce oznaczony jest synonimem PALG ALL6.

Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(–) poniżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6

Przedleczenie: prednizon

Indukcja I: prednizon, winkrystyna, daunorubicyna, PEG-Asparaginaza

Indukcja II (FLAM): fludarabina; cytarabina, mitoksantron

Indukcja II (miniFLAM): fludarabina, cytarabina, mitoksantron

Indukcja II (FLAM-CAMP): fludarabina, cytarabina, mitoksantron, alemtuzumab

Konsolidacja I: metotreksat, deksametazon, etopozyd

Konsolidacja II: cyklofosfamid, cytarabina, PEG--Asparaginaza

Konsolidacja III: metotreksat, deksametazon, etopozyd

Podtrzymywanie: prednizon, winkrystyna, daunorubicyna, merkaptopuryna, metotreksat

Podtrzymywanie po auto-HSCT: merkaptopuryna + metotreksat

Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(-) powyżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6

U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza, a w przypadku wskazań do allo-HSCT przygotowanie powinno mieć charakter niemieloablacyjny.

Przedleczenie: deksametazon

Indukcja I: deksametazon, winkrystyna, daunorubicyna, PEG-asparaginaza

Indukcja II: cyklofosfamid, cytarabina, merkaptopuryna

Konsolidacja I, II, III: metotreksat, cytarabina

Podtrzymywanie: prednizon, winkrystyna, daunorubicyna, merkaptopuryna, metotreksat

Podtrzymywanie po auto-HSCT: merkaptopuryna + metotreksat.

Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) według protokołu PALG ALL6

U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitors*), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią.

Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto--HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.

Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) poniżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6

Przedleczenie: prednizon

Indukcja I: prednizon, winkrystyna, daunorubicyna, imatynib

Konsolidacja I: metotreksat, deksametazon, etopozyd, imatynib

Konsolidacja II: cyklofosfamid, cytarabina, imatynib

Podtrzymywanie po auto-HSCT: imatynib lub dazatynib (leczenie do wystąpienia ewentualnego nawrotu lub nietolerancji).

Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) powyżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6

Przedleczenie: deksametazon

Indukcja I: deksametazon, winkrystyna, imatynib

Konsolidacja I, III, V: metotreksat, asparaginaza, imatynib

Konsolidacja II, IV, VI: cytarabina, imatynib

Podtrzymywanie: imatynib

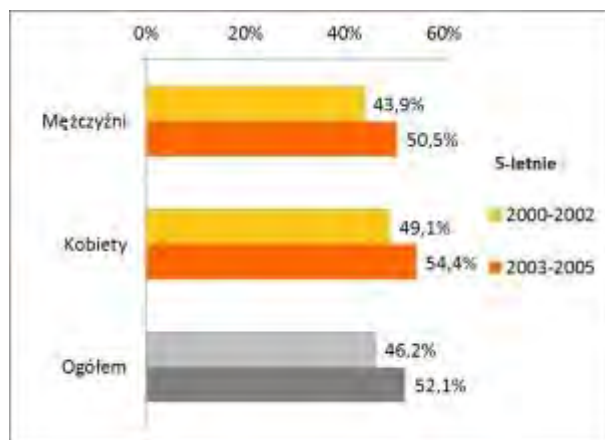
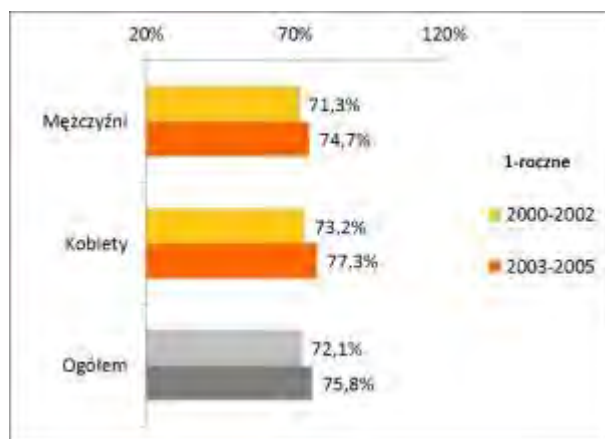
Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.

Przebieg naturalny i rokowanie

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease free survival*) po 5 latach u dorosłych chorych w wieku poniżej 55 lat wynosi 35–60%. U starszych pacjentów jest ono mniejsze i wynosi około 20%. W dobie stosowania TKI i allo-HSCT wyniki leczenia chorych na ALL Ph(+) i ALL Ph(–) są porównywalne. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania CR.

Źródło: AOTM-OT-4352-3/2014, PTOK 2013

Przeżycia 1-roczone oraz 5-letnie na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów przedstawiono na poniższych wykresach.



Źródło: <http://onkologia.org.pl/bialaczka-limfatyczna-c91/> (dostęp 4.12.2014 r.)

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Bortezomib

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

Źródło: ChPL Velcade

2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

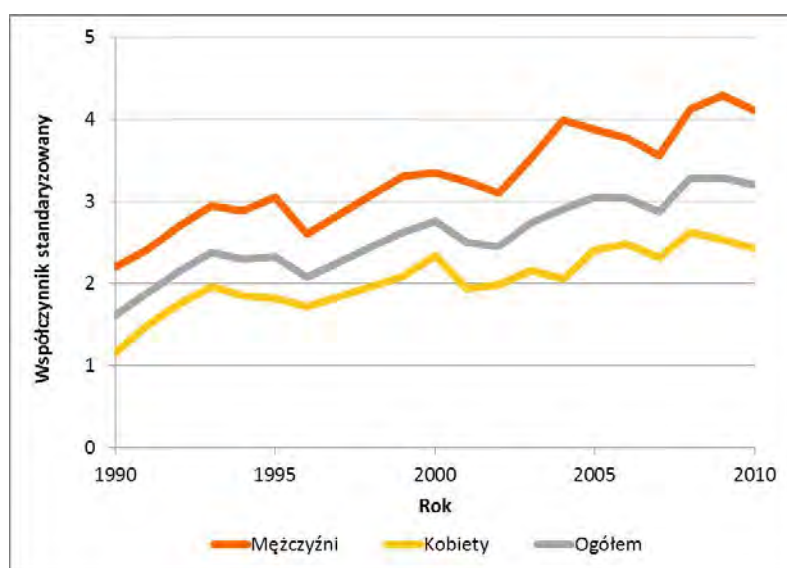
Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie, w 2012 roku w Polsce zarejestrowano łącznie 1 658 przypadków białaczki limfatycznej.

Tabela 1. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10 C91, białaczka limfatyczna (nie wyszczególniono C91.0)

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2010	2011	2012
Białaczka limfatyczna	1614	1555	1658

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie (http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor dostęp 1.12.2014 r.)

Trendy zachorowalności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1990-2010 na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów przedstawia poniższy wykres.



Źródło: <http://onkologia.org.pl/bialaczka-limfatyczna-c91/> (dostęp 4.12.2014 r.)

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tabela 2. Interwencje oceniane

	Velcade
Substancja czynna	bortezomib
Kod ATC	L01XX32
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
Dawka DDD wg WHO	-
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zarejestrowane opakowania	1 fiol. 10 ml 1 mg, 3,5 mg
Droga podania	dożylna lub podskórna
Dawkowanie na podstawie ChPL	Progresja szpiczaka mnogiego, monoterapia - 1,3 mg/m ² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11., z 10-dniową przerwą od 12. do 21. dnia.

	Velcade
	Velcade stosuje się także w połączeniu z melfalanem, prednizonem, deksametazonem i talidomidem.
Status leku sierocego	nie
Procedura rejestracyjna	centralna
Data pierwszego dopuszczenia do obrotu	EMA – 26 kwietnia 2004 (zarejestrowane wskazania: szpiczak mnogi) FDA – 13 maj 2003 (zarejestrowane wskazania: szpiczak mnogi, chłoniak z komórek płaszczą)
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na bortezomib, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia. W przypadku stosowania VELCADE w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy sprawdzić przeciwwskazania wymienione w ChPL tych produktów.
Inne informacje	Leczenie musi być prowadzone pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii. Velcade musi być przygotowany do użycia przez wykwalifikowany personel medyczny.

Źródło: ChPL Velcade, ATC/DDD Index 2014 (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/),
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Velcade (bortezomib) – szpiczak mnogi

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

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

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

Źródło: ChPL Velcade

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

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

Źródło: korespondencja MZ

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Wskazania rejestracyjne bortezomibu szpiczak mnogi. Więcej informacji patrz rozdział 2.3.1.2 *Wskazania zarejestrowane*.

Rekomendacja kliniczna NCI 2014 wymienia bortezomib w skojarzeniu z winkrystyną, deksametazonem, peg-asparaginazą i doksorubicyną jako lek mający zastosowanie w leczeniu ALL. Więcej informacji patrz rozdział 4.1. *Rekomendacje kliniczne*.

Nie odnaleziono informacji o stosowaniu bortezomibu w innych wskazaniach klinicznych.

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Produkty leczniczy Velcade (bortezomib) były przedmiotem prac AOTM. Jedno stanowisko wydane w 2014 roku dotyczyło również ostrej białaczki limfoblastycznej. Wydane stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące bortezomibu w C91.0.

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 21/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</p> <p>w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bortezomibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bortezomibu w rozpoznaniu ostrej białaczki limfoblastycznej (kod ICD-10 C91.0) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego bortezomib, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Leczenie ostrych białaczek limfatycznych opiera się na wieloetapowym programie polichemioterapii. Bortezomib poszerza możliwości leczenia ostrych białaczek limfoblastycznych, zwłaszcza u pacjentów po wielokrotnej wznowie choroby.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bortezomibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii bortezomibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Leczenie wymienionego wskazania opiera się na wieloetapowym programie polichemioterapii. Bortezomib poszerza możliwości terapii, zwłaszcza u pacjentów po wielokrotnej wznowie choroby. Wyniki badania Messinger 2012 potwierdzają skuteczność bortezomibu w połączeniu z chemioterapią u pacjentów z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej.</p> <p>Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną bortezomib, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p>

Źródło: strona internetowa AOTM (<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/480-zlc-317-2013>)

2.3.2. Komparatory

W trakcie opracowywania raportu wystąpiono do Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii z prośbą o przekazanie stanowiska w przedmiotowej sprawie. Do dnia 4.12.2014 r. nie otrzymano odpowiedzi. Przegląd komparatorów na podstawie literatury klinicznej i rekomendacji opisano w rozdziale 4. **Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej i Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

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

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

Tabela 4. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Rozpoznanie	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
nelarabina			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 313/2014 z dnia 27 października 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 233/2014 z dnia 27 października 2014 r.</p>	<p>leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Atriance (nelarabina), 5 mg/ml, roztwór do infuzji, 6 fiolek, EAN 5909990056736 we wskazaniu: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (...). Zdaniem Rady proponowany instrument ryzyka jest niezadowolający, gdyż analiza farmakoeconomiczna wskazuje, że w populacji dorosłych stosowanie leku w omawianym wskazaniu nie jest efektywne kosztowo.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Atriance (nelarabina), 5 mg/ml, roztwór do infuzji, 6 fiolek we wskazaniu: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.</p>
erwinia L-asparaginaza			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 244/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 194/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r.</p>	<p>leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez Escherichia coli (kod ICD-10: C91.0)</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (kod ICD-10: C91.0) u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez Escherichia coli jako świadczenia gwarantowanego. Z uwagi na wysoki koszt terapii, leczenie produktem Erwinia L-asparaginaza powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których terapia innymi lekami zostanie wyczerpana.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez Escherichia coli (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego.</p>
Meaxin (imatynib)			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 142 i 143 /2014 z dnia 19 maja 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 126/2014 z dnia 19 maja 2014 r.</p>	<p>ICD-10 C91 w zakresie wskazań zarejestrowanych</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Meaxin (imatynibum), tabl. powł., 400 mg, 30 tab., kod EAN: 5909991053963, we wskazaniu: ICD-10 C91 w zakresie wskazań zarejestrowanych, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Meaxin, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej, lek stosowany w chemioterapii we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p>
nilotynib			

Dokumenty Nr i data wydania	Rozpoznanie	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Rekomendacja nr 19/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.	ICD-10 C91.0	Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie nilotynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.	Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).
bortezomib			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Rekomendacja nr 21/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.	ICD-10 C91.0	Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bortezomibu w rozpoznaniu ostra białaczka limfoblastyczna (kod ICD-10 C91.0) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego bortezom b, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.	Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bortezomibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).
bendamustyna			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Rekomendacja nr 22/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.	ICD-10: C84.4, C91, C91.4	Zalecenia: Rada uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawane bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C91 (białaczka limfatyczna) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.	Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91 (białaczka limfatyczna), za wyjątkiem białaczki włochatokomórkowej (hairy-cell) (C91.4).
lenalidomid			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Rekomendacja nr 20/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.	ICD-10 C91.0	Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w ostrych białaczkach limfoblastycznych (ICD-10 C91.0) w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.	Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).
Erwinase			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 219/2013 z dnia 21 października 2013r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 144/2013 z dnia 21 października 2013 r.	ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0)	Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej.	Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Dokumenty Nr i data wydania	Rozpoznanie	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
klofarabina			
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/2012 z dnia 16 stycznia 2012r.</p> <p>Rekomendacja nr 2/2012 Prezesa AOTM z dnia 16 stycznia 2012 r.</p>	<p>leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi.</p>	<p>Zalecenia: Usunięcie świadczenia gwarantowanego z „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” i finansowanie w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, jedynie u chorych kwalifikujących się do SCT.</p> <p>Uzasadnienie: W związku z faktem, że jak dotąd [tj. na dzień 16.01.2012] nie powstał program zdrowotny obejmujący leczenie III rzutu ostrych białacek limfoblastycznych klofarabiną, po powtórnym rozpatrzeniu sprawy Rada rekomenduje włączenie klofarabiny do katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p>Dzięki możliwości uzyskania u znacznego odsetka pacjentów całkowitej remisji i dokonania SCT. Powinien być więc łatwiej dostępny niż ma to miejsce przy obecnym sposobie finansowania. Klinicznie uzasadnione jest zawężenie stosowania klofarabiny do grupy chorych będących kandydatami do przeszczepu (jako terapii ratunkowej, dającej możliwość wyleczenia), natomiast finansowanie klofarabiny jako terapii paliatywnej nie jest celowe (uzyskiwana jest tylko krótkotrwała remisja, bez szans na wyleczenie, a toksyczność leku jest znaczna).</p>	<p>Zalecenia: Prezes AOTM rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej, poprzez usunięcie go z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej i podjęcie finansowania w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, z zastrzeżeniem stosowania go u chorych, którzy kwalifikują się do SCT.</p> <p>Uzasadnienie: Stosowanie przedmiotowego świadczenia u chorych kwalifikujących się do SCT może stanowić ono postępowanie pomostowe do allotransplantacji szpiku, jako jedynej metody rokującej wyleczenie w tej grupie chorych.</p> <p>Istnieją dowody potwierdzające uzyskanie korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie, mediany czasu trwania remisji oraz mediany przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych uprzednio kilkoma obciążającymi terapiami przeciwnowotworowymi.</p>
idarubicina (Zavedos®).			
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 75 /2011 z dnia 22 sierpnia 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 60/2011 Prezesa AOTM z dnia 22 sierpnia 2011 r.</p>	<p>Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej</p>	<p>Zalecenia: Pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie: Podstawą leczenia w ALL są antracykliny, z reguły wchodzące w skład protokołów chemioterapii skojarzonej. Obecnie są to daunorubicyna i epirubicyna, a w ramach ratunkowego protokołu FLAG-Ida –idarubicyna. W razie niedostępności innych antracyklin (daunorubicyny i epirubicyny) idarubicyna może być lekiem zamiennym w protokołach leczenia ALL. Lek jest stosunkowo rzadko stosowany, wobec czego usuwanie go z listy świadczeń gwarantowanych będzie miało niewielkie skutki ekonomiczne. Lek ma podobną skuteczność w opiniowanym wskazaniu jak inne antracykliny, choć istnieją pewne zastrzeżenia co do jego bezpieczeństwa w porównaniu z daunorubicyną.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych przedmiotowego świadczenia.</p> <p>Uzasadnienie: Antracykliny są podstawą leczenia w ALL i z reguły wchodzi w skład protokołów chemioterapii skojarzonej. Idarubicyna jest stosunkowo rzadko stosowana, w związku z tym usuwanie jej z wykazu świadczeń gwarantowanych będzie miało niewielkie skutki ekonomiczne. Ze względu na skuteczność idarubicyny podobną do skuteczności innych antracyklin, finansowanie leku powinno mieć miejsce pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu daunorubicyny.</p>
klofarabina (Evoltra®)			
<p>Stanowisko RK nr 41/12/2009 z dnia 8 czerwca 2009 r.</p>	<p>leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej</p>	<p>Zalecenia: Rada rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ALL, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p>	<p>Zalecenia: n/d Uzasadnienie: n/d</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Rozpoznanie	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
		<p>Uzasadnienie: Dostępne wyniki badań wskazują, że klofarabina umożliwia uzyskanie remisji i przeprowadzenie przeszczepu szpiku kostnego u kilkunastu procent pacjentów z ALL oporną na inne leki. Jest to jednak lek o bardzo wysokiej toksyczności i powinien być stosowany wyłącznie przez doświadczone zespoły, w ściśle określonych wskazaniach i sytuacjach klinicznych. Dostępne dane wskazują, że koszty uzyskania efektów zdrowotnych są dużo wyższe od rekomendowanych przez WHO. Zasadne mogłoby być rozważenie utworzenia terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia III rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej, który mógłby obejmować klofarabinę.</p>	

Źródło: AOTM-OT-4352-3/2014, strona internetowa AOTM (<http://www.aotm.gov.pl/>)

3. Opinie ekspertów

W trakcie opracowywania raportu wystąpiono do Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii z prośbą o przekazanie stanowiska w przedmiotowej sprawie. Do dnia 4.12.2014 r. nie otrzymano odpowiedzi.

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

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W niniejszym opracowaniu przypomniano oraz uaktualniono informacje zawarte w raporcie AOTM-OT-431-51/2013 „Bortezomib i lenalidomid we wskazaniu ostrej białaczki limfoblastyczna (C91.0)” (styczeń 2014). Wykorzystano również analizę weryfikacyjną AOTM-OT-4352-3/2014 dotyczącą zastosowania nelarabiny w T-ALL / T-LBL (październik 2014). Dla każdej z opisanych rekomendacji sprawdzono, czy od dnia pierwotnego wyszukiwania nie pojawiła się nowsza wersja rekomendacji.

Opisano 8 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej: NCCN 2014, NCI 2014, PTOK 2013, Polska Pediatria Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków, DGHO 2012, Canadian Cancer Society, American Cancer Society, 2013, PBCN 2011. Jedna rekomendacja (NCI 2014) wskazała badanie, w którym zastosowano schemat chemioterapii zawierający bortezomib w populacji pacjentów z B-ALL po wielokrotnej wznowie, uzyskując 80% odpowiedzi. Rekomendacja podkreśliła, że badanie nie obejmowało pacjentów z chorobą oporną na reindukcję. Jakość dowodów naukowych określono jako najniższą możliwą.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia ALL

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Bortezomib
USA	NCCN, 2014	<p>ICD-10: C91.0</p> <p>U dorosłych i dzieci od 15 r.ż. z Ph+ ALL wskazuje się następujące opcje terapeutyczne: wzięcie udziału w badaniu klinicznym lub leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) +- chemioterapia lub leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) +- kortykosteroidy lub allogeniczna transplantacja komórek macierzystych</p> <p>U dorosłych i dzieci od 15 r.ż. z Ph- ALL wskazuje się następujące opcje terapeutyczne: wzięcie udziału w badaniu klinicznym lub allogeniczna transplantacja komórek macierzystych</p> <p>W leczeniu chemoterapeutycznym u tych pacjentów stosuje się: schematy zawierające klofarabinę, schematy zawierające cytarabinę, kombinacje zawierające lek alkilujący, nelarabinę (w przypadku T-ALL), protokół Augmented hyper-CVAD, winkrystyna liposomalna. Wszystkie schematy obejmują profilaktykę CNS oraz terapię systemową.</p>	Rekomendacja nie wymienia bortezomibu
USA	NCI, 2014	<p>ICD-10: C91.0</p> <p>Leczenie dorosłych z ALL obejmuje: chemioterapię indukcyjną (w tym schematy zawierające winkrystynę, prednizon i atracykliny, z lub bez asparaginazy), inhibitor kinazy tyrozynowej w monoterapii lub chemioterapii skojarzonej (pacjenci z ALL Ph+), leczenie podtrzymujące oraz terapię profilaktyczną CNS. W przypadku dostępności dawcy u pacjentów w wieku <55 lat wykonuje się HSCT. U pacjentów ze wznową stosuje się reindukcję i allogeniczny BMT, radioterapię paliatywną (przy objawach wznowy) i dazatyn b (w przypadku ALL Ph+).</p> <p>Leczenie dzieci z ALL ze wznową w szpiku kostnym obejmuje: chemioterapię reindukcyjną 4-lekową (zbliżoną do zastosowanej w I linii lub schemat alternatywny obejmujący wysokie dawki metotreksatu i cytarabiny; wyniki przeprowadzonych badań wskazują na zastosowanie następujących leków: doksorubicyna, idarubicyna, klofarabina + cyklofosfamid+ etopozyd, bortezomib + winkrystyna +deksametazon+ peg-asparaginaza+ doksorubicyna). U pacjentów z T-ALL ze wznową obserwowany jest niższy odsetek odpowiedzi na chemioterapię re indukcyjną w porównaniu z populacją B-ALL. U pacjentów z I wznową w szpiku na uzyskanie odpowiedzi pozwala monoterapia z zastosowaniem nelarabiny. Remisję uzyskano u pacjentów z nawrotem lub T-ALL nie odpowiadającą na leczenie po zastosowaniu terapii skojarzonej nelarabina + cyklofosfamid + etopozyd. Po uzyskaniu 2 remisji, ze względu na słabe wyn ki chemioterapii postreindukcyjnej, w tej grupie pacjentów stosuje się HSCT niezależnie od czasu do wystąpienia wznowy.</p> <p>Rekomendacja wskazuje badanie Messigner 2012, w którym stosowano schemat bortezomib + winkrystyna + deksametazon + peg-asparaginaza + doksorubicyna w populacji pacjentów z B-ALL, u których doszło do wielokrotnych nawrotów. W 80% przypadków osiągnięto remisję całkowitą (z lub bez odpowiedzi płytkowej). Rekomendacja podkreśla, że badanie nie obejmowało pacjentów z chorobą oporną na reindukcję. Jakość dowodów naukowych oceniono na 3iiiDiv – niepowiązane opisy przypadków, ocena efektu klinicznego na podstawie pośrednich surogatów (odsetek odpowiedzi).</p> <p>Badanie Messigner 2012 zostało opisane w rozdziale 6.1.2 <i>Wyniki analizy klinicznej</i>.</p>	wymieniono bortezomib w terapii ALL, najniższa jakość dowodów naukowych

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Bortezomib
Polska	PTOK 2013	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Należy dążyć do leczenia w ramach kontrolowanego programu badawczego, co zapewni chorym optymalne postępowanie i przyczynia się do stałego doskonalenia leczenia. W Polsce w ramach PALG stosuje się obecnie protokół PALG ALL 6.</p> <p>W innych krajach są stosowane programy różniące się w szczegółach, jednak oparte na podobnych zasadach. Do najbardziej znanych i przyjmowanych za wzór należą w Europie protokoły grupy niemieckiej GMALL, EORTC i MRC, a w USA – CALGB. U chorych w wieku > 55 lat, u których zazwyczaj nie rozważa się transplantacji allogenicznej z przygotowaniem mieloablacyjnym, konieczna jest indywidualizacja terapii z dostosowaniem jej intensywności do biologicznego stanu chorego. U pacjentów w dobrym stanie leczenie może odpowiadać schematom stosowanym u chorych młodszych. W grupie pośredniego ryzyka powikłań dawki leków powinny być zredukowane. U chorych > 80. rż. i/lub obciążonych współistnieniem innych dysfunkcji narządowych terapia ma charakter paliatywny i obejmuje odpowiednie leczenie wspomagające oraz cytoredukcyjne bez intencji uzyskania CR.</p> <p>Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy.</p> <p>Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza.</p> <p>Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10^{-3}. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD.</p> <p>Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, <i>autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej 10^{-3} w szp ku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej 10^{-4} w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, <i>total body irradiation</i>) w skojarzeniu z chemioterapią. U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza, a w przypadku wskazań do allo-HSCT przygotowanie powinno mieć charakter niemeloablacyjny.</p> <p>U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, <i>tyrosine kinase inhibitors</i>), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatyn bu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.</p> <p>Istotnym elementem terapii chorych na ALL/LBL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obejmuje ona dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego (metotreksat, cytarabina), a także napromienianie, wykonywane zazwyczaj w ramach przygotowania do HSCT. Przy konsekwentnym stosowaniu wymienionych form leczenia znaczenie dodatkowego ukierunkowanego napromieniania OUN jest kwestionowane. Pierwotna oporność lub nawrót ALL/LBL nakazują zastosowanie leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują: czas trwania pierwszej CR, rodzaj wcześniej stosowanego leczenia, wiek chorego i podtyp choroby.</p>	Rekomendacja nie wymienia bortezomibu
Polska	Polska Pediatryczna Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków	<p>Dzieci ze wznową ALL leczone są według programu ALL-REZ BFM 2002, który w zależności od immunofenotypu, lokalizacji i czasu wystąpienia wznowy wyróżnia 4 grupy ryzyka od S1 (najmniejsze ryzyko) do S4 (największe ryzyko). Ponadto w ramach grupy S2, w zależności wyżej wymienionych czynników oraz w zależności od występowania translokacji (9; 22) i leukocytozy blastycznej w chwili wykonania wznowy, wyróżnia się 4 podgrupy od A do D. Aktualne, szczegółowe wskazania do allo-HSCT u dzieci z ALL w II CR lub w kolejnej remisji ustala, z uwzględnieniem wymienionych grup ryzyka oraz typu dawcy, program ALL-SCT I-BFM 2006.</p>	Rekomendacja nie wymienia bortezomibu

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Bortezomib
Niemcy	DGHO 2012	Terapia podzielona jest na etapy: indukcja, konsolidacja i leczenie podtrzymujące. Celem terapii indukcyjnej jest uzyskanie remisji choroby, warunkujące długotrwałe przeżycie lub wyleczenie. Standardowymi lekami stosowanymi w terapii indukcyjnej są winkrystyna i deksametazon w połączeniu z antracyklinami (zwykle daunorubicyna /doksorubicyna). Dodatkowo stosuje się asparaginazę, najczęściej w formie PEG. W fazie indukcji I dodaje się cyklofosfamid, arabinozyd cytozyny, 6-merkaptopurynę, metotreksat. Wdrożenie intensywnego leczenia konsolidacyjnego jest standardem w leczeniu ALL, różnice skuteczności pomiędzy protokołami stosowanymi na świecie są niewielkie. Dostępne dane sugerują jednak, że stosowanie metotreksatu w wysokiej dawce, cytarabiny w wysokiej dawce oraz zwiększenie intensywności dawkowania asparaginazy, powtarzanie leczenia indukcyjnego (reindukcja) są korzystne. Po uzyskaniu remisji allogeniczny SCT jest u dorosłych istotną częścią terapii. U pacjentów z nawrotem choroby głównym celem leczenia jest osiągnięcie całkowitej remisji, a następnie SCT. Wybór terapii zależy m.in. od: wcześniejszego leczenia, czasu trwania pierwszej remisji, wieku, dostępności dawcy, podtypu, możliwości zastosowania terapii celowanej. Zaleca się uczestnictwo w badaniach klinicznych nowych leków.	Rekomendacja nie wymienia bortezomibu
Kanada	Canadian Cancer Society	ICD-10: C91.0 W przypadku braku odpowiedzi na leczenie ALL, należy użyć wyższych dawek lub nowszych leków. Leki używane: winkrystyna, daunorubicyna, doksorubicyna, idarubicyna, mitoksantron, cytarabina, asparaginaza, etopozyd, tenipozyd, merkaptopuryna, metotreksat, cyklofosfamid, steroidy, takie jak prednizon lub deksametazonem. W przypadku nawrotu choroby istnieją następujące opcje terapeutyczne: U pacjentów Ph+ można zastosować terapię celowaną np. imatinib, a jeśli tego typu leczenie było już stosowane, to można je zmienić na inny lek, np. dasatynib. Przeszczep komórek macierzystych w przypadku uzyskania co najmniej częściowej remisji i jeśli jest dostępny dawca Udział w badaniu klinicznym	Rekomendacja nie wymienia bortezomibu
USA	American Cancer Society, 2013	ICD-10: C91.0 W przypadku braku odpowiedzi na leczenie ALL zaleca się powtórzenie chemioterapii z zastosowaniem większych dawek lub nowych leków. Zaleca się również rozważenie udziału w badaniu klinicznym. W przypadku częściowej remisji zaleca się przeszczep komórek macierzystych. Nawroty choroby pojawiające się po dłuższej remisji ALL zaleca się stosowanie tych samych chemoterapeutyków jak wcześniej, w przypadku gdy przerwa między remisjami jest krótsza, zaleca się zastosowanie nowej, bardziej agresywnej terapii. U pacjentów ALL Ph+ zalecany jest imatynib lub inny lek terapii celowanej. Nelarabina jest wymieniona jako opcja terapeutyczna przy nawrocie u pacjentów z T-ALL.	Rekomendacja nie wymienia bortezomibu
Wielka Brytania	PBCN, 2011	Zgodnie z wytycznymi u chorych w wieku 25-65 lat na ALL Ph- rekomenduje się stosowanie chemioterapii indukcyjnej oraz po przebyciu intensywnego leczenia zakwalifikowanie do allogenicznego przeszczepu. Natomiast w przypadku, gdy stan pacjenta uniemożliwia przebycie intensywnej terapii indukcyjnej (z powodu stanu sprawności, wieku >65 r.ż., chorób współistniejących) wytyczne zalecają stosowanie najlepszego leczenia podtrzymującego, w tym transfuzji, bądź też chemioterapię o zmniejszonej intensywności. U chorych w wieku 16-24 r.ż. z ALL Ph- stosuje się dostosowany do wieku protokół pediatryczny oraz włączanie tych chorych do badań klinicznych. Wytyczne zalecają również stosowanie leczenia wspomagającego (tj. allopuryinol, rasbirykaza) u wszystkich chorych na ALL.	Rekomendacja nie wymienia bortezomibu

Źródło: raport AOTM-OT-431-51/2013, AWA AOTM-OT-4352-3/2014

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 2 grudnia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne w stosunku do raportu AOTM-OT-431-51/2013 (styczeń 2014) rekomendacji refundacyjnych na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia. Użyto słów kluczowych *bortezomib*, *Velcade*. Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej bortezomibu we wskazaniu ostrej białaczki limfoblastycznej.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących ostrej białaczki limfoblastycznej. Jedna rekomendacja (NCI 2014) wskazała badanie, w którym zastosowano schemat chemioterapii zawierający bortezomib w populacji pacjentów z B-ALL po wielokrotnej wznowie, uzyskując 80% odpowiedzi. Rekomendacja podkreśliła, że badanie nie obejmowało pacjentów z chorobą oporną na reindukcję. Jakość dowodów naukowych określono jako najniższą możliwą. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania bortezomibu w ALL.

Tabela 6. Rekomendacje kliniczne dotyczące leku Velcade (bortezomib) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) - podsumowanie

Typ rekomendacji	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja				Uwagi
			Bortezomib wymieniony w rekomendacji	Pozytywna	Lek stosowany w badaniach	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2014					Nie wymienia bortezomibu
	USA	NCI 2014	x				wymieniono bortezomib w terapii ALL, najniższa jakość dowodów naukowych
	Polska	PTOK 2013					Nie wymienia bortezomibu
	Polska	Polska Pediatria Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków					
	Niemcy	DGHO 2012					
	Kanada	CCS					
	USA	ASC 2013					
	Wielka Brytania	PBCN 2011					

5. Finansowanie ze środków publicznych

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

Bortezomib we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej jest obecnie finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dane przekazane przez Prezesa NFZ pismem z dnia 3.12.2014 r., znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0395/W/36467/TC, wskazują, że w latach 2012-2014 (do października) leczono bortezomibem 7 pacjentów (wartość zgód 39 099,56 PLN). W 2012 roku żaden pacjent z tym rozpoznaniem nie był leczony bortezomibem. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

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

Substancja czynna	Rozpoznanie wg ICD-10	2013		2014 (sty-paź)	
		Liczba pacjentów	Wartość zgód	Liczba pacjentów	Wartość zgód
BORTEZOMIB	C91.0	1	2 960,00	6	36 139,56

Źródło: korespondencja

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnego sposobu finansowania bortezomibu, dla których źródłem jest obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.71). W ramach środków publicznych bortezomib jest finansowany, ale w innym wskazaniu niż ostro białaczka limfoblastyczna tj. w szpiczaku mnogim (wskazanie zarejestrowane).

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

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
B. Leki dostępne w ramach programów lekowych							
Bortezomib	Velcade, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1054.0, Bortezomib	4 298,4	4 513,32	4 513,32	Program lekowy „Leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytopowego) (ICD-10 C90)”	bezpłatnie
	Velcade, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg		1 228,09	1 289,49	1 289,49		

Źródło: obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.71)

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

W rozdziale 9. Załączniki przedstawiono interwencje refundowane w Polsce w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodu ICD-10 C91.0 zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.71).

W ocenianym wskazaniu w ramach chemioterapii refundowanych jest 26 substancji czynnych tj.: asparaginasum, bleomycini sulphas, carboplatinum, chlorambucilum, cisplatinum, cladribinum, clofarabinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicini hydrochloridum, etoposidum, fludarabini phosphas, idarubicini hydrochloridum, ifosfamidum, imatinibum, interferonum alfa-2b, mercaptopurinum, methotrexatum, pegaspargasum, rituximabum, tioguaninum, vinblastini sulfas, vincristini sulfas, vinorelbinum.

W poniższej tabeli przedstawiono dane NFZ (przekazane pismem znak NFZ/CF/DGL/2014/0279/W/24488/KMA w dniu 11.08.2014 r.), dotyczące refundacji w ramach chemioterapii standardowej w 2014 roku leków w leczeniu pacjentów z **rozpoznanem C91.0**:

Tabela 9 Finansowanie leczenia C91.0 w ramach chemioterapii (dane za rok 2014 do maja) - raport AOTM-OT-4352-3/2014

Substancja czynna	Liczba pacjentów	Ilość podanej substancji czynnej	Wartość rozliczonych świadczeń
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	160	3 865,50	2 005,23 zł
VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	132	229,1	11 439,91 zł
CYTARABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	106	198 620,30	43 705,02 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	84	2 211 426 106,70	69 250,71 zł
METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	74	155 248,00	15 689,97 zł
ASPARAGINASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.	68	348 946,80	56 626,04 zł
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	65	81 164,50	5 993,15 zł
MESNUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	51	123 102,00	2 900,67 zł
MERCAPTOPYRINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	45	2 312,50	187,40 zł
PEGASPARAGASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 J.M.	38	68 108,20	105 006,67 zł
CALCII FOLINAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	37	4 568,00	1 385,95 zł
CYTARABINUM DEPOCYTE - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	34	1 799,10	276 742,28 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	28	1 177,00	1 116,12 zł
ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	22	5 569,40	2 500,96 zł
ONDANSETRONUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	14	320	49,93 zł
TIOGUANINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	11	901,5	2 911,25 zł
RASBURICASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	9	96	24 050,39 zł
FLUDARABINI PHOSPHAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	8	443,7	4 439,21 zł
IFOSFAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	7	8 223,00	3 241,95 zł
EPIRUBICINI HYDROCHLORIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	6	478,9	1 774,85 zł
RITUXIMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	3 198,00	33 366,67 zł
CLADRIBINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	29,5	1 602,86 zł
IDARUBICINI HYDROCHLORIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	22	3 729,15 zł
CLOFARABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	240	145 016,00 zł
METHOTREXATUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	2	45	3,06 zł
ACIDUM LEVOFOLINICUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	400	117,92 zł
CALCII FOLINAS - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	147	25,17 zł

Substancja czynna	Liczba pacjentów	Ilość podanej substancji czynnej	Wartość rozliczonych świadczeń
DACARBAZINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	200	89,74 zł
FLUDARABINI PHOSPHAS - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	240	2 096,30 zł
LENOGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1	33 600 000,00	113,97 zł
VINBLASTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	10	86,92 zł

W ramach chemioterapii niestandardowej NFZ finansuje także inne świadczenia dla pacjentów z rozpoznaniem C91.0. Dla ostrej białaczki limfoblastycznej największa kwota wydatkowana jest na leczenie produktami zawierającymi imatynib oraz dazatynib. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Finansowanie leczenia C91.0 w ramach programu chemioterapia niestandardowa – dane NFZ (raport AOTM-OT-4352-3/2014)

Lek	Liczba pacjentów	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość świadczeń
2011				
GLIVEC	78	126	119	3 960 708,42 zł
SPRYCEL	29	41	39	1 680 508,78 zł
EVOLTRA	6	6	4	595 739,62 zł
ERWINASE	20	27	25	340 298,52 zł
TASIGNA	1	4	4	149 310,00 zł
HYCAMTIN	2	2	1	108 387,62 zł
NAVELBINE	2	2	1	108 387,62 zł
THIOTEPA	2	2	1	108 387,62 zł
MABCAMPATH	2	2	2	9 623,52 zł
MYOCET	2	2	1	1 727,05 zł
ENDOXAN	1	1	0	0,00 zł
ETOPOSID	1	1	0	0,00 zł
2012				
GLIVEC	113	187	186	5 756 241,72 zł
SPRYCEL	35	60	58	2 331 434,49 zł
EVOLTRA	17	18	17	1 770 771,58 zł
ERWINASE	30	55	48	831 245,88 zł
TASIGNA	3	7	7	228 642,80 zł
ALEXAN	1	1	1	18 849,60 zł
ENDOXAN	1	1	1	18 849,60 zł
MERCAPTOPURINUM	1	1	1	18 849,60 zł
MABCAMPATH	1	1	1	10 000,00 zł
MYOCET	1	1	1	3 623,97 zł
DEPOCYTE	1	2	0	0,00 zł
2013				
GLIVEC	130	236	230	7 464 894,50 zł
SPRYCEL	54	86	83	3 306 454,83 zł
ERWINASE	41	81	70	1 881 586,64 zł

Lek	Liczba pacjentów	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość świadczeń
EVOLTRA	4	4	3	195 603,75 zł
TASIGNA	2	2	2	55 046,96 zł
ENDOXAN	3	3	2	47 572,76 zł
ALEXAN	1	1	1	28 543,64 zł
MERCAPTOPURINUM	1	1	1	28 543,64 zł
ASPARAGINASE MEDAC	2	2	1	19 029,12 zł
CYTOSAR	2	2	1	19 029,12 zł
DEXAVEN	1	1	1	14 271,84 zł
ETOPOSID	2	2	1	14 271,84 zł
METHOTREXAT	1	1	1	14 271,84 zł
2014				
GLIVEC	61	78	72	2 172 603,87 zł
SPRYCEL	39	54	49	2 075 672,25 zł
ERWINASE	32	54	41	1 289 636,45 zł
EVOLTRA	3	3	1	543 810,00 zł
IMATINIB ZENTIVA	5	5	3	49 017,15 zł
MEAXIN	2	2	2	35 889,09 zł
NIBIX	2	2	2	2 128,68 zł
IMAKREBIN	2	2	2	709,56 zł
TASIGNA	1	1	0	0,00 zł
TEPADINA	1	1	0	0,00 zł
TOPOTECAN MEDAC	1	1	0	0,00 zł
VINORELBIN -EBEWE	1	1	0	0,00 zł

Źródło: AOTM-OT-4352-3/2014

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

W trakcie prac nad opracowaniem Agencja wystąpiła do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego dla produktu leczniczego Velcade (bortezomib) z prośbą o przedstawienie danych dotyczących finansowania leków w innych krajach. Zgodnie z pismem przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego informacje przekazane pismem z dnia 15 stycznia 2014 r. (AOTM-OT-431-51/2013) są w dalszym ciągu aktualne. Poniżej przypomniane zostaną uzyskane wówczas informacje.

Tabela 11. Informacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Velcade (bortezomib) w innych krajach

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

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

Źródło: korespondencja

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W ramach opracowania przeprowadzono wyszukiwanie będące uaktualnieniem raportu AOTM-OT-431-51/2013 „Bortezomib i lenalidomid we wskazaniu ostrej białaczki limfoblastycznej (C91.0)”.

W ramach aktualizacji oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 28.11.2014 r.): Medline, Embase, Cochrane Library. Strategię przeszukiwania ww. baz przedstawiono w załączniku (rozdział 9.) do niniejszego opracowania. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych. Wyszukiwano publikacje dowodów naukowych, które ukazały się pomiędzy styczniem 2014 r. a 28.11.2014r. (data wyszukiwania).

Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji (opracowanie własne)

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

Przeprowadzono także wyszukiwanie w bazie ClinicalTrials.gov (data dostępu 4.12.2014 r.) w celu odnalezienia prowadzonych badań klinicznych bortezomibu w populacji chorych na ALL. Odnaleziono 5 trwających badań dotyczących bortezomibu. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Badania kliniczne dla bortezomibu we wskazaniu ICD-10 C91.0 – dane z bazy ClinicalTrials.gov

Wskazanie	Populacja	Interwencja	Status badania	Uwagi
Oporna lub nawrotowa ALL	> 18 lat	bortezomib , doxorubicin hydrochloride, pegaspargase, vincristine sulfate, dexamethasone, cytarabine, methotrexate	w trakcie rekrutacji	NCT01769209, II faza, jednoramiennego, otwartego badania, planowana data zakończenia marzec 2016
ALL, LBL	Dzieci i dorośli	asparaginase, doxorubicin hydrochloride, therapeutic hydrocortisone, liposomal vincristine sulfate, cytarabine, prednisone, bortezomib , pegaspargase, methotrexate, etoposide phosphate, cyclophosphamide, filgrastim, leucovorin calcium.	badanie w toku	NCT00873093, II faza, jednoramiennego, otwartego badania, planowana data zakończenia wrzesień 2014
ALL, AML, CML, MDS	> 18 lat	Belinostat (PXD-101) i Velcade (bortezomib)	w trakcie rekrutacji	NCT01075425, I faza, jednoramiennego, otwartego badania planowana data zakończenia maj 2014
Nowo zdiagnozowani ALL, LBL	Dzieci i dorośli	Bortezomib , cytarabine, vincristine sulfate, dexamethasone, daunorubicin hydrochloride, pegaspargase, methotrexate, cyclophosphamide, mercaptopurine, doxorubicin hydrochloride, thioguanine, hydrocortisone sodium succinate,	w trakcie rekrutacji	NCT02112916, III faza, randozmizowane badanie, planowana data zakończenia luty 2022

Wskazanie	Populacja	Interwencja	Status badania	Uwagi
		ifosfamide, leucovorin calcium, etoposide, radioterapia.		
Oporna lub nawrotowa ALL, AML	> 18 lat	Bortezomib z mitoxantrone, etoposide i cytarabine	w trakcie rekrutacji	NCT00410423, I/II faza, otwarte crossover badanie, planowana data zakończenia styczeń 2015

Źródło: ClinicalTrials.gov

(http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=&recr=&rslt=&type=&cond=%22acute+lymphoblastic+leukemia%22&intr=bortezomib&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&state1=&cntry1=&state2=&cntry2=&state3=&cntry3=&locn=&gndr=&rcv_s=&rcv_e=&lup_s=&lup_e=)

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej z raportu AOTM-OT-431-51/2013

Poniżej zostaną przypomniane informacje dotyczące zastosowania bortezomibu w ostrej białaczce limfoblastycznej uzyskane w trakcie prac nad raportem AOTM-OT-431-51/2013 (styczeń 2014 r.)

Nie odnaleziono wówczas przeglądów systematycznych dotyczących bortezomibu we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna. Odnaleziono jedno badanie II fazy (Messinger 2012) i jeden abstrakt konferencyjny (Gaballa 2013).

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

Badanie	Populacja	Interwencja	Typ badania	Oceniane punkty końcowe
<p>Gaballa 2013 <u>abstrakt konferencyjny</u> dwóch autorów zadeklarowało konflikt interesów – udziały w AstraZeneca i Incyte, granty badawcze Roche</p>	<p>dorośli pacjenci z AML (80%) i ALL (20%), N=44 38% po niepowodzeniu ≥ 2 wcześniejszych terapii 11% po niepowodzeniu allo-HSCT</p>	<p>I faza: bortezomib 0,7, 1 lub 1,4 mg/m² w dniu 1. i 4. II faza: bortezomib 1,3/m² w dniu 1. i 4. mitoksantron 10 mg/m² w dniach 1-5 etopozyd 100 mg/m² w dniach 1-5</p>	<p>badanie opisowe, I-II fazy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź całkowita • czas przeżycia całkowitego • toksyczność
<p>Messinger 2012 finansowanie z funduszy organizacji pozarządowych i szpitali klinicznych</p>	<p>pacjenci z nawrotem ALL (N=22), po niepowodzeniu 2-3 schematów leczenia B-ALL N=20, T-ALL N=2 4 pacjentów po niepowodzeniu HSCT czas obserwacji 28 dni mediana wieku pacjentów 12 lat (od 1,3 do 22,3 lat)</p>	<p>dożylnie bortezomib 1,3 mg/m² w dniu 1., 4., 8. i 11. doustnie deksametazon 10 mg/m²/dzień w dwóch dawkach przez 14 dni dożylnie winkrystyna 1,5 mg/m² (max 2 mg) w dniu 1., 8., 15. i 22. dożylnie doksorubicyna przez 15-30 minut w dniu 1. domięśniowo peg-asparaginaza 2500 j.m./m² w dniu 2., 8., 15. i 22. dokanałowo cytarabina w dniu 1. dokanałowo metotrekstat w dniu 15. lub dokanałowo cytarabina, metotrekstat, hydrokortyzon w dniu 8., 15. i 22. (pacjenci z zajęciem OUN)</p>	<p>badanie opisowe, II fazy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź całkowita • odpowiedź szpikowa • przeżycie całkowite • toksyczność

6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

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

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

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

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

6.1.3. Wyniki aktualizacji raportu AOTM-OT-431-51/2013

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji odnaleziono 4 publikacje dotyczące zastosowania bortezomibu w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, które ukazały się w roku 2014. Jednak żadna z nich

nie spełniła kryteriów włączenia do opracowania. Poniżej wymieniono publikacje wraz z przyczyną wykluczenia z opracowania.

Tabela 16 Odnalezione publikacje i przyczyny wyłączenia z opracowania

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Keino,D.O. (2014): Efficacy of chemotherapy combined with bortezomib for two cases of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia]. [Rinsho ketsueki] The Japanese journal of clinical hematology, 55:327-333	Artykuł w wersji pełnotekstowej dostępny jedynie w języku japońskim. W opracowaniu przedstawiono wyniki zawarte w anglojęzycznym abstrakcie.
Robinson S.Levy (2014): Haematological complete remission by ponatinib and bortezomib in a patient with relapsed, Ph+ pre-B acute lymphoblastic leukaemia. BMJ Case Reports, , 2014. Date of Publication:12	Opis przypadku. Bortezomib podawany w skojarzeniu z ponatinibem lekiem nie finansowanym w Polsce.
Wang,H.G. (2014): An analysis of the safety profile of proteasome inhibitors for treating various cancers. Expert Opinion on Drug Safety, 13:1043-1054.	Brak publikacji w wersji pełnotekstowej
Lancet,J.E., Duong,V.H., Winton,E.F., Stuart,R.K., Burton,M., Zhang,S., Cubitt,C., Blaskovich,M.A., Wright,J.J., Sebt,S., and Sullivan,D.M. (2011): A phase I clinical-pharmacodynamic study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in combination with the proteasome inhibitor bortezom b in advanced acute leukemias. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 17:1140-1146	Badanie I fazy. Bortezom b podawany w skojarzeniu z lekiem nie finansowanym w Polsce.

Abstrakt Keino 2014

W publikacji przedstawiono dwa przypadki chorych na nawrotowe/oporne postaci ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL), którym podawano bortezomib w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez 2 tygodnie w połączeniu z winkrystyną, dokсорubicyną, deksametazonem, oraz L-asparaginazą (L-ASP).

Pierwszy pacjent to 16-letnia pacjentka, u której wystąpił nawrót choroby w trakcie chemioterapii konsolidacyjnej po 8 miesiącach od wstępnej diagnozy. Otrzymała bortezomib w skojarzeniu z chemioterapią bez uwzględnienia L-ASP (wcześniej występowały reakcje alergiczne). Leczenie zostało przerwane z powodu śródmiąższowego zapalenia płuc w dniu 13. Chociaż uzyskano normalizację poziomu LDH w surowicy w 16 dniu to jednak blasty we krwi obwodowej były nadal obecne. Chora zmarła z powodu ALL bez osiągnięcia remisji.

Drugi pacjent to 17-letnia kobieta, u której wystąpił trzeci nawrót choroby po przeszczepie krwi pępowinowej. Dostała ten sam schemat leczenia w połączeniu z bortezomibem. Leczenie zostało przerwane z powodu ostrego zapalenia trzustki w dniu 12. Chora osiągnęła jednak całkowitą remisję bez regeneracji płytek krwi, która została potwierdzona w 62 dniu.

Autorzy publikacji zwrócili uwagę nie tylko na skuteczność chemioterapii skojarzonej z bortezomibem ale również na znaczenie kontrolowania jego toksyczności przy leczeniu ratunkowym w zaawansowanych postaciach ALL.

Źródło: Keino 2014

6.1.4. Bezpieczeństwo

ChPL Velcade (bortezomib)

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

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

obwodowe), dreszcze, ból, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia błon śluzowych, złe samopoczucie, zmniejszenie masy ciała.

Wyniki badań klinicznych (raport AOTM-OT-431-51/2013)

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa na podstawie badań pierwotnych przedstawiono w tabelach 15-16. W badaniu Gaballa 2013, u chorych leczonych **bortezomibem**, najczęściej występującym odnotowanym zdarzeniem niepożądanym była gorączka neutropeniczna, która wystąpiła u 17 spośród 44 pacjentów. Tylko u jednego pacjenta rozwinęła się neuropatia, mimo że jest to znane działanie niepożądane bortezomibu, na co zwrócili uwagę autorzy badania. W badaniu Messinger 2012 u wszystkich pacjentów występowały hematologiczne zdarzenia niepożądane, a u większości wystąpiły metaboliczne zdarzenia niepożądane (u 18 na 22 pacjentów).

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania Gaballa 2013 (bortezomib + chemioterapia, N=44)

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

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania Messinger 2012 (bortezomib + chemioterapia, N=22)

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

Kategoria		Liczba pacjentów wg stopnia ciężkości			Łącznie pacjentów
		3	4	5	
Zaburzenia neurologiczne	Niedokrwienie mózgu, encefalopatia	1	0	1	2
	Neuropatia obwodowa: motoryczna i sensoryczna	2	0	0	2
Ból	Brzucha, kończyn, ucha zewnętrznego	3	0	0	3
Zaburzenia oddechowe	Kaszel, czkawka, hipoksja, płyn w jamie opłuczonej, zapalenie płuc	3	2	0	5
Łącznie pacjentów		21	21	3	22

6.1.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W dniu 3.12.2014 r. przeprowadzono aktualizacyjne wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla leków zawierających bortezomib lub lenalidomid na stronach URPL, EMA, FDA.

URPL 2014: informacja o potencjalnym ryzyku dla pacjentów oraz dla personelu mającego kontakt z pękniętymi/rozbitymi fiolkami produktu Velcade o mocy 1 mg lub 3,5 mg podczas wydawania i przygotowywania leku.

Źródło: [http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/6045/original/Komun kat_Velcade_08_2014.pdf?1407407032](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/6045/original/Komun%20kat_Velcade_08_2014.pdf?1407407032)

FDA 2014: uaktuliła sekcję Najważniejszych Informacji o Leku (HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION) dotyczącą występowania trombocytopenii i neutropenii.

Odnalezione komunikaty w trakcie prac nad wcześniejszym raportem opisano poniżej.

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

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm123444.htm>, data dostępu: 3.12.2014 r.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W trakcie opracowywania raportu wystąpiono do Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii z prośbą o przekazanie stanowiska w przedmiotowej sprawie. Do dnia 4.12.2014 r. nie otrzymano odpowiedzi.

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

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku **Velcade, bortezomibum, we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna)** przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.). Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnym z wytycznymi HTA.

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

Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, *lymphoblastic lymphoma*) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Cechują się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi (ALL). Pierwotnie rzadko zajęte są węzły chłonne lub inne struktury pozaszpikowe (LBL). Dla ALL nacieczenie szpiku jest równe lub wyższe niż 20%, dla LBL niższe niż 20%. WHO klasyfikuje T-ALL i T-LBL (ICD - 10:C91 i C83.5) jako jedną jednostkę chorobową, jednak różne genetyczne podłoże obu tych schorzeń może tłumaczyć różne objawy kliniczne i odpowiedź na leczenie. Typowe miejsca nawrotu choroby różnią się. W T-LBL nawrót jest miejscowy, a w T-ALL układowy. Mediana czasu do nawrotu choroby wynosi około 10 miesięcy u pacjentów z T-LBL i 12-13 miesięcy u pacjentów T-ALL. T-ALL jest agresywnym nowotworem tymocytów (komórek prekursorowych limfocytów T). Proces nowotworowy jest zapoczątkowany w grasicy, w trakcie choroby tworzą się przerzuty do innych organów. W przypadku T-LBL przerzuty tworzą się głównie w grasicy i węzłach chłonnych.

Częstość występowania ostrych białacek limfoblastycznych jest zależna od wieku. Obie postaci ALL/LBL występują najczęściej w wieku dziecięcym. Zachorowalność wśród dorosłych szacuje się na 0,5–1,5/100 000 i jest ona największa u osób starszych (> 65 lat). U dzieci najwyższa częstość zachorowania na ostrą białaczkę limfoblastyczną dotyczy przedziału wiekowego 2–5 lat (6,2/100 000 dzieci/rok), następnie w wieku 5–9 lat (2,7/100 000/rok) i 10–14 lat (1,6/100 000/rok).

Przebieg choroby jest bardzo agresywny, a objawy kliniczne rozwijają się w ciągu kilku tygodni. Wyróżnia się:

- objawy wynikające z nacieczenia szpiku i związanej z tym neutropenii (zakażenia, częstsze, dłużej trwające infekcje), niedokrwistości (osłabienie) i małopłytkowości (skaza krwotoczna, krwawienia, siniaki na skórze), nacieki kości blastami (bóle kostne)
- objawy zajęcia narządów i tkanek pozaszpikowych: śledziony (splenomegalia), wątroby (hepatomegalia), węzłów chłonnych (limfadenopatia), ośrodkowego układu nerwowego (bóle głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości i in.), śródpiersia (dusznosc, zespół żyły głównej górnej), jąder (powiększenie);
- objawy ogólne, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała, potliwość, uczucie zmęczenia.

Ze względu na niewielką liczbę chorych nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia ALL. Stosowane protokoły leczenia zostały opracowane przez poszczególne narodowe grupy badawcze na podstawie własnych doświadczeń oraz uwarunkowań specyficznych dla każdego z krajów.

Aktualnie stosowane protokoły leczenia nie wyróżniają osobnych schematów dla białaczek B- i T-komórkowych. W leczeniu ALL dorosłych rekomendowane są protokoły PALG (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych), które dostosowują siłę i rodzaj terapii do stopnia ryzyka, wieku pacjenta (uważa się, że u tzw. młodych dorosłych: 21–25 rż., bardziej intensywne chemioterapie prowadzona na wzór protokołów pediatrycznych daje lepsze rezultaty) oraz uwzględniają MRD przy stratyfikacji chorych. W standardowej terapii ALL status MRD należy określić również po indukcji oraz po konsolidacji.

Protokoły terapii obejmują 4 fazy. Pierwszą stanowi przedleczenie mające na celu wstępną redukcję masy nowotworu i zapobieżenie wystąpieniu zespołu lizy guza. Kolejna faza to leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji, optymalnie z poziomem MRD poniżej 10^{-3} . Celem kolejnego etapu – konsolidacji jest utrwalenie całkowitej remisji i dalsza redukcja minimalnej choroby resztkowej. Ostatnia faza to trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych. Aktualny protokół stosowany w Polsce oznaczony jest synonimem PALG ALL6.

Alternatywne technologie medyczne

W tych wskazaniach zarejestrowanych i finansowanych jest wiele leków wchodzących w skład standardowej chemioterapii, m.in. leki alkilujące, cytarabina, winkrystyna.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji raportu AOTM-OT-431-51/2013 odnaleziono 4 publikacje dotyczące zastosowania bortezomibu w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, które ukazały się w roku 2014. Jednak żadna z nich nie spełniła kryteriów włączenia do opracowania (1 publikacja, której wersja pełnotekstowa została opublikowana w języku japońskim, 2 publikacje w których bortezomib podawano w skojarzeniu z lekiem nier refundowanym w Polsce, 1 publikacja niedostępna w wersji pełnotekstowej dotycząca bezpieczeństwa). W niniejszym opracowaniu przytoczono informacje z abstraktu badania Keino 2014 (opis dwóch przypadków).

W opracowaniu przypomniano wyniki analizy klinicznej z raportu AOTM-OT-431-51/2013 dotyczące zastosowania bortezomibu w ostrej białaczce limfoblastycznej. Odnaleziono wówczas jedno badanie II fazy (Messinger 2012) i jeden abstrakt konferencyjny (Gaballa 2013).

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

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

Bezpieczeństwo stosowania

Bortezomib

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

W badaniu Gaballa 2013, u chorych leczonych bortezomibem, najczęściej występującym odnotowanym zdarzeniem niepożądanym była gorączka neutropeniczna, która wystąpiła u 17 spośród 44 pacjentów.

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

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących ostrej białaczki limfoblastycznej. Jedną rekomendacją (NCI 2014) wymienia bortezomib podawany w skojarzeniu w populacji pacjentów z B-ALL po wielokrotnej wznowie. W rekomendacji wykorzystano badanie Messigner 2012, w którym uzyskano 80% odpowiedzi po zastosowaniu bortezomibu. Rekomendacja podkreśliła, że badanie nie obejmowało pacjentów z chorobą oporną na reindukcję. Jakość dowodów naukowych określono jako najniższą możliwą. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania bortezomibu w ALL.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Bortezomib we wskazaniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej jest obecnie finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dane przekazane przez Prezesa NFZ pismem z dnia 3.12.2014 r., znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0395/W/36467/TC, wskazują, że w latach 2012-2014 (do października) leczono bortezomibem 7 pacjentów (wartość zgód 39 099,56 PLN). W 2012 roku żaden pacjent z tym rozpoznaniem nie był leczony bortezomibem.

Firma Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. przekazała informacje o finansowaniu produktu leczniczego Velcade (bortezomib) w innych krajach.

8. Piśmiennictwo

American Cancer Society, 2013	What if the leukemia doesn't respond or comes back after treatment? http://www.cancer.org/cancer/leukemia-acute/lymphocytic-in-adults/detailedguide/leukemia-acute-lymphocytic-treating-no-longer-working
AOTM-OT-431-51/2013	„Bortezomib i lenalidomid we wskazaniu ostro białaczka limfoblastyczna (C91.0)”
AOTM-OT-4352-3/2014	„Wniosek o objęcie refundacją leku Atriance (nelarabina) we wskazaniu: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) oraz chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych”
Canadian Cancer Society	Treatment of relapsed or primary refractory acute lymphocytic leukemia. www.cancer.ca http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/treatment/relapsed/?region=on
ChPL Velcade	Charakterystyka Produktu Leczniczego Velcade
DGHO 2012	<i>Akute Lymphatische Leukämie</i> , Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie 2012
Gaballa 2013	Gaballa S., B. Mookerjee et al., The Addition Of Bortezomib (Velcade®) To The Combination Of Mitoxantrone and Etoposide For Relapsed Or Refractory Acute Leukemia Does Not Appear To Improve The Likelihood Of Response: Results Of a Phase II Trial, <i>Blood</i> nr 122, s. 2689, 2013
Keino 2014	Keino, D.O. (2014): Efficacy of chemotherapy combined with bortezomib for two cases of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia]. [Rinsho ketsueki] <i>The Japanese journal of clinical hematology</i> , 55:327-333
Messinger 2012	Messinger Y., P. S. Gaynon et al., Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study, <i>Blood</i> nr 120(2), ss. 285-90, 2012
NCCN, 2014	National Comprehensive Cancer Network https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf .
NCI, 2014	Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). National Cancer Institute http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page1 , Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). National Cancer Institute http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page7
PBCN, 2011	<i>Guideline for the Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) in Adults</i> , Pan Birmingham Cancer Network (NHS) 2011
Polska Pediatryczna Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków	Kowalczyk JR, Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011.
PTOK 2013	Giebel S: Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne. W: Krzakowski M, Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom II.

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 19. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania 28.11.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
1	Search "bortezomib" [Supplementary Concept]	3456
2	Search bortezom b	5212
3	Search velcade	5248
4	Search #3 or #4 or #5	5248
5	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	21600
6	Search "acute lymphoblastic leukemia"	18530
7	Search #7 or #8	29219
8	Search #6 and #9	43
9	Search #6 and #9 Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2014/11/28	4

Tabela 20. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 28.11.2014 r.)

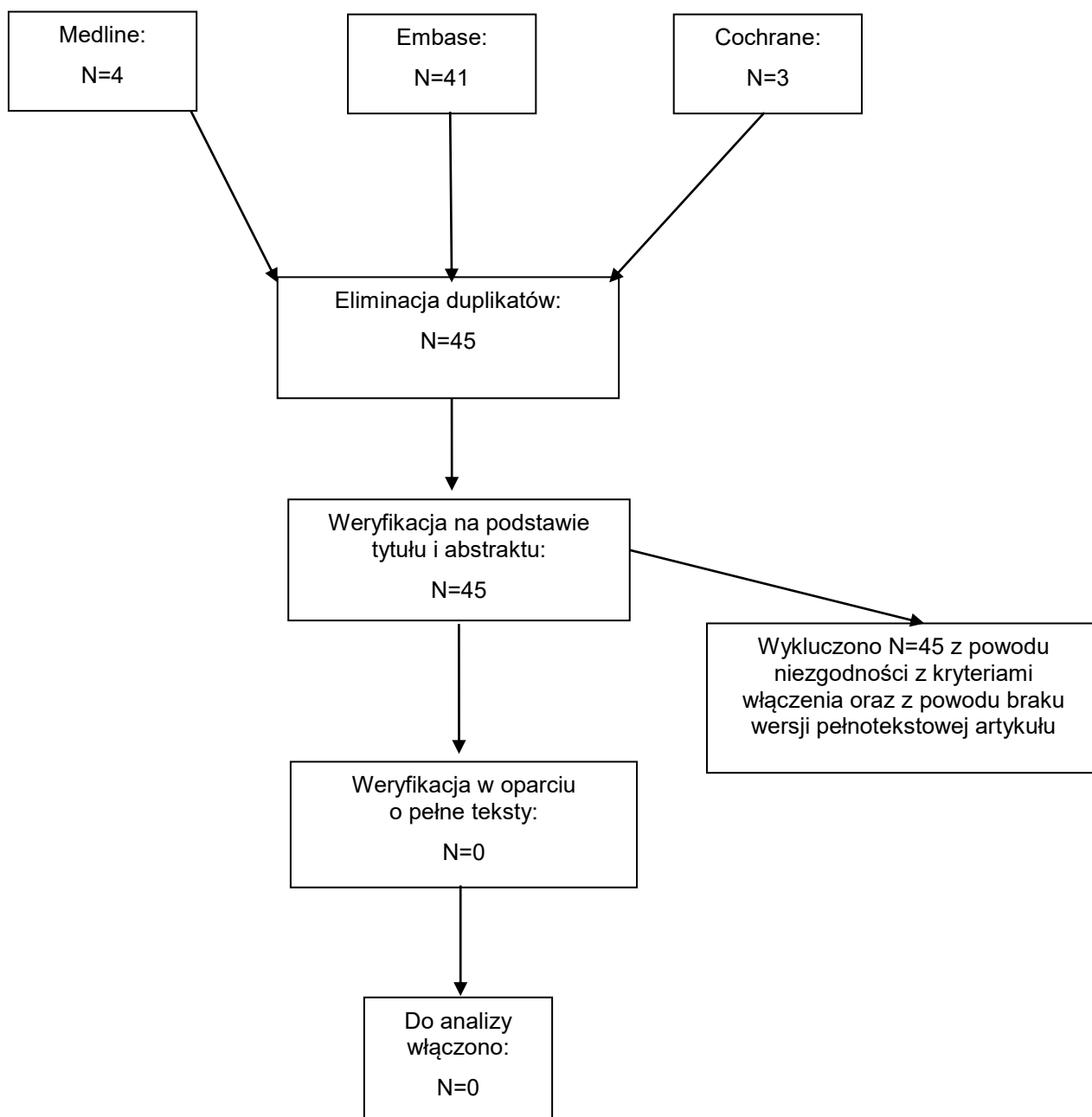
Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
1	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	754
2	Acute lymphoblastic leukemia	1157
3	#1 or #2	1448
4	bortezomib	360
5	velcade	39
6	#4 or #5	371
7	#3 and #6	3

Tabela 21. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania 28.11.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
1	bortezom b.af..	16531
2	bortezomibum.af.	0
3	bortezomib/	16118
4	1 or 2 or 3	16531
5	velcade.mp. or bortezom b/	16165
6	velcade.af.	2872
7	5 or 6	16165
8	4 or 7	16557
9	"acute lymphoblastic leukemia".af.	36925
10	acute lymphoblastic leukemia/	29367
11	9 or 10	36925
12	8 and 11	366
13	12 and 2014:2014.(sa_year).	41

9.2. Diagram PRISMA

Diagram włączenia publikacji do analizy dla technologii we wnioskowanym wskazaniu na podstawie abstraktów i pełnych tekstów



Rysunek 5. Diagram selekcji badań PRISMA

9.3. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu ostrobiałaczka limfoblastyczna

Tabela 22. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu ostrobiałaczka limfoblastyczna [PLN]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Asparaginasum	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fiol.s.subs.	1001.0, Asparaginasum	1933,2	2029,86	2029,86	bezpłatne
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fiol.s.subs.		1393,2	1462,86	1462,86	bezpłatne
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.a 10 ml	1003.0, Bleomycinum	97,2	102,06	102,06	bezpłatne
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,67	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml		41,9	44	44	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml		102,06	107,16	107,16	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml		193,32	202,99	176	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml		270	283,5	283,5	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml		21,6	22,68	14,67	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml		46,44	48,76	44	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml		140,4	147,42	132	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml		187,92	197,32	176	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml		270	283,5	283,5	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml		15,66	16,44	14,67	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml		46,99	49,34	44	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml		123,9	130,1	130,1	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml		167,56	175,94	175,94	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml		149,43	156,9	132	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml		17,46	18,33	14,67	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml		43,2	45,36	44	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml		199,24	209,2	176	bezpłatne
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml		24,84	26,08	14,67	bezpłatne
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml		41,91	44,01	44	bezpłatne
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	102,29	107,4	107,4	bezpłatne		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	1099.0, Chlorambucilum	241,48	253,55	253,55	bezpłatne
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	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml		21,6	22,68	22,68	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml		37,8	39,69	39,69	bezpłatne
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml		8,96	9,41	9,41	bezpłatne
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml		42,12	44,23	44,23	bezpłatne
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml		8,64	9,07	9,07	bezpłatne
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml		34,56	36,29	36,29	bezpłatne
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml		67,5	70,88	70,88	bezpłatne
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml		9,03	9,48	9,48	bezpłatne
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml		42,12	44,23	44,23	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		8,64	9,07	9,07	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml		20,52	21,55	21,55	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		34,56	36,29	36,29	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		66,96	70,31	70,31	bezpłatne
Cladribinum	Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 10 ml	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01	518,01	bezpłatne
Clofarabinum	Evoltra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	1111.0, Klofarabina	6905,52	7250,8	7250,8	bezpłatne
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	1010.2, Cyclophosphamidu m p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatne
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	1010.1, Cyclophosphamidu m inj.	14,58	15,31	15,31	bezpłatne
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.		54,96	57,71	57,71	bezpłatne
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml		84,24	88,45	88,45	bezpłatne
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml		168,48	176,9	176,9	bezpłatne
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml		8,42	8,84	8,84	bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml		8,42	8,84	8,84	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml		42,12	44,23	44,23	bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml		84,24	88,45	88,45	bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml		168,48	176,9	176,9	bezpłatne
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)		11,03	11,58	11,58	bezpłatne
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)		42,12	44,23	44,23	bezpłatne
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.		84,24	88,45	88,45	bezpłatne
	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.a 5 ml		1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6633,9	6633,9
Dacarbazinum	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.a 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	bezpłatne
	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.a 200 mg		310,07	325,57	325,52	bezpłatne
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg		155,03	162,78	162,76	bezpłatne
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg		155,03	162,78	162,76	bezpłatne
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg		310,07	325,57	325,52	bezpłatne
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg		77,5	81,38	81,38	bezpłatne
Doxorubicinum	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	bezpłatne
	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml		36,72	38,56	38,56	bezpłatne
	Adr blastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)		10,93	11,48	9,07	bezpłatne
	Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.		36,72	38,56	38,56	bezpłatne
	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	bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml		43,2	45,36	45,36	bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml		86,4	90,72	90,72	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml		172,8	181,44	181,44	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml		16,09	16,89	9,07	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml		30,24	31,75	18,14	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml		38,88	40,82	40,82	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml		103,68	108,86	108,86	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml		138,24	145,15	145,15	bezpłatne
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml		7,34	7,71	7,71	bezpłatne
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		36,73	38,57	38,57	bezpłatne
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml		135	141,75	141,75	bezpłatne
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml		17,28	18,14	18,14	bezpłatne
	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)		1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4212	4422,6	4422,6
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	45,36	bezpłatne
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml		64,8	68,04	68,04	bezpłatne
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml		97,2	102,06	102,06	bezpłatne
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml		189	198,45	198,45	bezpłatne
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml		378	396,9	396,9	bezpłatne
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml		35,64	37,42	37,42	bezpłatne
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml		180,36	189,38	189,38	bezpłatne
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml		361,8	379,89	379,89	bezpłatne
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml		723,6	759,78	759,78	bezpłatne
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		31,32	32,89	32,89	bezpłatne
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml		61,56	64,64	64,64	bezpłatne
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		96,12	100,93	100,93	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		367,2	385,56	385,56	bezpłatne
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		185,76	195,05	195,05	bezpłatne
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		33,67	35,35	35,35	bezpłatne
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		181,15	190,21	190,21	bezpłatne
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		199,15	209,11	209,11	bezpłatne
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		370,83	389,37	389,37	bezpłatne
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (szklana)		32,4	34,02	34,02	bezpłatne
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		138,24	145,15	145,15	bezpłatne
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	12,96	13,61	8,51	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml		21,6	22,68	17,01	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml		43,2	45,36	34,02	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml		86,4	90,72	68,04	bezpłatne
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		16,2	17,01	17,01	bezpłatne
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	bezpłatne
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg	15 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o.	1247,81	1310,2	1310,2	bezpłatne
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg	20 tabl.		1663,74	1746,93	1746,93	bezpłatne
	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	bezpłatne
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1022.0, Idarubicinum	287,55	301,93	301,93	bezpłatne
	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml		575,1	603,86	603,86	bezpłatne
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol. a 5 ml		410,4	430,92	301,93	bezpłatne
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml		766,8	805,14	603,86	bezpłatne
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatne
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.		217,62	228,5	228,5	bezpłatne
Imatinibum	Glivec, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.	1064.1, Imatynib -2	4488	4712,4	680,4	bezpłatne
	Glivec, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.		8975,99	9424,79	1360,8	bezpłatne
	Imakrebin, tabl. powl., 100 mg	60 szt.		3024	3175,2	680,4	bezpłatne
	Imakrebin, tabl. powl., 400 mg	30 szt.		6048	6350,4	1360,8	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	Imatenil, tabl. powl., 100 mg	60 szt.		2467,8	2591,19	680,4	bezpłatne
	Imatenil, tabl. powl., 400 mg	30 szt.		4936,68	5183,51	1360,8	bezpłatne
	Imatinib Actavis, kaps. twarde, 100 mg	120 szt.		3132	3288,6	1360,8	bezpłatne
	Imatinib Apotex, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.		3159	3316,95	1360,8	bezpłatne
	Imatinib Polfa, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.		2484	2608,2	680,4	bezpłatne
	Imatinib Polfa, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.		4914	5159,7	1360,8	bezpłatne
	Imatinib Teva, tabl. powl., 100 mg	60 szt.		3141,6	3298,68	680,4	bezpłatne
	Imatinib Teva, tabl. powl., 400 mg	30 szt.		6283,2	6597,36	1360,8	bezpłatne
	Imatinib Zentiva, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.		2462,4	2585,52	680,4	bezpłatne
	Imatinib Zentiva, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.		4914	5159,7	1360,8	bezpłatne
	Imatinib medac, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.		1080	1134	680,4	bezpłatne
	Imatinib medac, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.		2160	2268	1360,8	bezpłatne
	Leutipol, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.		1512	1587,6	680,4	bezpłatne
	Leutipol, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.		3024	3175,2	1360,8	bezpłatne
	Meaxin, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.		2106	2211,3	680,4	bezpłatne
	Meaxin, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.		4266	4479,3	1360,8	bezpłatne
	Nibix, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.		648	680,4	680,4	bezpłatne
	Nibix, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.		1296	1360,8	1360,8	bezpłatne
	Telux, kaps., 100 mg	60 szt.		2970	3118,5	680,4	bezpłatne
Telux, kaps., 400 mg	30 szt.	5940	6237	1360,8	bezpłatne		
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	302,1	317,21	317,21	bezpłatne
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)		503,49	528,66	528,66	bezpłatne
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	1027.0, Mercaptopurinum	21,22	22,28	22,28	bezpłatne
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	bezpłatne
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	1028.3,	8,09	8,49	8,49	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	bezpłatne
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.		32,36	33,98	33,98	bezpłatne
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.		16,19	17	16,99	bezpłatne
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)		64,8	68,04	67,96	bezpłatne
Pegasparagasum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol.a 5 ml	1033.0, Pegasparagasum	5130	5386,5	5386,5	bezpłatne
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.a 10 ml	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	bezpłatne
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 50 ml		6112,52	6418,15	6418,15	bezpłatne
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 tabl.	1100.0, Tioguaninum	677,7	711,59	711,59	bezpłatne
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	bezpłatne
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	bezpłatne
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml		25,92	27,22	27,22	bezpłatne
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 5 ml		125,28	131,54	131,54	bezpłatne
Vinore binum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	648	680,4	612,36	bezpłatne
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml		2916	3061,8	3061,8	bezpłatne
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32	bezpłatne
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.		261,88	274,97	274,97	bezpłatne
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	745,2	782,46	612,36	bezpłatne
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml		1490,4	1564,92	1564,92	bezpłatne
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml		64,8	68,04	61,24	bezpłatne
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml		291,6	306,18	306,18	bezpłatne

Źródło: obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.71)