



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

**Doksorubicyna liposomalna niepegylowana,  
lenalidomid  
we wskazaniu:  
przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-47/2013

Warszawa, 23 stycznia 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem **żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy **Celgene Europe Limited**

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Celgene Europe Limited 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:** **Celgene Europe Limited**

---

**Zastosowane skróty:**

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

**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**bd** – brak danych

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

**BSH** - British Society for Haematology

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

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

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

**CRi** - (ang. *incomplete marrow recovery*) – w szpiku brak naciekania ale występuje niedokrwistość lub małopłytkowość lub neutropenia pozornie niezwiązane z CLL

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

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

**DVT** – (ang. *deep vein thrombosis*), zakrzepica żył głębokich

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

**ESMO** – European Society For Medical Oncology

**FCR** – schemat immunochemioterapii

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

**HL** - ang. *Hodgkin lymphoma*), chłoniak Hodgkina

**i.v.** – ang. *intravenous* – dożylnie

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

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

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**NCCN** – The National Comprehensive Cancer Network

**NCI** – National Cancer Institute

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

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

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

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

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

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

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

**PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

**PUO** – Polska Unia Onkologii

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

**RP** – Rada Przejrzystości

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

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

**WHO** – ang. *World Health Organization*

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

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	5
2.	Problem decyzyjny .....	8
2.1.	Problem zdrowotny .....	8
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	11
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	11
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	11
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych .....	12
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	12
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory .....	13
2.3.1.	Interwencje .....	13
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	13
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	13
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena .....	14
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	14
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	14
2.3.2.	Komparatory .....	17
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	17
3.	Opinie ekspertów .....	19
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	20
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	20
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	27
4.3.	Podsumowanie rekomendacji .....	27
5.	Finansowanie ze środków publicznych .....	28
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....	28
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	30
5.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	38
6.	Wskazanie dowodów naukowych .....	39
6.1.	Analiza kliniczna .....	39
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	39
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	39
6.1.2.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych .....	39
6.1.2.2.	Bezpieczeństwo .....	44
6.1.2.3.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	47
7.	Podsumowanie .....	50
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	50
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	50
8.	Piśmiennictwo .....	53
9.	Załączniki .....	54

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

15.10.2013 (MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Dokсорubicyna liposomalna niepegylowana, lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10  
C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa

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

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

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

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

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

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

Nie dotyczy

---

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

Nie dotyczy

---

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

---

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

---

Wnioskowana technologia medyczna:

doksorubicyna liposomalna niepegylowana  
lenalidomid

---

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

C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa

---

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

---

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

**Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana)**

TEVA Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542DR Utrecht  
Holandia

**Revlimid (lenalidomid)**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Wielka Brytania

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

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

## 2. Problem decyzyjny

**Problem decyzyjny:** zlecenie Ministerstwa Zdrowia dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: **dokсорubicyna liposomalna niepegylowana, lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa.**

**Tryb zlecenia:** art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

### Dodatkowe informacje:

Pismo zlecające przeprowadzenie oceny z dnia 15.10.2013 znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień 31 stycznia 2014 r. Pismem z dnia 21.11.2013 znak: MZ-PLA-460-19199-57/DJ/13 MZ przesunęło termin oceny lenalidomidu i dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej na dzień 31.12.2013 r. Odnosząc się do tego pisma Agencja wnosila o przesunięcie terminu oceny na rok 2014 (AOTM-BP-073-17(7)/KJK/2013).

Ze względu na ograniczenia kadrowe Agencji oraz ograniczenia czasowe na realizację zlecenia, zgodnie z akceptacją Ministerstwa Zdrowia wyrażoną w piśmie MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 z dnia 06.11.2013 r., w ramach realizacji przedmiotowego zlecenia wykonany został raport skrócony ograniczony do: oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku do najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie.

Źródło: korespondencja MZ

### 2.1. Problem zdrowotny

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

C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa.

#### **Definicja**

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

#### **Epidemiologia**

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

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

#### **Etiologia i patogenez**

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

#### **Obraz kliniczny**

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



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

Objawy ogólne choroby, takie jak stany gorączkowe, chudnięcie i potliwość, występują stosunkowo rzadko (ok. 10% chorych) i często towarzyszą progresji klinicznej i histopatologicznej CLL w inną postać nowotworu układu chłonnego (transformacja Richtera), w tym przede wszystkim o typie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) (80%) i rzadziej B-komórkowej białaczki prolimfocytowej (B-PLL, ang. *B-cell prolymphocytic leukemia*) lub chłoniaka Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin lymphoma*). Transformacja chłoniakowa pojawia się u 5–15% chorych na CLL przed i po leczeniu, a jej wystąpieniu towarzyszą często inne objawy kliniczne i laboratoryjne, takie jak szybko narastająca miejscowa limfadenopatia lub obecność guza pozawęzłowego o typie „bulky” i zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*). Każdy przypadek transformacji CLL wymaga potwierdzenia w badaniu histopatologicznym.

### Leczenie i cele leczenia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.	Postępująca niewydolność szpiku objawiająca się pojawieniem lub nasileniem niedokrwistości i/lub małopłytkowości
2.	Masywna (> 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub postępująca, lub objawowa splenomegalia
3.	Masywna (największy wymiar > 10 cm) lub postępująca, lub objawowa limfadenopatia
4.	Postępująca limfocytoza definiowana jako wzrost powyżej 50% w ciągu 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy < 6 miesięcy, który występując jako wyłączna nieprawidłowość przy wyjściowej wartości limfocytozy < 30 × 10 <sup>9</sup> /l, nie powinien być traktowany jako kryterium rozpoczęcia leczenia
5.	Autoimmunologiczna niedokrwistość i/lub małopłytkowość oporne na kortykosteroidoterapię i inne standardowe leczenie
6.	Objawy ogólne (przynajmniej jeden z poniższych): <ul style="list-style-type: none"><li>- gorączka (&gt; 38oC) trwająca dłużej niż 2 tygodnie bez obecności infekcji</li><li>- poty nocne utrzymujące się przez ≥ 1 miesiąc bez obecności infekcji</li><li>- chudnięcie, tj. utrata co ≥ 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy</li><li>- upośledzenie stanu ogólnego w stopniu &gt; 1 wg kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</li></ul>

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

Źródła: [Warzocha 2013, Robak 2008]

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

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

Źródło: [Warzocha 2013]

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Mechanizm działania **lenalidomidu** obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwingiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie

chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonka i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- $\alpha$  i IL-6) przez monocyty.

Źródło: ChPL Revlimid

Substancją czynną produktu leczniczego **Myocet** jest chlorowodorek doksorubicyny. Doksorubicyna może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoizomerazy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. Zgodnie z zapisami ChPL doksorubicyna w liposomach w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny nie okazała się bardziej aktywna w liniach komórek opornych na doksorubicynę in vitro. U zwierząt doksorubicyna w liposomach wykazywała zmniejszenie dystrybucji do serca, błony śluzowej żołądka i jelit w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną, jednocześnie utrzymując skuteczność przeciwnowotworową w doświadczalnych guzach.

Źródło: ChPL Myocet

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Zgodnie z publikacją „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok” lekami stosowanymi w przewlekłej białaczce limfocytowej są: **fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, chlorambucyl, bendamustyna, alemtuzumab**<sup>1</sup>. Szczegóły opisano w rozdziale dotyczącym problemu zdrowotnego. Szczegółowe opisy rekomendowanych i finansowanych technologii znajdują się w rozdziałach dotyczących: problemu zdrowotnego, odnalezionych rekomendacji oraz aktualnego stanu finansowania.

Źródło: [Warzocha 2013]

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

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

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

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

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

Zgodnie z danymi z literatury standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami.

Źródło: [Warzocha 2013]

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

Źródło: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=alemtuzumab&category=human&isNewQuery=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=alemtuzumab&category=human&isNewQuery=true), data dostępu 23.01.2013 r.

## 2.3. Interwencje oceniane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych obu przedmiotowych technologii.

Tabela 5. Interwencje oceniane

	Revlimid	Myocet
<b>Substancja czynna</b>	lenalidomid	kompleks doksorubicyny z cytrynianem w liposomach
<b>Kod ATC</b>	L04AX04	L01DB01
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	lek immunomodulujący	Leki przeciwnowotworowe, antracykliny i związki pochodne
<b>Dawka DDD wg WHO</b>	10 mg	bd
<b>Postać farmaceutyczna</b>	kapsułki twarde	proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji
<b>Zarejestrowane opakowania</b>	21 kapsułek 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg	2 zestawy 3 fiol.: 1. fiol. 1: 50 mg, fiol. 2: więcej niż 1,9 ml, fiol. 3: 3 ml 2. fiol. 1: 50 mg, fiol. 2: więcej niż 1,9 ml, fiol. 3: 3 ml
<b>Droga podania</b>	doustna	dożylna
<b>Dawkowanie na podstawie ChPL</b>	Szczyzak mnogi – dawka początkowa 25 mg/d. w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach.  Zespoły mielodysplastyczne – dawka początkowa 10 mg/d. w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach.	Jeśli Myocet jest stosowany w leczeniu skojarzonym z cyklofosfamidem (600 mg/m <sup>2</sup> pc.), zalecana początkowa dawka produktu Myocet wynosi 60-75 mg/m <sup>2</sup> pc. co trzy tygodnie.
<b>Status leku sierocego</b>	tak	nie
<b>Procedura rejestracyjna</b>	centralna	centralna
<b>Data pierwszego dopuszczenia do obrotu</b>	EMA – 14 czerwca 2007 FDA – 8 grudnia 2006	EMA – 13.07.2000 r. FDA – brak
<b>Przeciwwskazania</b>	Kobiety ciężarne.  Kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży.  Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
<b>Inne informacje</b>	Leczenie produktem Revlimid powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.	Myocet może być stosowany wyłącznie w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu chemioterapii cytotoksycznej. Należy go podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii.

Źródło: ChPL Revlimid, ChPL Myocet

#### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Przedmiotem zlecenia jest ocena zastosowania lenalidomidu oraz doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Zgodnie z zapisami dostępnymi ChPL dla obu leków jest to wskazanie niezarejestrowane (*off-label*).

Tabela 6. Wskazania zarejestrowane

<b>Doksorubicyna liposomalna niepegylowana (Myocet)</b>	Myocet w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest wskazany jako <b>lek pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami.</b>
<b>Lenalidomid (Revlimid)</b>	<b>Szpiczak mnogi</b> Produkt Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. <b>Zespoły mielodysplastyczne</b> Produkt Revlimid jest wskazany do leczenia pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Źródło: ChPL Revlimid, ChPL Myocet

#### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: **doksorubicyna liposomalna niepegylowana, lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa.**

Źródło: korespondencja MZ

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

Przedmiotowe produkty lecznicze mogą być stosowane w zarejestrowanych wskazaniach. Zostały one wymienione w pkt. 2.3.1.2 niniejszego opracowania.


Źródło: ChPL Revlimid, ChPL Myocet

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

Produkty lecznicze Revlimid (lenalidomid) i Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana) były przedmiotem prac AOTM ale w innym niż obecnie wskazaniu.

Wydane stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące lenalidomidu i doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej

Dokumenty Nr i data wydania	Produkt leczniczy	Wskazanie medyczne	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>Lenalidomid</b>				
Stanowiska Rady Przejrzystości nr 209-2012/2013 z dnia 14 października 2013 r.  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 136/2013 z dnia 14 października 2013 r.	Revlimid (lenalidomid)		Rada uważa za <b>zasadne finansowanie</b> leku Revlimid (lenalidomid) ze środków publicznych. Lek powinien być dostępny bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego.	Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktów leczniczych Revlimid.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 31/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.	lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem	w leczeniu dorosłych pacjentów ze <b>szpiczakiem mnogim</b> , u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia	Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem obniżenia ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia”. Warunkiem dalszego finansowania terapii powinno być obniżenie ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2012 z dnia 16 marca 2012 r.  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 11/2012 z dnia 16 kwietnia 2012 r.	lenalidomid	zespoły <b>mielodysplastyczne/ mieloproliferacyjne</b>	Rada Przejrzystości po ponownym przeanalizowaniu świadczenia „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” uważa za <b>niezasadne jego usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> , realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. U chorych z zespołem mielodysplastycznym Rada proponuje ograniczenie finansowania ocenianego świadczenia do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi. Rada uważa za zasadne podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku.	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”. Jednocześnie Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ww. świadczenia w odniesieniu do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi. Ponadto Prezes przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości, iż zasadne jest podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 99/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 83/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.	Revlimid (lenalidomid)	zespoły <b>mielodysplastyczne/ mieloproliferacyjne</b>	Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania i zmianę poziomu finansowania</b> „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” poprzez refundację leku u pacjentów z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi, w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%.	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”. Jednocześnie <b>warunkiem utrzymania dotychczasowego sposobu finansowania jest obniżenie kosztów terapii</b> miesięcznej o co najmniej 50%. Terapia powinna być skierowana do populacji pacjentów ze zidentyfikowaną i potwierdzoną aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń, w przebiegu zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych.

Dokumenty Nr i data wydania	Produkt leczniczy	Wskazanie medyczne	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Uchwała nr 54/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie <b>finansowania lenalidomidu</b> (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze.	Revlimid (lenalidomid)	<b>szpiczak mnogii</b>	Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje niefinansowanie</b> lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim w ramach wykazu leków refundowanych. Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie lenalidomidu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii talidomidem z deksametazonem w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, po obniżeniu kosztów terapii do poziomu terapii bortezomibem.	-
<b>Doksorubicyna liposomalna niepegylowana</b>				
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2012 z dnia 24 września 2012 r.  Rekomendacja nr 73/2012 z dnia 24 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	doksorubicyna liposomalna (Myocet)	<b>w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych</b>	RP uważa za <b>niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia</b> „Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych”, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem NHL, leczonych z zastosowaniem schematu R-CHOP, u których przekroczona została skumulowana dawka życiowa antracyklin (500 mg/m <sup>2</sup> ).	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 230/2013 z dnia 28 października 2013r.  Rekomendacja nr 154/2013 z dnia 28 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	doksorubicyna liposomalna niepegylowana	rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD-10: <b>C49.4; C49.6; C56,</b>	RP uznaje za <b>niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> , realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4; C49.6; 56”, pod warunkiem stosowania leczenia jedynie u pacjentów ze wskazaniami do doksorubicyny, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej ≥200 mg/m <sup>2</sup> .	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> świadczenia opieki zdrowotnej doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.49.4; C.49.6; C.56, rozumianego, jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.

Źródło: strona internetowa AOTM (<http://www.aotm.gov.pl/>)



### 2.3.2. Komparatory

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 5 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 23.01.2014 r. nie uzyskano żadnej opinii.

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

Wydane w tej sprawie stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Dokumenty Nr i data wydania	Produkt lecniczy	Wskazanie medyczne	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 6/2011 z dnia 31 stycznia 2011r.	Fludara Oral (fludarabini phosphas)	leczenie początkowe chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego oraz pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego lek alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu	RK uważa za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Fludara Oral (fludarabini phosphas), wydawanego bezpłatnie, we wskazaniach: • leczenie początkowe chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu Bkomórkowego (z wyłączeniem monoterapii) • oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego lek alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu.	-
Stanowisko RK nr 13/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.  Rekomendacja nr 8/2011 Prezesa AOTM z dnia 28 lutego 2011 r.	MabCampath (alemtuzumab)	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej	RK uważa za <b>zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego</b> (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabCampath (alemtuzumab)”, <b>poprzez utworzenie programu zdrowotnego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej odpornej na leczenie.</b>	Prezes Agencji <b>rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej</b> „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabCampath (alemtuzumab)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, <b>polegającą na usunięciu przedmiotowego świadczenia z listy świadczeń wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu terapeutycznego programu zdrowotnego</b> realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Prezes Agencji uważa za zasadne, aby do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego lek był finansowany na dotychczasowych zasadach.
Stanowisko RK nr 30/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r.  Rekomendacja nr 22/2011 Prezesa AOTM z dnia 11 kwietnia 2011 r.	Levact (bendamustyna)	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej	RK uważa za <b>zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego</b> „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, <b>poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</b>	Prezes Agencji <b>rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej</b> „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, <b>poprzez umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w omawianym wskazaniu.</b>

Dokumenty Nr i data wydania	Produkt leczniczy	Wskazanie medyczne	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 110/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. Rekomendacja nr 90/2011 Prezesa AOTM z dnia 19 grudnia 2011 r.	rytuksymab	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby	Odnosząc się do zlecenia oceny świadczenia gwarantowanego „Podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby” RK uważa <b>za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.</b>	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> świadczenia opieki zdrowotnej zawartego w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”. Nie jest również rekomendowana zmiana poziomu lub sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.
Stanowisko RK nr 5/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r.  Rekomendacja nr 5/2012 Prezesa AOTM z dnia 23 stycznia 2012 r.	Arzerra (ofatumumab)	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem	RK uważa <b>za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego</b> „Podanie ofatumumabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem” <b>z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</b>	Prezes Agencji rekomenduje <b>usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej podanie ofatumumabu</b> we wskazaniu „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem” <b>z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</b>
Stanowisko RP nr 227/2013 z dnia 28 października 2013r.  Rekomendacja nr 151/2013 z dnia 28 października 2013 r. Prezesa AOTM	Glivec (imatynib)	Rozpoznania zgodnie z kodami ICD-10: C88.7; <b>C91.1</b> ; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.1; D47.7; D72.1; D72.8; D76	Rada uważa <b>za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych: imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kody ICD-10: C88.7; <b>C91.1</b>; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.7; D72.8; D76.</b> Jednocześnie Rada uważa za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych: imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kody ICD-10: D 47.1; D 72.1.	Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> , realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego <b>podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C88.7; <b>C91.1</b>; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.7; D72.8; D76.</b> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatyn bu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: D 47.1; D 72.1.

Źródło: www.aotm.gov.pl

### **3. *Opinie ekspertów***

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 5 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 23.01.2014 r. nie uzyskano żadnej opinii.

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych oraz przeglądów systematycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w przewlekłej białaczce limfocytowej w dniu 14 stycznia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznej.

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

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

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** poszukiwano wytycznych, rekomendacji oraz przeglądów systematycznych, badań pierwotnych dotyczących leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (*chronic lymphocytic leukemia*).

**Interwencja:** lenalidomid, doksorubicyna (liposomalna niepegylowana), w przypadku wytycznych i rekomendacji nie koncentrowano się na interwencji a poszukiwano informacji o sposobie postępowania w przedmiotowej jednostce chorobowej.

**Komparator:** nie ograniczano,

**Punkty końcowe:** nie ograniczano,

**Dodatkowe ograniczenia:**

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

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

Przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim.

Ze względu na fakt, iż przewlekła białaczka limfocytowa stanowiła przedmiot prac Agencji w styczniu 2012 roku i w opracowanym raporcie opisano odnalezione wówczas rekomendacje i wytyczne dotyczące tej jednostki chorobowej w tym opracowaniu przedstawione zostaną najnowsze dokumenty (AOTM-OT-431-11/2011. Ofatumumab (Arzerra®) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej).

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

Szczegóły dotyczące przeprowadzonego wyszukiwania znajdują się w rozdziale 9.1 Strategii wyszukiwania publikacji.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9.Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

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

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

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

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Lenalidomid/dokсорubicyna liposomalna niepegylowana
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pulsacyjne kortykosteroidy;</li> <li>▪ chlorambucyl;</li> </ul> <p><u>Leczenie I rzut</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ pacjenci ≥ 70 lat lub młodszy z chorobami towarzyszącymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obinutuzumab+chlorambucyl;</li> <li>▪ rytuksymab+chlorambucyl;</li> <li>▪ bendamustyna±rytuksymab;</li> <li>▪ cyklofosfamid, prednizolon±rytuksymab;</li> <li>▪ rytuksymab;</li> <li>▪ fludarabina±rytuksymab;</li> <li>▪ kladrybina;</li> <li>▪ chlorambucyl;</li> </ul> </li> <li>➤ pacjenci &lt; 70 lat lub starsi bez znaczących chorób towarzyszących: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemioimmunoterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)</li> <li>○ FR (fludarabina, rytuksymab)</li> <li>○ PCR (pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab);</li> <li>○ bendamustyna±rytuksymab;</li> <li>○ obinutuzumab+chlorambucyl;</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><u>Leczenie w przypadku nawrotu lub oporności na terapię:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ nawrót choroby po długiej odpowiedzi: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie jak w I rzucie</li> </ul> </li> <li>➤ nawrót choroby po krótkiej odpowiedzi na leczenie I linii pacjenci ≥ 70 lat: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemioimmunoterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niskie dawki FCR</li> <li>○ niskie dawki PCR</li> <li>○ bendamustyna±rytuksymab</li> <li>○ HDMP (wysokie dawki metyloprednizolon)+rytuksymab</li> </ul> </li> <li>▪ chlorambucyl±prednizolon (jeśli podawany w I rzucie);</li> <li>▪ ofatumumab;</li> <li>▪ <b>lenalidomid</b>±rytuksymab;</li> <li>▪ alemtuzumab±rytuksymab;</li> <li>▪ gęsta dawka rytuksymabu (kategoria 2B)</li> </ul> </li> <li>➤ nawrót choroby po krótkiej odpowiedzi od I linii terapii, pacjenci &lt; 70 lat lub starsi bez znaczących chorób</li> </ul>	<p>wspomniano o dokсорubicynie podawanej w schemacie RCHOP jednak bez zaznaczenia że chodzi o dokсорubicynie liposomalną niepegylowaną.</p>

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



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

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

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

W dniu 14 stycznia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem nazw angielskich substancji czynnych i nazw handlowych ocenianych produktów leczniczych, tj.: *nonpegylated liposomal doxorubicin*, *myocet*, *lenalidomide*. Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących przedmiotowych technologii medycznych.

#### 4.3. Podsumowanie rekomendacji

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014 (rekomendacja ESMO 2011 została przytoczona ze względu na fakt, iż wytyczne z 2013 stanowią jej uzupełnienie). W polskiej rekomendacji znajdującej się na stronie Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTOK) nie ma informacji o zastosowaniu przedmiotowych technologii medycznych. W pozostałych wytycznych wymieniany jest lenalidomid jako jedna z opcji leczenia pacjentów z dużym ryzykiem (nawrót, oporność choroby, del (17p i 11q)). W rekomendacji NCCN 2014 wspomniano o doksorubicynie podawanej w schemacie RCHOP jednak bez zaznaczenia że chodzi o doksorubicynę liposomalną niepegylowaną.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania lenalidomidu i doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w przewlekłej białaczce limfocytowej.

**Tabela 10. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji**

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTOK 2013				Brak informacji o lekach
	Europa	ESMO 2011 i 2013		X		Rekomendacja wymienia lenalidomid jako opcję dla pacjentów z dużym ryzykiem
	Stany Zjednoczone	NCCN 2014		X		Rekomendacja wymienia lenalidomid jako opcję dla pacjentów z dużym ryzykiem; doksorubicynie podawanej w schemacie RCHOP jednak bez zaznaczenia że chodzi o doksorubicynę liposomalną niepegylowaną.
		NCI 2013		X		Rekomendacja wymienia lenalidomid jako opcję dla pacjentów z dużym ryzykiem
	Wielka Brytania	BSH 2012		X		Rekomendacja wymienia lenalidomid jako opcję dla pacjentów z dużym ryzykiem
Rekomendacje refundacyjne	Nie odnaleziono					

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. w ramach środków publicznych refundowane są obie przedmiotowe substancje czynne. Należy jednak zaznaczyć, że refundacja dotyczy innych wskazań niż przewlekła białaczka limfocytowa. W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje.

Tabela 11. Finansowanie produktów leczniczych zawierających lenalidomid i doksorubicynę liposomalną niepegylowaną w ramach obowiązującego Obwieszczenia MZ [PLN]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań rejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
<b>B. Leki dostępne w ramach programu lekowego</b>							
<b>Lenalidomidum</b>	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	1120.0, Lenalidomid	18 155,8	19 063,59	19 063,59	Program lekowy „LENALIDOMID W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA MNOGIEGO (ICD10 C90.0)”	bezpłatnie
	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg		19 035,95	19 987,75	19 987,75		bezpłatnie
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg		20 078,82	21 082,76	21 082,76		bezpłatnie
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg		22 086,35	23 190,67	23 190,67		bezpłatnie
<b>C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>							
<b>Doxorubicinum</b>	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4512,19	4512,19	1. Nowotwory piersi zakwalifikowane do kodów ICD10: C50, C50.0, C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5, C50.6, C50.8, C50.9 2. Nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: choroba wieńcowa, łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%, cukrzyca insulinozależna, utrwalone migotanie przedsionków, arytmia komorowa, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, nadciśnienie tętnicze z pow. kłaniami, przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej ≥200mg/m <sup>2</sup> ; z uwzględnieniem przeciwwskazań: objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA), dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF<40%, przebyty zawał serca < 6 tygodni, udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10: C81 CHOROBA HODGKINA, C82 CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY), C83 CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE, C84 OBWODOWY I SKÓRNY CHŁONIAK Z KOMÓREK T, C85 INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH.	bezpłatnie

W ramach środków publicznych finansowane są inne produkty lecznicze zawierające doksorubicynę. W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje.

Tabela 12 Finansowanie produktów leczniczych zawierających doksorubicynę inną niż doksorubicyna liposomalna niepegylowana w ramach obowiązującego Obwieszczenia MZ [PLN]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań rejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
<b>C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>							
<b>Doxorubicinum</b>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	Zgodnie z załącznikiem C.20 do Obwieszczenia MZ m.in. w C91.1 tj. przewlekłej białaczce limfocytowej.	bezpłatnie
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml		36,72	38,56	38,56		bezpłatnie
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg		10,93	11,48	9,07		bezpłatnie
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg		36,72	38,56	38,56		bezpłatnie
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg		8,96	9,41	9,07		bezpłatnie
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg		9,01	9,46	9,07		bezpłatnie
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg		43,2	45,36	45,36		bezpłatnie
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg		86,4	90,72	90,72		bezpłatnie
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg		172,8	181,44	181,44		bezpłatnie
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml		16,09	16,89	9,07		bezpłatnie
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml		30,24	31,75	18,14		bezpłatnie
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml		38,88	40,82	40,82		bezpłatnie
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml		103,68	108,86	108,86		bezpłatnie
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml		138,24	145,15	145,15		bezpłatnie
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml		36,73	38,57	38,57		bezpłatnie
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	C46 MIĘSAK KAPOSI' EGO (C46.0, C46.1, C46.2, C46.3, C46.7, C46.8, C46.9), C50 nowotwór piersi (C50.0, C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5, C50.6, C50.8, C50.9), C56 nowotwór złośliwy jajnika, C90 SZPICZAK MNOGI I NOWOTWORY ZŁOŚLIWE Z KOMÓREK PLAZMATYCZNYCH (C90.0, C90.1, C90.2)	bezpłatnie

Źródło: [http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_llr\\_23122013.pdf](http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_llr_23122013.pdf)

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA **lenalidomid i dokсорubicyna liposomalna niepegylowana** w rozpoznaniu: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w latach 2012 - 2013 wpłynęły łącznie 2 wnioski dotyczące finansowania lenalidomidu i dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej i wydano łącznie 2 zgody na realizację tych świadczeń w ramach chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu.

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

Substancja czynna	Rozpoznanie wg ICD-10	2012			2013 (I półrocze)		
		Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]
DOXORUBICYN LIPOSOMALNA NIEPEGYLOWANA	C91.1	-	-	-	1	1	32 805,00
LENALIDOMID	C91.1	-	-	-	1	1	198 777,15

Dane przekazane przez Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013 r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA, wskazują, że w roku 2013 (I półrocze) wydano jedną zgodę na leczenie dokсорubicyną liposomalną niepegylowaną (kwota refundacji 32 805 PLN) i jedną zgodę na leczenie lenalidomidem (kwota refundacji 198 777,15 PLN) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. W 2012 roku nie wpłynął żaden wniosek dotyczący przedmiotowych technologii medycznych.

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

W poniższej tabeli zestawiono interwencje refundowane w Polsce w rozpoczynaniach kwalifikowanych do kodu ICD-10 C91.1 zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. i załącznikiem nr 2 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 sierpnia 2013 r., dotyczącym leków stosowanych w chemioterapii, które sprowadzane są w ramach importu docelowego.

W ocenianym wskazaniu refundowanych jest 20 substancji (86 produktów leczniczych; 125 opakowań) w ramach listy leków.

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Cześć wykazu
Asparaginasum	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fiol.s.subs.	1001.0, Asparaginasum	1933,2	2029,86	2029,86	-	C
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fiol.s.subs.		1393,2	1462,86	1462,86	-	C

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Cześć wykazu
Bendamustinum hydrochloridum w przypadku: a) przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę, b) przewlekłej białaczki limfocytowej - leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fioł. a 25 mg	1115.0, Bendamustyna	1620	1701	1701	-	C
		5 fioł. a 100 mg		6480	6804	6804	-	C
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiołkę	1 fiołka a 10 ml	1003.0, Bleomycynin	97,2	102,06	102,06	-	
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 5 ml	1005.0, Carboplatinin	18,9	19,85	14,46	-	C
		1 fioł. po 15 ml		41,9	44	43,37	-	C
		1 fioł. po 45 ml		102,06	107,16	107,16	-	C
		1 fioł. po 60 ml		193,32	202,99	173,47	-	C
		1 fioł. po 100 ml		270	283,5	283,5	-	C
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fioł.a 5 ml		22,68	23,81	14,46	-	C
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fioł.a 15 ml		46,44	48,76	43,37	-	C
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fioł.a 45 ml		140,4	147,42	130,1	-	C
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fioł.a 60 ml		187,92	197,32	173,47	-	C
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fioł.a 100 ml		270	283,5	283,5	-	C
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł.a 5 ml		15,66	16,44	14,46	-	C
		1 fioł. a 15 ml		46,99	49,34	43,37	-	C

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Cześć wykazu
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml		123,9	130,1	130,1	-	C
		1 fiol.a 45 ml		149,43	156,9	130,1	-	C
		1 fiol.a 5 ml		17,46	18,33	14,46	-	C
		1 fiol.a 15 ml		43,2	45,36	43,37	-	C
		1 fiol.a 60 ml		199,24	209,2	173,47	-	C
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		24,84	26,08	14,46	-	C
		1 fiol.a 15 ml		41,91	44,01	43,37	-	C
		1 fiol.a 45 ml		102,29	107,4	107,4	-	C
	Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg		25 tabl.	1099.0, Chlorambucilum	259,2	272,16	272,16
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	-	C
		1 fiol.a 50 ml		21,6	22,68	22,68	-	C
		1 fiol.a 100 ml		37,8	39,69	39,69	-	C
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 10 ml		8,64	9,07	9,07	-	C
		1 fiol.a 50 ml		34,56	36,29	36,29	-	C
		1 fiol.a 100 ml		67,5	70,88	70,88	-	C
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		8,64	9,07	9,07	-	C
		1 fiol. a 50 ml		34,56	36,29	36,29	-	C
		1 fiol. a 100 ml		66,96	70,31	70,31	-	C
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		8,64	9,07	9,07	-	C
1 fiol. a 50 ml		34,56	36,29	36,29	-	C		
1 fiol. a 100 ml		66,96	70,31	70,31	-	C		
Cladr binum	BIODRIBIN, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01	518,01	-	C
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	-	C
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	1010.1, Cyclophosp	14,58	15,31	15,31	-	C



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Cześć wykazu
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	hamidum inj.	54,96	57,71	57,71	-	C
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	-	C
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml		84,24	88,45	88,45	-	C
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml		168,48	176,9	176,9	-	C
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml		8,42	8,84	8,84	-	C
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml		8,42	8,84	8,84	-	C
		1 fiol.a 5 ml		42,12	44,23	44,23	-	C
		1 fiol.a 10 ml		84,24	88,45	88,45	-	C
		1 fiol.a 20 ml		168,48	176,9	176,9	-	C
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)		11,03	11,58	11,58	-	C
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	42,12	44,23	44,23	-	C	
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	84,24	88,45	88,45	-	C		
DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6633,9	6633,9	-	C	
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	1012.0, Dacarbazinu m	196,73	206,57	162,76	-	C
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.		310,07	325,57	325,52	-	C
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg		155,03	162,78	162,76	-	C
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg		155,03	162,78	162,76	-	C
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg		310,07	325,57	325,52	-	C
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg		77,5	81,38	81,38	-	C
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1014.1,	10,93	11,48	9,07	-	C

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Cześć wykazu
		1 fiol.a 25 ml	Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	-	C
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)		10,93	11,48	9,07	-	C
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.		36,72	38,56	38,56	-	C
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml		8,96	9,41	9,07	-	C
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	-	C
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07	-	C
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml		43,2	45,36	45,36	-	C
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml		86,4	90,72	90,72	-	C
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml		172,8	181,44	181,44	-	C
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml		16,09	16,89	9,07	-	C
		1 fiol.a 10 ml		30,24	31,75	18,14	-	C
		1 fiol.a 25 ml		38,88	40,82	40,82	-	C
		1 fiol.a 75 ml		103,68	108,86	108,86	-	C
		1 fiol.a 100 ml		138,24	145,15	145,15	-	C
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml			36,73	38,57	38,57	-
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	45,36	-	C
		1 fiol.a 10 ml		64,8	68,04	68,04	-	C
		1 fiol.a 25 ml		97,2	102,06	102,06	-	C
		1 fiol.a 50 ml		189	198,45	198,45	-	C
		1 fiol.a 100 ml		378	396,9	396,9	-	C

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Cześć wykazu
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml		35,64	37,42	37,42	-	C
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml		180,36	189,38	189,38	-	C
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml		361,8	379,89	379,89	-	C
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml		723,6	759,78	759,78	-	C
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		31,32	32,89	32,89	-	C
		1 fiol. a 25 ml		96,12	100,93	100,93	-	C
		1 fiol. a 100 ml		367,2	385,56	385,56	-	C
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml		33,67	35,35	35,35	-	C
		1 fiol.a 25 ml		181,15	190,21	190,21	-	C
		1 fiol.a 50 ml		199,15	209,11	209,11	-	C
		1 fiol.a 100 ml		370,83	389,37	389,37	-	C
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml (szklana)		32,4	34,02	34,02	-	C
		1 fiol.a 25 ml		138,24	145,15	145,15	-	C
	Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg		1 fiol. a 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	11,34
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg		1 fiol. a 5 ml	21,6	22,68		22,68	-	C
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg		1 fiol. a 10 ml	43,2	45,36		45,36	-	C
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg		1 fiol. a 20 ml	86,4	90,72		90,72	-	C
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	1017.1, Fludarabinu m inj	406,08	426,38	426,38	-	C
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg	15 tabl.	1017.2, Fludarabinu m p.o.	1247,81	1310,2	1310,2	-	C
		20 tabl.		1663,74	1746,93	1746,93	-	C

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Cześć wykazu
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	1017.1, Fludarabinu m inj	291,6	306,18	306,18	-	C
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1022.0, Idarubicinum	287,55	301,93	301,93	-	C
		1 fiol. po 10 ml		575,1	603,86	603,86	-	C
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.a 5 ml		410,4	430,92	301,93	-	C
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.a 10 ml		766,8	805,14	603,86	-	C
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	-	C
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.		217,62	228,5	228,5	-	C
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest. (1 zest.: strzykawka + igła do wstrzykiwań + 2 wac ki)	1024.3, interferonum alfa recombinatu m 2b	419,58	440,56	440,56	-	C
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k)		302,1	317,21	317,21	-	C
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k)		503,49	528,66	528,66	-	C
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	1027.0, Mercaptopurinum	21,22	22,28	22,28	-	C
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378	396,9	396,9	-	C
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	-	C
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.		16,18	16,99	16,99	-	C
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.		32,36	33,98	33,98	-	C

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Cześć wykazu
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.		16,19	17	16,99	-	C
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)		64,8	68,04	67,96	-	C
Pegasparagasum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. a 5 ml	1033.0, Pegasparagasum	5238	5499,9	5499,9	-	C
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. a 10 ml	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	-	C
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml		6112,52	6418,15	6418,15	-	C
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 tabl.	1100.0, Tioguaninum	706,32	741,64	741,64	-	C
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	-	C
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)		259,2	272,16	272,16	-	C
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml		26,19	27,5	27,5	-	C
		1 fiol. a 5 ml		125,71	132	132	-	C

Źródło: obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=33091>)

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

W trakcie prac nad opracowaniem Agencja wystąpiła do podmiotów odpowiedzialnych dla poszczególnych produktów leczniczych z prośbą o przedstawienie danych dotyczących finansowania leków w innych krajach. Poniżej przedstawione zostaną uzyskane informacje.

Zgodnie z pismem Pani Joanny Tomczak-Hałaburdy Dyrektora Generalnego Celgene Sp. z o.o. z dnia 13.01.2014 r. produkt leczniczy **Revlimid (lenalidomid)** **nie jest zarejestrowany do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej i „nie podlega systemowej refundacji ani w krajach Unii Europejskiej, ani w Stanach Zjednoczonych. Nie jest nam [tj. firmie Celgene Sp. z o.o.] również znany typ finansowania indywidualnych przypadków w/w terapii we wspomnianych wskazaniach”.**

Firma TEVA Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. przekazała informacje o finansowaniu produktu leczniczego **Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana)** w innych krajach.

Zgodnie z pismem z dnia 14.01.2014 r. produkt leczniczy Myocet w przewlekłej białaczce limfocytowej finansowany jest w 6 krajach europejskich ze 100 % refundacją. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 15. Ceny wnioskowanej technologii medycznej w inny krajach**

Państwo	Wysokość refundacji (%)	Typ finansowania
Dania	100%	Lek szpitalny
Islandia	100%	Lek szpitalny
Holandia	1 302,12 EUR (100%)	Lek szpitalny; pełna refundacja
Norwegia	100%	Lek szpitalny, decyzję o zastosowaniu podejmuje lekarz
Portugalia	100%	Lek szpitalny, decyzję o zastosowaniu podejmuje lekarz
Rumunia	100%	Refundacja przysługuje pacjentom włączonym do Krajowego Programu Onkologicznego

Źródło: korespondencja

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

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

Szczegóły dotyczące przyjętego schematu PICOS zawarto w poniższej tabeli.

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

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

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono ostatecznie trzy badania pierwotne: Chen 2011; badanie NCT00535873 publikacje Badoux 2011 i Strati 2013 (przedłużony czas obserwacji) oraz NCT00267059 publikacja Ferrajoli 2008 oceniające zastosowanie lenalidomidu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w trzech populacjach pacjentów: pacjenci wcześniej nieleczeni, starsi powyżej 65 rż. i pacjenci ze wznową lub w przypadku oporności na leczenie. **Wszystkie włączone badania były badaniami II fazy, jednoramiennymi tj. badaniami bez grupy kontrolnej. Na ich podstawie trudno więc wnioskować o skuteczności leku względem innych opcji medycznych.** Jako uzupełnienie informacji zostanie przytoczony fragment zestawiający skuteczność leczenia starszych chorych na CLL w świetle badań klinicznych.

Ponadto odnaleziono publikacje dotyczące zastosowania lenalidomidu w skojarzeniach z innymi lekami np.: rytuksymabem, prednizonem, bendamustyną, ofatumumabem w leczeniu pacjentów z CLL. Biorąc pod uwagę fakt, że zlecenie MZ nie wskazywało na zastosowanie skojarzenia lenalidomidu z innym lekiem lub w terapii sekwencyjnej nie opisano powyższych badań w niniejszym raporcie.

W trakcie przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono żadnych badań dotyczących zastosowania **dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej** u chorych na CLL. Odnalezione badania dotyczą oceny skuteczności dokсорubicyny w schematach m.in. COP, CAP, CHOP i zostały opublikowane w latach 1988-1996.

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

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu zawiera poniższa tabela.

Tabela 17. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Populacja	Kryteria		Badana interwencja (lenalidomid)	Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia		Typ badania	
<b>Chen 2011</b>	<p>Pacjenci z CLL B-komórkową wcześniej nieleczeni (I linia leczenia).</p> <p>Wiek 60 (33-78)</p> <p>Płeć:</p> <p>Kobiety – 9 (36%) Mężczyźni – 16 (64%)</p> <p>Klasyfikacja Rai stopień:</p> <p>0 – 1 15 (60%) III – IV 10 (40%)</p> <p>N=25</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>jeden lub więcej objawów: powiększenie węzłów chłonnych lub organomegalia, hemoglobina niższa niż 110 g / L, liczba płytek krwi mniejsza niż <math>100 \times 10^9 / L</math>, podwojenie liczby limfocytów w czasie krótszym niż 12 miesięcy, lub znacząco objawy.</li> <li>neutrofile więcej niż <math>1,0 \times 10^9 / l</math>, liczba płytek krwi większa niż <math>50 \times 10^9 / l</math>, kreatynina lub bilirubina poniżej 1,5 razy górnej granicy normy i AST lub ALT poniżej 2,5 razy górnej granicy normy.</li> </ul>	brak	<p>Lenalidomid podawano w dawce początkowej 10 mg na dobę przez 28 dni. Dawka była zwiększana o 5 mg co 28 dni do maksymalnej 25 mg na dobę, w zależności od tolerancji pacjenta i występującej odpowiedzi. Leczenie prowadzono do progresji lub nadmiernej toksyczności.</p> <p>Podawano profilaktycznie allopurinol, aspirynę. Pacjenci mogli otrzymywać sterydy, GCSF, leki pobudzające erytropoetynę.</p>	Badanie II fazy.; mediana 18 cykli (2-33 cykle).	OR (CR+PR) – pierwszorzędowy punkt końcowy; toksyczność, czas trwania odpowiedzi, PFS, OS.
<p>NCT00535873</p> <p><b>Badoux 2011</b></p> <p><b>Strati 2013</b></p> <p>(wyniki po 4 latach obserwacji)</p> <p><a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00535873">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00535873</a></p>	<p>Starsi pacjenci (powyżej 65 rż) z symptomatyczną CLL, wcześniej nieleczeni z powodu choroby (I linia leczenia).</p> <p>Wiek 71 (66-85)</p> <p>Płeć:</p> <p>Kobiety – 26 (43%) Mężczyźni – 34 (57%)</p> <p>Klasyfikacja Rai stopień:</p> <p>0 – 3 (5%) I lub II - 39 (65%) III – 7 (12%) IV – 11 (18%)</p> <p>N=60</p> <p>CLL n= 58; SLL n= 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq</math> 65 lat,</li> <li>ECOG 0-3</li> <li>kreatynina, bilirubina i transaminaza alaninowa w surowicy mniejsza niż lub równa podwójnej górnej granicy normy.</li> <li>do badania włączani byli pacjenci niezależnie od poziomu płytek krwi i neutrofilii.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Znana nadwrażliwość na talidomid lub jego pochodne</li> <li>Udokumentowana białaczka prolimfocytowa (pro limfocytów więcej niż 55% w krwi).</li> <li>Zakażenie HIV lub WZW B/ C.</li> <li>poważny stan chorobowy, nieprawidłowości laboratoryjne lub choroby psychiczne, które uniemożliwiłyby udział w badaniu.</li> <li>Aktywne choroby układu sercowo-naczyniowego, NYHA 3 lub 4.</li> <li>rozwój rumienia guzowatego podczas stosowania talidomidu lub podobnych leków.</li> <li>Równoczesne stosowanie innych chemioterapeutyków.</li> <li>Ciąża lub okres karmienia piersią.</li> <li>Nie znana historia gruźlicy lub niedawnej ekspozycji na gruźlicę</li> </ol>	<p>Lenalidomid 5mg/dz przez 56 dni (cykl 1 i2; cykle po 28 dni). Po 56 dniach dawkę stopniowo zwiększano do max. 25 mg/dz. Pacjenci otrzymywali max. tolerowane dawki do czasu wystąpienia progresji lub nadmiernej toksyczności.</p> <p>Podawano profilaktycznie aspirynę, allopurinol.</p>	<p>Badanie prospektywne II fazy.</p> <p>Mediana czasu obserwacji 29 m-cy (1,5-38 m-cy).</p>	<p>PFS – pierwszorzędowy punkt końcowy (czas rozpoczęcia terapii do śmierci lub progresji); OS, CR, ORR, niehematologiczna toksyczność.</p>



Badanie	Populacja	Kryteria		Badana interwencja (lenalidomid)	Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia		Typ badania	
NCT00267059 <b>Ferrajoli 2008</b> <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00267059">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00267059</a>	Pacjenci z nawrotem lub oporną CLL. Wiek 64 (49-86) Płeć: Kobiety – 14 (32%) Mężczyźni – 30 (68%) Klasyfikacja Rai stopień: I lub II - 24 (55%) III – IV – 20 (45%) N=44	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci po co najmniej jednej chemioterapii analogami purynowymi</li> <li>stan sprawności Zubrod ≤ 3,</li> <li>poziom kreatyniny w surowicy poniżej 176,8 µM (2mg/dL) i stężenie bilirubiny całkowitej poniżej 34,2 µM (2 mg / dL).</li> <li>do badania włączani byli pacjenci niezależnie od poziomu płytek krwi i neutrofilii.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>znana nadwrażliwość na talidomid lub jego pochodne</li> <li>rozwój rumienia guzowatego podczas stosowania talidomidu lub podobnych leków.</li> <li>wcześniejsze leczenie lenalidomidem</li> <li>równoczesne stosowanie innych chemioterapeutyków.</li> <li>zakażenie (HIV) lub WZW A, B lub C.</li> <li>ciąża lub okres karmienia piersią.</li> <li>poważny stan chorobowy, nieprawidłowości laboratoryjne lub choroby psychiczne, które uniemożliwiłyby udział w badaniu.</li> <li>udokumentowana białaczka prolimfocytowa (prolimfocytów więcej niż 55% w krwi).</li> <li>aktywne choroby układu sercowo-naczyniowego, NYHA 3 lub 4.</li> </ol>	Lenalidomid podawano w dawce początkowej 10 mg na dobę przez 28 dni. Dawka była zwiększana o 5 mg co 28 dni do maksymalnej 25 mg na dobę, w zależności od tolerancji pacjenta i występującej odpowiedzi. Leczenie prowadzono do progresji lub nadmiernej toksyczności.	Badanie II fazy.	CR, OR, OS, SD, PD

Wyniki dotyczące skuteczności zastosowania lenalidomidu w populacji pacjentów z CLL zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wyniki badań klinicznych włączonych do analizy

Punkty końcowe		Chen 2011 N=25*	Badoux 2011 N=60 (%), Strati 2013 (OS)					Ferrajoli 2008 N=44
		Lb pacjentów (%)	3 cykl	9 cykl	15 cykl	21 cykl	Najlepsza odpowiedź	Lb pacjentów
Odpowiedź	CR	0	0	1 (2%)	3 (5%)	5 (8%)	6 (10%)	3 (7%)
	CRi**	-	0	0	2 (3%)	3 (5%)	3 (5%)	-
	nPR***	-	0	6 (10%)	4 (7%)	5 (8%)	4 (7%)	1 (2%)
	PR	14 (56%)	24 (40%)	27 (45%)	27 (45%)	22 (37%)	26 (43%)	10 (23%)
	ORR	-	24 (40%)	34 (57%)	36 (60%)	35 (58%)	39 (65%)	14 (32%)
SD (choroba stabilna)		10 (40%)	-	-	-	-	-	11 (25%)

Punkty końcowe	Chen 2011 N=25*	Badoux 2011 N=60 (%), Strati 2013 (OS)					Ferrajoli 2008 N=44
	Lb pacjentów (%)	3 cykl	9 cykl	15 cykl	21 cykl	Najlepsza odpowiedź	Lb pacjentów
PD (progresja choroby)	-	-	-	-	-	-	19 (43%)
2 letni PFS	89% (95% CI, 74%-100%)	60% (95CI, 46%-72%)					-
OS	92% (95% CI, 81%-100%) (2 letni OS)	88% pacjentów żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 29 m-cy; 82% pacjentów żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 4 lata (58% pacjentów miało długoterminową odpowiedź tj. powyżej 36 m-cy);					32 (78%) pacjentów żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 14 m-cy
Czas do uzyskania odpowiedzi (mediana)	4,9 m-ca (1,8-19,6 m-ca)	-	-	-	-	-	-
Czas trwania odpowiedzi (mediana)	16,6 m-ca (5,0-28,7 m-ca)	-	-	-	-	-	-

\*jeden z pacjentów przerwał leczenie z powodu nawracających zakażeń

\*\*CRi (ang. incomplete marrow recovery) – w szpiku brak naciekania ale występuje niedokrwistość lub małopłytkowość lub neutropenia pozornie niezwiązane z CLL

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

W badaniu **Chen 2011** w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu CLL B-komórkowej (I linia leczenia) wystąpienie częściowej odpowiedzi zaobserwowano u 56% badanych (14 pacjentów). Żaden z pacjentów nie uzyskał odpowiedzi całkowitej, a u 10 uzyskano stabilizację choroby. Wśród 25 badanych pacjentów 2 letni OS wyniósł 92 % (95% CI, 81%-100%) - 92% pacjentów żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 2 lata, a PFS 89% (95% CI, 74%-100%). Mediana czasu uzyskania odpowiedzi wyniosła 4,9 m-ca (1,8-19,6 m-ca), a czas jej trwania to 16,6 m-ca (5,0-28,7 m-ca).

W publikacji **Badoux 2011** (badanie NCT00535873) w populacji pacjentów starszych wystąpienie jakiegokolwiek odpowiedzi zaobserwowano u 65% badanych (39 chorych), a całkowitą odpowiedź u 10% (6 pacjentów). 88% pacjentów żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 29 m-cy, wskaźnik dla PFS wyniósł 60% (95CI, 46%-72%). W dłuższym okresie obserwacji (**Strati 2013**) 82% pacjentów żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 4 lata (58% pacjentów miało długoterminową odpowiedź tj. powyżej 36 m-cy).

W badaniu **Ferrajoli 2008** w populacji pacjentów ze wznową lub w przypadku oporności na leczenie jakiegokolwiek odpowiedzi zaobserwowano u 32% pacjentów (14 chorych), w tym odpowiedź całkowita wystąpiła u 7% pacjentów (3 chorych), stabilizacje choroby uzyskano u 25% (11 chorych). U 43% (19 chorych) wystąpiła progresja. 32 (78%) pacjentów, żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 14 m-cy.

Tabela 19 Zestawienie badań dotyczących skuteczności leczenia starszych chorych na białaczkę limfocytową w badaniach klinicznych odnaleziono w publikacji Robak 2013

Badanie	leczenie	Liczba chorych	Wiek	Charakterystyka chorych	Odsetek odpowiedzi	CR	PFS	Czas przeżycia
Eichorst i wsp.	fludarabina vs chlorambucyl	193	>65 lat	nieleczeni	72% vs 51%	7% vs 0%	18 m vs 11 m	46 m vs 64 m
Catovsky i wsp	fludarabina vs chlorambucyl vs FC	777	30% ≥ 70 lat	nieleczeni	83% vs 72% vs 94%	39% vs 24% vs 54%	bd	bd
Robak i wsp	cladribina	43	>70 lat	Nieleczeni (33) i we wznowie (10)	70%	30,2%	bd	bd
Forconi i wsp.	Chlorambucyl, FC	26	Mediana 70 lat	Nieleczeni (14) i we wznowie (12)	92%	46%	48 m	bd
Hillmeni i wsp.	Rytuksymab+chlorambucyl	100	Mediana 70 lat	nieleczeni	82%	9%	23,9 m	bd
Goede i wsp.	GA-101+chlorambucyl	6	76 lat	nieleczeni	100%	bd	bd	bd
Schwidel i wsp.	Fludarabina, FC, FCM	32	>65 lat	Nieleczeni i wcześniej leczeni	59%	0%	7 m	25 m
Schanefeldt i wsp.	Rytuksymab+pentostatyna+cyklofosfamid	64	>70 lat <70 lat	Nieleczeni i wcześniej leczeni	83 % vs 93%	39% vs 41%	bd	bd
Hilmen i wsp.	Alemtuzumab vs chlorambucyl	149 vs 148	59 vs 60	-	76% vs 56%	24% vs 2%	23, 3 m vs 14,7 m	bd
Ferajoli i wsp.	Rytuksymab+GM-CSF	39	>70 lat	nieleczeni	61%	7%	bd	bd
Badoux i wsp	<b>lenalidomid</b>	60	>65 lat	nieleczeni	65%	10%	2-letni PFS 60%	88% żyło gdy mediana obserwacji 29 m-cy

FC – fludarabina + cyklofosfamid; FCM - fludarabina + cyklofosfamid + mitoksantron; bd – brak danych

Wnioski autora: „Pacjenci starsi, z współistniejącymi chorobami, stanowią znaczny odsetek wszystkich chorych na PBL. Leczenie w tej grupie powinno uwzględniać równowagę pomiędzy skutecznością stosowanych leków i ich toksycznością. Dotychczas niewiele badań klinicznych przeprowadzono selektywnie u starszych chorych. Immunochemioterapia rytuksymabem w połączeniu z analogami puryn i/lub cyklofosfamidem jest mniej skuteczna u starszych pacjentów, a jej toksyczność znaczna. Dlatego mniej toksyczne leczenie, np. chlorambucylem z lub bez rytuksymabu, pozostaje dla nich standardem terapeutycznym do czasu uzyskania wyników randomizowanych badań, które potwierdzą większą skuteczność i lepszą tolerancję leków nowszej generacji, jak lenalidomid, inhibitory kinazy czy przeciwciała monoklonalne.”

Źródło: [Robak 2013]

### 6.1.2.2. Bezpieczeństwo

W niniejszym podrozdziale zostaną przedstawione informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w populacji pacjentów z CLL w świetle odnalezionych badań pierwotnych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Punkty końcowe	Chen 2011 Lb pacjentów (%)			Badoux 2011* Lb pacjentów (%)			Ferrajoli 2008 Lb kursów (n=333) (%)	
	wszystkie	St. 3	St. 4	St. 1 lub 2	St. 2≥3	St. 4	St. 1 - 2	St. 3 - 4
<b>Toksyczność hematologiczna</b>								
Neutropenia	18 (72%)	10 (40%)	8 (32%)	bd**	50 (83%)	40 (67%)	35 (11%)	135 (41%)
Trombocytopenia	9 (36%)	3 (12%)	1 (4%)	bd**	28 (47%)	5 (8%)	52 (16%)	51 (15%)
Anemia	6 (24%)	4 (16%)	1 (4%)	bd**	-	-	63 (19%)	9 (3%)
<b>Infekcje</b>								
Bakteriemia	-	-	-	0	1 (2%)	-	-	-
Zapalenie płuc/oskrzeli	-	-	-	5 (8%)	5 (8%)	-	-	11 (3%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (8%)	-	-	18 (30%)	-	-	-	-
Zapalenia tk. twardej zęba	-	-	-	2 (3%)	-	-	-	-
Zapalenie ucha/zatok	-	-	-	8 (13%)	-	-	-	-
Zapalenie dróg moczowych	-	-	-	5 (8%)	1 (2%)	-	-	-
Inne infekcje	-	-	-	5 (8%)	-	-	-	3 (1%)
Każde zdarzenia infekcyjne	-	-	-	32 (53%)	6 (10%)	-	-	-
Gorączka neutropeniczna	5 (20%)	3 (12%)	2 (8%)	1 (2%)	3 (5%)	-	-	-
Gorączka nieneutropeniczna	-	-	-	11 (18%)	1 (2%)	-	-	6 (2%)
Infekcje skórne	4 (16%)	2 (8%)	-	-	-	-	-	-
Zranienia	1 (4%)	-	-	-	-	-	-	-
Infekcje płuc	1 (4%)	1 (4%)	-	-	-	-	-	-
Inne	2 (8%)	1 (4%)	-	-	-	-	-	-
<b>Toksyczność niehematologiczna</b>								
Zmęczenie	18 (72%)	-	-	55 (92%)	2 (3%)	-	71 (22%)	4 (1%)
Biegunka	8 (32%)	-	-	33 (55%)	-	-	44 (13%)	6 (2%)
Zaparcie	6 (24%)	-	-	33 (55%)	1 (2%)	-	-	9 (3%)
Tumor flare***	22 (88%)	-	-	31 (52%)	-	-	31 (10%)	2 (2%)

Punkty końcowe	Chen 2011 Lb pacjentów (%)			Badoux 2011* Lb pacjentów (%)			Ferrajoli 2008 Lb kursów (n=333) (%)	
	wszystkie	St. 3	St. 4	St. 1 lub 2	St. 2≥3	St. 4	St. 1 - 2	St. 3 - 4
Wysypka skórna	16 (64%)	1 (4%)	-	29 (48%)	1 (2%)		43 (13%)	
Pocenie się	-	-	-	29 (48%)	-		-	-
Świąd	8 (32%)	-	-	26 (43%)	2 (3%)		-	-
Kaszel	-	-	-	24 (40%)	-		-	-
Nudności lub wymioty	-	-	-	23 (38%)	-		-	-
Duszność	3 (12%)	-	-	20 (33%)	1 (2%)		-	-
Ból stawów	-	-	-	18 (30%)	-		-	-
Zawroty głowy	3 (12%)	-	-	16 (27%)	1 (2%)		-	-
Suchość w ustach	-	-	-	13 (22%)	-		-	-
Spadek apetytu	-	-	-	14 (23%)	1 (2%)		-	-
Suchość skóry	-	-	-	14 (23%)	-		-	-
Neuropatia czuciowa	4 (16%)	-	-	13 (22%)	-		-	-
Obrzęk nóg/obwodowy	3 (12%)	-	-	8 (13%)				
Ból pleców	-	-	-	13 (22%)	-		-	-
Nieokreślone objawy neurologiczne	-	-	-	12 (20%)	-		-	-
Ból mięśni	10 (40%)	-	-	12 (20%)	-		-	-
Słabość mięśni	3 (12%)	-	-	-	-		-	-
Skurcze mięśni	-	-	-	6 (10%)	-		-	-
Bezsenność	-	-	-	12 (20%)	-		-	-
Nieokreślony ból brzucha	-	-	-	11 (18%)	2 (3%)		-	-
Ból głowy	-	-	-	9 (15%)	1 (2%)		-	-
Wzdęcia	-	-	-	9 (15%)	-		-	-
Zgaga	-	-	-	8 (13%)	-		-	-
Spadek wagi	-	-	-	7 (12%)	-		-	-
Nieokreślone objawy przewodu pokarmowego	-	-	-	7(12%)	1 (2%)		-	-
<b>Zaburzenia metaboliczne</b>								

Punkty końcowe	Chen 2011 Lb pacjentów (%)			Badoux 2011* Lb pacjentów (%)			Ferrajoli 2008 Lb kursów (n=333) (%)	
	wszystkie	St. 3	St. 4	St. 1 lub 2	St. 2≥3	St. 4	St. 1 - 2	St. 3 - 4
Hyperbilirubinemia	-	-	-	7(12%)	2 (3%)		-	-
Hyperglikemia	-	-	-	18 (30%)	1 (2%)		-	-
Podniesiony poziom kreatyniny	11 (44%)	-	-	-	-		-	-
Hypokaliemia	-	-	-	4 (7%)	4 (7%)		-	-
Hyperkaliemia	10 (40%)	-	-	9 (15%)	1 (2%)		-	-
Hypokalcemia	11 (44%)	1	(4%)	8 (13%)	-		-	-
Hypofotasemia	10 (40%)	2 (8%)	-	-	-		-	-
Hypernatremia	5 (20%)	-	-	-	-		-	-
Hyponatremia	4 (16%)	1	(4%)	-	-		-	-
Hypomagnezemia	-	-	-	12 (20%)	-		-	-
Hyperurykemia	-	-	-	10 (17%)	-		-	-
Nieprawidłowy ALT lub AST	9 (36%)	-	-	10 (17%)	2 (3%)		-	-

\*podano zdarzenia które występowały u co najmniej 10% pacjentów lub występowały w stopniu powyżej 3

\*\* w badaniu nie podano liczby pacjentów u których wystąpiło działanie; podano natomiast procent cykli w których je raportowano

\*\*\*syndrom paradoksalnego zwiększonego bólu

W **populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu CLL B-komórkowej (I linia leczenia, Chen 2011)** najczęściej zaobserwowano występowanie neutropenii (72% tj. 18 chorych), a gorączka neutropeniczna wystąpiła u 5 pacjentów (20%). Zaobserwowano występowanie zaburzeń metabolicznych oraz niehematologicznych zdarzenia takie jak: *tumor flare* (syndrom paradoksalnego zwiększonego bólu), zmęczenie, wysypka skórna i świąd, bóle mięśni. W badaniu nie wystąpił zespół rozpadu guza.

W **populacji pacjentów starszych** (Badoux 2011) również najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia oraz infekcje. Z zaburzeń metabolicznych najczęściej występowała hyperglikemia. Odnotowano także bardzo często występowanie zmęczenia, biegunki i zaparć, tumor flare, wysypki skórnej i pocenia.

W **populacji pacjentów ze wznową lub w przypadku oporności na leczenie** (Ferrajoli 2008) z zaburzeń hematologicznych również najczęściej występowała neutropenia. Z zaburzeń niehematologicznych najczęściej występowało zmęczenie, biegunka, tumor flare i wysypka skórna.

W trakcie przeglądu odnaleziono także publikację Aue 2011 dotyczącą zwiększonego ryzyka występowania zakrzepicy żył głębokich u pacjentów otrzymujących lenalidomid. Prospektywnie badano ryzyko wystąpienia DVT u pacjentów z nawrotową przewlekłą białaczką limfatyczną leczonych lenalidomidem (n = 32). U pięciu pacjentów wystąpiło sześć przypadków DVT w okresie jednego roku. Trzy z nich zostały uznane za związane z lekiem. Mediana czasu do DVT wynosiła 105 dni (zakres 56-259 dni). Nie odnotowano wystąpienia zatorowości płucnej. Autorzy badania zasugerowali, iż podawanie aspiryny może odgrywać rolę w profilaktyce DVT.

### 6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dodatkowe informacje zostaną przedstawione na podstawie informacji zawartych w ChPL oraz innych źródłach.

#### Revlimid (lenalidomid)

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

Do częstych działań niepożądanych należą: posocznica, zapalenie zatok, pancytopenia, niedoczynność tarczycy, hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie, przeciążenie żelazem, ataksja, zaburzenia równowagi, zmniejszona ostrość widzenia, zaćma, głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne, migotanie przedsionków, bradykardia, niedociśnienie, nadciśnienie, wybroczyny, krwiaki, krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł), suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, utrudnione połykanie, niestrawność, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, pokrzywka, nadmierna potliwość, nadmierna pigmentacja skóry, egzema, obrzęki stawów, krwiomocz, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, zaburzenia wzroku, ból w klatce piersiowej, słuczenie.

Źródło: ChPL Revlimid

W 2013 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CMPHU) na podstawie oceny PSUR wydał opinię o aktualizacji ChPL Revlimid poprzez dodanie do działań niepożądanych: rhabdomyolizy, która może wystąpić szczególnie, gdy lenalidomid stosowany jest w skojarzeniu ze statynami.

Źródło: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/09/WC500150639.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150639.pdf), data dostępu: 17.01.2014 r.

Dodatkowo w 2013 r. z powodu ryzyka działań teratogennych związanych ze stosowaniem produktu Revlimid oraz jego profilu bezpieczeństwa (tzn. mielosupresja, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, ryzyko progresji do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z MDS) EMA zażądała podjęcia działań mających na celu minimalizację zagrożeń. Niniejsze działania obejmują w szczególności program zapobiegania ciąży, działania związane z monitorowaniem ryzyka związanego z przedmiotowym produktem oraz rozpowszechnianie informacji i materiałów edukacyjnych wśród fachowego personelu ochrony zdrowia oraz pacjentów. Poinformowano także, że po stosowaniu lenalidomidu mogą wystąpić: ciężka neuropatia obwodowa, zespół łitego guza, reakcje alergiczne/nadwrażliwość, zespół Stevens-Johnsona, toksyczna rozplywowa martwica naskórka, niewydolność wątroby czy drugi pierwotny nowotwór.

Źródło: [http://urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/4503/original/DDL\\_2013\\_02\\_MDS\\_PL\\_Final\\_Ref.pdf?1372251575](http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4503/original/DDL_2013_02_MDS_PL_Final_Ref.pdf?1372251575), data dostępu: 17.01.2014 r.

W 2012 r. firma Celgene w porozumieniu z EMA i URPL wydała następujące komunikaty:

U pacjentów leczonych jednocześnie lenalidomidem i deksametazonem odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostrej niewydolności wątroby, toksycznego zapalenia wątroby, cytolitycznego zapalenia wątroby, cholestatycznego zapalenia wątroby i mieszanego cytolityczno/cholestatycznego zapalenia wątroby. Lenalidomid jest wydalany przez nerki, w związku z czym u pacjentów z niewydolnością nerek należy szczególnie starannie dobrać dawkę, aby uniknąć nadmiernego wzrostu stężenia leku w osoczu, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia ciężkich niepożądanych objawów hematologicznych lub ciężkiego uszkodzenia wątroby. Mechanizm ciężkiego uszkodzenia wątroby wywołanego lekami jest nieznan, jednak w niektórych przypadkach przebyte wirusowe zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych oraz leczenie antybiotykami mogą stanowić czynniki ryzyka. Należy monitorować czynność wątroby szczególnie u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zaburzają czynność wątroby, takimi jak paracetamol.

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. Przed oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych badań przesiewowych pod kątem obecności innych pierwotnych nowotworów oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami zaakceptowanymi dla produktu leczniczego

Revlimid. W badaniach klinicznych dotyczących nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego (wskazanie nieuwzględnione w pozwoleniu na dopuszczeniu do obrotu i w ChPL Revlimid) u pacjentów otrzymujących Revlimid obserwowano 4-krotny wzrost częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów (7,0%) w porównaniu do kontroli (1,8%). W zatwierdzonym wskazaniu, które jest zawarte w ChPL Revlimid, dla uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów (3,98 na 100 pacjentolat) w porównaniu do grupy kontrolnej (1,38 na 100 pacjentolat). Nieinwazyjne drugie pierwotne nowotwory obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów złośliwych była guzami litymi. **Nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych.**

Źródło: [http://urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/3805/original/DDL\\_2012\\_02\\_Final.pdf?1354002358](http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3805/original/DDL_2012_02_Final.pdf?1354002358),  
[http://urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/2990/original/DDL\\_2011\\_03\\_Final.pdf?1329407668](http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2990/original/DDL_2011_03_Final.pdf?1329407668), data dostępu: 17.01.2014 r.

W 2011 r. firma Celgene w porozumieniu z EMA i URPL wydała następujący komunikat: zaobserwowano większą częstość występowania, w porównaniu do grupy kontrolnej, drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów, którym podawano lenalidomid w badaniach klinicznych prowadzonych w innym, niż zatwierdzonym wskazaniu. Na podstawie tej obserwacji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przeprowadza ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania lenalidomidu w zatwierdzonym wskazaniu. Produkt Revlimid dopuszczony jest do obrotu w Unii Europejskiej (UE) do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem do leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. Obecnie nie zaleca się opóźniania, zmiany lub ograniczania stosowania lenalidomidu u pacjentów leczonych zgodnie ze wskazaniem zatwierdzonym przez Komisję Wspólnot Europejskich. Stosowanie lenalidomidu we wskazaniach innych niż zatwierdzone wykracza poza zakres obecnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. **Nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach**; fachowi pracownicy służby zdrowia powinni dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dla jakiegokolwiek zastosowania poza zatwierdzonym (*off-label use*). Trwające obecnie badania z zastosowaniem lenalidomidu, jako badanego produktu leczniczego, poddane są okresowej ocenie bezpieczeństwa. Obecny przegląd nie ma wpływu na włączanie/udział uczestników w tych badaniach. Zaleca się, aby fachowi pracownicy ochrony zdrowia zwrócili szczególną uwagę na możliwość wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego, szczególnie gdy lenalidomid jest stosowany w niezatwierdzonych wskazaniach, oraz o bezzwłoczne zgłaszanie takich zdarzeń zgodnie z wymogami UE i krajowymi.

Źródło: [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1692/original/Revlimid\\_-\\_DHPC\\_PL\\_FINAL.pdf?1303204753](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1692/original/Revlimid_-_DHPC_PL_FINAL.pdf?1303204753), data dostępu: 17.01.2014 r.

O wzroście ryzyka powyższego działania niepożądanego podczas terapii lenalidomidem poinformowano również w 2012 r. na stronach FDA oraz Prescrire. Dodatkowo **Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.**

Źródło: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm302939.htm>, data dostępu 17.01.2014 r., Prescrire 2012

W 2008 r. FDA podała, że po terapii lenalidomidem raportowano przypadki ciężkich działań niepożądanych, w tym zespołu Stevens-Johnsona, toksycznej rozplywanej martwicy naskórka, rumienia wielopostaciowego.

Źródło: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafetynewsletter/ucm168112.htm>, data dostępu 17.01.2014 r.

Źródło: Raport AOTM-OT-431-51/2013

Ryzyko występowania reakcji skórnych po zastosowaniu lenalidomidu potwierdzają także inne publikacje. W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Nardone 2013 wykazano, że przyjmowanie lenalidomidu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wysypki we wszystkich stopniach ( $p < 0,001$ ).

W trakcie prac nad opracowaniem odnaleziono informacje o występowaniu zespołu rozpadu guza. Odnotowano wystąpienie 7 przypadków tego powikłania wśród 260 pacjentów z CLL otrzymujących lenalidomid. Wszystkie siedem wystąpiły w ciągu pierwszych 15 dni leczenia. U dwóch pacjentów obserwowano również jednoczesne tumor flare z ciężkim bólem pleców i kości. Zespół rozpadu guza był powikłany ostrą niewydolnością nerek i / lub zaburzeniami rytmu serca u trzech pacjentów. Zaburzenia metaboliczne i zaburzenia czynności nerek wyrównano terapią wspomagającą u pięciu pacjentów, jednak dwóch pacjentów zmarło (Moutouh-de Perseval 2007).

### **Myocet (dokсорubicyna liposomalna niepegylowana)**

Nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących zastosowania tej technologii lekowej u pacjentów z CLL w związku z powyższym poniżej przedstawione zostaną dane z ChPL.

W badaniach klinicznych najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Myocet były nudności/ wymioty (73%), leukopenia (70%), wyłysienie (66%), neutropenia (46%),



---

astenia/zmęczenie (46%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej (42%), trombocytopenia (31%) i niedokrwistość (30%).

Następujące reakcje niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu Myocet na rynek (reakcje występujące bardzo często bardzo często  $\geq 1/10$ ): gorączka neutropeniczna, zakażenia, neutropenia, trombocytopenia, anemia, leukopenia, anoreksja, odwodnienie, nudności, wymioty, Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej, biegunka, wyłysienie, astenia, zmęczenie, gorączka, ból, dreszcze.

Źródło: ChPL Myocet

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W trakcie opracowywania raportu wystąpiono do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowisk w przedmiotowej sprawie. Do dnia 23.01.2014 r. 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 Ministerstwa Zdrowia dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: **dokсорubicyna liposomalna niepegylowana, lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa.**

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

#### Problem zdrowotny

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

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

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

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

#### Alternatywne technologie medyczne

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

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

Źródło: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=alemtuzumab&category=human&isNewQuery=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=alemtuzumab&category=human&isNewQuery=true), data dostępu 23.01.2013 r.

## Skuteczność kliniczna lenalidomidu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono ostatecznie trzy badania pierwotne: Chen 2011; badanie NCT00535873 publikacje Badoux 2011 i Strati 2013 (przedłużony czas obserwacji) oraz NCT00267059 publikacja Ferrajoli 2008 oceniające zastosowanie **lenalidomidu** w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w trzech populacjach pacjentów: pacjenci wcześniej nieleczeni, starsi powyżej 65 rż. i pacjenci ze wznową lub w przypadku oporności na leczenie. **Wszystkie włączone badania były badaniami II fazy, jednoramiennymi tj. badaniami bez grupy kontrolnej. Na ich podstawie trudno więc wnioskować o skuteczności leku względem innych opcji medycznych.**

W badaniu **Chen 2011** w **populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu CLL B-komórkowej (I linia leczenia)** wystąpienie częściowej odpowiedzi zaobserwowano u 56% badanych (14 pacjentów). Żaden z pacjentów nie uzyskał odpowiedzi całkowitej, a u 10 uzyskano stabilizację choroby. Wśród 25 badanych pacjentów 2 letni OS wyniósł 92 % (95% CI, 81%-100%) - 92% pacjentów żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 2 lata, a PFS 89% (95% CI, 74%-100%). Mediana czasu uzyskania odpowiedzi wyniosła 4,9 m-ca (1,8-19,6 m-ca), a czas jej trwania to 16,6 m-ca (5,0-28,7 m-ca).

W publikacji **Badoux 2011** (badanie NCT00535873) w **populacji pacjentów starszych** wystąpienie jakiegokolwiek odpowiedzi zaobserwowano u 65% badanych (39 chorych), a całkowitą odpowiedź u 10% (6 pacjentów). 88% pacjentów żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 29 m-cy, wskaźnik dla PFS wyniósł 60% (95CI, 46%-72%). W dłuższym okresie obserwacji (**Strati 2013**) 82% pacjentów żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 4 lata (58% pacjentów miało długoterminową odpowiedź tj. powyżej 36 m-cy).

W badaniu **Ferrajoli 2008** w **populacji pacjentów ze wznową lub w przypadku oporności na leczenie** jakiegokolwiek odpowiedź zaobserwowano u 32% pacjentów (14 chorych), w tym odpowiedź całkowita wystąpiła u 7% pacjentów (3 chorych), stabilizację choroby uzyskano u 25% (11 chorych). U 43% (19 chorych) wystąpiła progresja. 32 (78%) pacjentów, żyło gdy mediana obserwacji wynosiła 14 m-cy.

## Skuteczność kliniczna dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej

W trakcie przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono żadnych badań dotyczących zastosowania **dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej** u chorych na CLL. Odnalezione badania dotyczą oceny skuteczności dokсорubicyny w schematach m.in. COP, CAP, CHOP i zostały opublikowane w latach 1988-1996.

## Bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu

W **populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu CLL B-komórkowej (I linia leczenia, Chen 2011)** najczęściej zaobserwowano występowanie neutropenii (72% tj. 18 chorych), a gorączka neutropeniczna wystąpiła u 5 pacjentów (20%). Zaobserwowano występowanie zaburzeń metabolicznych oraz niehematologicznych zdarzenia takie jak: *tumor flare* (syndrom paradoksalnego zwiększonego bólu), zmęczenie, wysypka skórna i świąd, bóle mięśni. W badaniu nie wystąpił zespół rozpadu guza.

W **populacji pacjentów starszych** (Badoux 2011) również najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia oraz infekcje. Z zaburzeń metabolicznych najczęściej występowała hyperglikemia. Odnotowano także bardzo często występowanie zmęczenia, biegunki i zaparc, tumor flare, wysypki skórnej i pocenia.

W **populacji pacjentów ze wznową lub w przypadku oporności na leczenie** (Ferrajoli 2008) z zaburzeń hematologicznych również najczęściej występowała neutropenia. Z zaburzeń niehematologicznych najczęściej występowało zmęczenie, biegunka, tumor flare i wysypka skórna.

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

Firma Celgene w porozumieniu z EMA i URPL wydała komunikaty **nie zalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych.**

Również FDA i Prescrire **zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.**

W 2008 r. FDA podała, że po terapii lenalidomidem raportowano przypadki ciężkich działań niepożądanych, w tym zespołu Stevens-Johnsona, toksycznej rozplywanej martwicy naskórka, rumienia wielopostaciowego.

### **Bezpieczeństwo stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej**

Zgodnie z informacją zamieszczoną w ChPL w badaniach klinicznych najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Myocet były nudności/ wymioty (73%), leukopenia (70%), wyłysienie (66%), neutropenia (46%), astenia/zmęczenie (46%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej (42%), trombocytopenia (31%) i niedokrwistość (30%).

Następujące reakcje niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu Myocet na rynek (reakcje występujące bardzo często  $\geq 1/10$ ): gorączka neutropeniczna, zakażenia, neutropenia, trombocytopenia, anemia, leukopenia, anoreksja, odwodnienie, nudności, wymioty, Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej, biegunka, wyłysienie, astenia, zmęczenie, gorączka, ból, dreszcze.

### **Rekomendacje kliniczne i finansowe**

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014 (rekomendacja ESMO 2011 została przytoczona ze względu na fakt, iż wytyczne z 2013 stanowią jej uzupełnienie). W polskiej rekomendacji znajdującej się na stronie Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTOK) nie ma informacji o zastosowaniu przedmiotowych technologii medycznych. W pozostałych wytycznych wymieniany jest **lenalidomid** jako jedna z opcji leczenia pacjentów z dużym ryzykiem (nawrót, oporność choroby, del (17p i 11q)). W rekomendacji NCCN 2014 wspomniano o doksorubicynie podawanej w schemacie RCHOP jednak bez zaznaczenia że chodzi o doksorubicynę liposomalną niepegylowaną.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania lenalidomidu i doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w przewlekłej białaczce limfocytowej.

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. w ramach środków publicznych refundowane są obie przedmiotowe substancje czynne. Należy jednak zaznaczyć, że **refundacja dotyczy innych wskazań niż przewlekła białaczka limfocytowa**.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA **lenalidomid i doksorubicyna liposomalna niepegylowana** w rozpoznaniu: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w latach 2012 - 2013 wpłynęły łącznie 2 wnioski dotyczące finansowania lenalidomidu i doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej i wydano łącznie 2 zgody na realizację tych świadczeń w ramach chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu.

W trakcie prac nad opracowaniem Agencja wystąpiła do podmiotów odpowiedzialnych dla poszczególnych produktów leczniczych z prośbą o przedstawienie danych dotyczących finansowania leków w innych krajach. Poniżej przedstawione zostaną uzyskane informacje.

Zgodnie z pismem Pani Joanny Tomczak-Hałaburdy Dyrektora Generalnego Celgene Sp. z o.o. z dnia 13.01.2014 r. produkt leczniczy **Revlimid (lenalidomid)** **nie jest zarejestrowany do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej i „nie podlega systemowej refundacji ani w krajach Unii Europejskiej, ani w Stanach Zjednoczonych. Nie jest nam [tj. firmie Celgene Sp. z o.o.] również znany typ finansowania indywidualnych przypadków w/w terapii we wspomnianych wskazaniach”**.

Firma TEVA Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. przekazała informacje o finansowaniu produktu leczniczego **Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana)** w innych krajach.

Zgodnie z pismem z dnia 14.01.2014 r. produkt leczniczy Myocet w przewlekłej białaczce limfocytowej finansowany jest w 6 krajach europejskich (Dania, Islandia, Holandia, Norwegia, Portugalia, Rumunia) ze 100 % refundacją.

## 8. Piśmiennictwo

<b>Aue 2011</b>	Aue,G.N.L. (2011): Inflammation, TNFalpha and endothelial dysfunction link lenalidomide to venous thrombosis in chronic lymphocytic leukemia. American Journal of Hematology, 86:835-840
<b>BSH 2012</b>	Oscier D, Dearden C, Erem E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, Illidge T, Matutes E, Milligan DW, Pettitt A, Schuh A, Wimperis J. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. London (England): British Society for Haematology; 2012. 64 p.
<b>Chen 2011</b>	Chen,C.I., Bergsagel,P.L., Paul,H., Xu,W., Lau,A., Dave,N., Kukreti,V., Wei,E., Leung-Hagesteijn,C., Li,Z.H., Brandwein,J., Pantoja,M., Johnston,J., Gibson,S., Hernandez,T., Spaner,D., and Trudel,S. (2011): Single-agent lenalidomide in the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. J.Clin.Oncol., 29:1175-1181
<b>ChPL_Myocet</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myocet
<b>ChPL_Revlimid</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid
<b>ESMO 2011</b>	Eichhorns B et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 22 (Supplement 6): vi50–vi54, 2011
<b>ESMO 2013</b>	Ghielmini M. et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Annals of Oncology 24: 561–576, 2013
<b>Moutouh-de Parseval 2007</b>	Moutouh-de Parseval,L.A., Weiss,L., DeLap,R.J., Knight,R.D., and Zeldis,J.B. (2007): Tumor lysis syndrome/tumor flare reaction in lenalidomide-treated chronic lymphocytic leukemia. J.Clin.Oncol., 25:5047
<b>Nardone 2013</b>	Nardone,B.W. (2013): Risk of rash associated with lenalidomide in cancer patients: A systematic review of the literature and meta-analysis. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, 13:424-429.
<b>NCCN 2014</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin'a Lymphomas. Version 1.2014
<b>NCI 2013</b>	National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment ( <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CLL/healthprofessional">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CLL/healthprofessional</a> )
<b>NCT00267059</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00267059">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00267059</a>
	Ferrajoli,A.L. (2008): Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood, 111:5291-5297.
<b>NCT00535873</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00535873">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00535873</a>
	Badoux,X.C.K. (2011): Lenalidomide as initial therapy of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood, 118:3489-3498.
	Strati,P.K. (2013): Lenalidomide induces long-lasting responses in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood, 122:734-737.
<b>Robak 2008</b>	Robak T et al. Przewlekłe białaczki limfocytowe. [w:] Dmoszyńska A, Robak T. (red.), Podstawy hematologii, Wydawnictwo CZELEJ Sp. z o.o., Lublin 2008 str. 289-304
<b>Robak 2013</b>	Robak T. Przewlekła białaczka limfocytowa u ludzi starszych. Acta Haematologica Polonica 44 (2013) 93-98
<b>Warzocha 2013</b>	Warzocha K. Przewlekła białaczka limfocytowa. [w] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. (publikacja dostępna on-line <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf</a> )

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.

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

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
#25	Search #6 and #24	78
#24	Search #23 or #20 or #16 or #14	3820
#23	Search "myocet"	46
#20	Search "lenalidomide" [Supplementary Concept]	1176
#16	Search "nonpegylated liposomal doxorubicin"	19
#14	Search doxorubicin and liposom*	2655
#10	Search "Doxorubicin"[Mesh]	41593
#6	Search #4 or #5	16100
#5	Search "chronic lymphocytic leukemia"	11271
#4	Search "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh] OR "Leukemia, Prolymphocytic, T-Cell"[Mesh]	11542

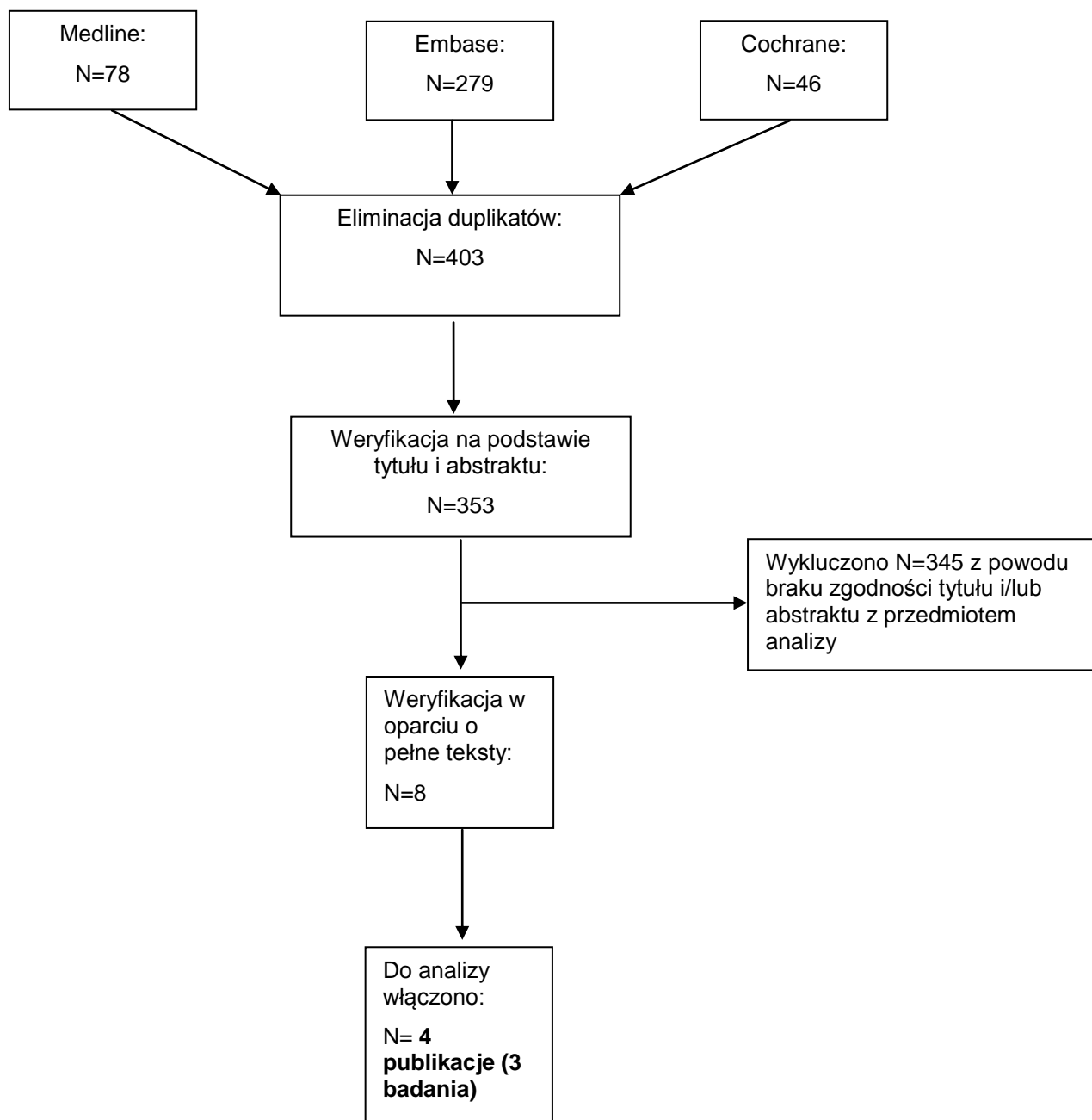
Tabela 22. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 14.01.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees	219
#2	MeSH descriptor: [Leukemia, T-Cell] explode all trees	29
#3	"chronic lymphocytic leukemia"	359
#4	#1 or #2 or #3	482
#5	lenalidomid*	144
#6	"nonpegylated liposomal doxorubicin"	1
#7	Doxorubicin	4630
#8	"myocet"	18
#9	#5 or #6 or #7 or #8	4769
#10	#4 and #9	46

Tabela 23. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania 14.01.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
1	nonpegylated liposomal doxorubicin".af.	44
2	(doxorubicin and liposom*).af.	5583
3	"myocet".af.	450
4	"lenalidomid*".af.	8228
5	lenalidomide/	7932
6	chronic lymphatic leukemia/	20350
7	"chronic lymphocytic leukemia".af.	13712
8	6 or 7	22370
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5	13830
10	8 and 9	759
11	limit 10 to (human and embase)	688
12	limit 11 to (evidence based medicine or concensus development or meta analysis or "systematic review")	10
13	limit 11 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	274
14	12 or 13	279

## 9.2. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań



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

Referencja	Powód wykluczenia
Badoux,X.C.K. (2013): Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Journal of Clinical Oncology, 31:584-591.	Skojarzenie leków
Chen,C.I. (2013): Lenalidomide alone and in combination for chronic lymphocytic leukemia. Curr.Hematol.Malig.Rep., 8:7-13.	Artykuł opisowy
Wiernik,P.H. (2013): Lenalidomide in lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. Expert Opin.Pharmacother., 14:475-488.	Brak dostępu do pełnego tekstu
Chanan-Khan,A.M. (2006): Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: Results of a phase II study. Journal of Clinical Oncology, 24:5343-5349.	U 4 pacjentów prowadzono terapię skojarzoną z rytuksymabem