



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

**Program leczenia w ramach świadczenia
chemioterapii niestandardowej -
romiplostym w rozpoznaniach zakwalifikowanych
do kodu ICD-10: C91.1**

Raport skrócony ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego
realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

AOTM-DS-431-30/2013

Data ukończenia: 20 styczeń 2014 r.

1. Spis treści

1.	Spis treści	2
2.	Wykaz skrótów	3
3.	Podstawowe informacje o wniosku	4
4.	Problem decyzyjny	5
1.1.	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji	5
1.2.	Problem zdrowotny	9
1.3.	Oceniana technologia medyczna	13
4.1.1.	Charakterystyka	13
4.1.2.	Rekomendacje kliniczne	14
4.1.3.	Rekomendacje finansowe	21
4.1.4.	Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych	21
1.3.1.	Dostępność i stan finansowania w Polsce	22
4.1.5.	Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu	23
4.1.6.	Wybór komparatora	24
5.	Ocena efektywności klinicznej i praktycznej	25
5.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	25
5.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	25
5.1.3.	Bezpieczeństwo – informacje uzupełniające	30
6.	Opinie ekspertów klinicznych	34
7.	Kluczowe informacje i wnioski	37
8.	Piśmiennictwo	41
9.	Spis tabel	43
10.	Załączniki	44

2. Wykaz skrótów

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
EPOCH	protokół chemioterapii: etopozyd, prednison, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna
BCSH	British Commitee for Standards in Haematology
BJH	British Journal of Haematology
BR	protokół chemioterapii: bendamustyna, rytuksymab
CC	protokół chemioterapii: cyklofosfamid, kladrybina
CCO	Cancer Care Ontario
CFAR	protokół chemioterapii: cyklofosfamid, fludarabina, alemtuzumab, rytuksymab
CHOP	protokół chemioterapii: cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CLL	(ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>) - przewlekła białaczka limfocytowa
CMC	protokół chemioterapii: kladrybina, mitoksantron, cyklofosfamid
DLBCL	(ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>) - rozlany chłoniak z dużych komórek B
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FCR	protokół chemioterapii: fludarabina , cyklofosfamid, rytuksymab
FDA	Food and Drug Administration
Flu-Cy	protokół chemioterapii: fludarabina, cytoksan
FR	protokół chemioterapii: fludarabina, rytuksymab
GITMO	Gruppo Italiano Trapiano di Midollo Osseo
Hb	hemoglobina
HDMP	(ang. <i>high-dose methylprednisone</i>) - protokół chemioterapii składający się z wysokich dawek metyloprednizonu
hiper-CVAD	schemat chemioterapii składający się z frakcjonowanego cyklofosfamidu, winkrystyny, doksorubicyny i deksametazonu
IgHV	(ang. <i>immunoglobulins heavy weight</i>) - łańcuchy ciężkie immunoglobulin
ITP	(ang. <i>immune thrombocytopenia</i>) - samoistna trombocytopenia
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KW	Konsultant Wojewódzki
MedDRA	(ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>) - międzynarodowy słownik terminologii medycznej
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OFAR	protokół chemioterapii: oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab
OFAR	protokół chemioterapii: oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab
PCR	protokół chemioterapii: pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab
Pt	płytki krwi
PUO	Polska Unia Onkologii
RCD	protokół chemioterapii: rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon
RCT	(ang. <i>randomized controlled trial</i>) - badanie kontrolowane z randomizacją
R-CVP	Protokół chemioterapii: rytuksymab, cytoksan, winkrystyna, prednison
RIC	przeszczep
RK/RP	Rada Konsultacyjna / Rada Przejrzystości
SIES	Società Italiana di Ematologia Sperimentale
SLL	(ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>) - chłoniak limfocytowy
anty-TPO	przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa	Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)
WHO	World Health Organization

3. Podstawowe informacje o wniosku

Data pisma zlecającego Ministra Zdrowia: **2 października 2013 r.**

Znak pisma Ministra Zdrowia: **MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13**

Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia: **2 października 2013 r.**

Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach):

romiplostym w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.1

Zakres finansowanych świadczeń:

chemioterapia niestandardowa

Wnioskodawca (pierwotny):

nie dotyczy

Podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego zawierającego w swoim składzie substancję czynną romiplostym:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

4. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: romiplostym we wskazaniu: przewlekła białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.1)

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a 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: w korespondencji z dnia 2 października 2013 roku, pismo znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej: substancja czynna romiplostym we wskazaniu przewlekła białaczka limfoblastyczna, wraz z określeniem maksymalnego poziomu finansowania produktu leczniczego.

Agencja Oceny Technologii Medycznych wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 06.11.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13.

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przedstawienie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia z katalogu chemioterapii niestandardowej romiplostymu oraz dane dotyczące aktualnego stanu finansowania świadczeń w ocenianej populacji chorych.

Zwrócono się także do Konsultantów Krajowych i Wojewódzkich w dziedzinie hematologii zidentyfikowanych przez analityków AOTM, jako posiadających doświadczenie w stosowaniu ocenianej interwencji, z prośbą o opinię w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podanie romiplostymu we wnioskowanym wskazaniu w ramach chemioterapii niestandardowej oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu.

1.1. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji

Świadczenie opieki zdrowotnej „Podanie romiplostymu w ramach chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: C91.1 (przewlekła białaczka limfoblastyczna)” nie było wcześniej przedmiotem oceny AOTM.

Wydane do tej pory stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa AOTM dotyczące ocenianej technologii zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące romiplostymu

Dokumenty nr i data wydania	Uchwała / Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja / Opinia Prezesa Agencji
W sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2012 z dnia 15 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 83/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 października 2012 r.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Stanowisko</u></p> <p>Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Nplate (romiplostym, EAN: 5909990767021) we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej z iniekcji podskórnej w ramach proponowanego programu lekowego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zdaniem Rady kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie. W szczególności program dopuszcza stosowanie romiplostymu u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) nie gwarantując włączenia do programu wykonaniem splenektomii. Zdaniem ekspertów u większości chorych z małopłytkowością immunologiczną możliwe jest bezpieczne wykonanie splenektomii np. na drodze laparoskopowej. Oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów. Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oparte są o badanie o bardzo niskiej liczebności i tym samym małej wiarygodności.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Rekomendacja</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 500 µg, 1 szt. kod EAN: 5909990767021 we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II).</p> <p style="text-align: center;"><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 500 µg, 1 szt. kod EAN: 5909990767021 we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02 BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II).</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do uzasadnienia Rady, iż kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie. Program dopuszcza stosowanie romiplostymu u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny), nie warunkując włączenia do programu wykonaniem splenektomii. Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oparte są o badanie o bardzo niskiej liczebności i tym samym małej wiarygodności. W pośredniej analizie porównawczej mającej charakter obserwacyjny, dokonano zestawienia wyników romiplostymu i eltrombopagu poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo. Odnalezione badania cechują się heterogenicznością pod względem populacji, interwencji, czasu trwania leczenia, definicji punktów końcowych oraz metodyki badań, co zwiększają niepewność ostatecznego wnioskowania. Prezes również przychylił się do stanowiska Rady, iż o szacowania efektywności</p>

Dokumenty nr i data wydania	Uchwała / Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja / Opinia Prezesa Agencji
W sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego		
		<p>kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji mechanizmów podziału ryzyka.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 19/06/2010 z dnia 15 marca 2010 r.</p> <p>Rekomendacja nr 13/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 marca 2010 r.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Stanowisko</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem jego stosowania jedynie u dorosłych pacjentów z przewlekłą samoistną (idiopatyczną) plamicą małopłytkową, u których wykonano zabieg splenektomii i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).</p> <p style="text-align: center;"><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Świadczenie stanowi jedyną opcję terapeutyczną w samoistnej plamicy małopłytkowej, a dla dużej grupy chorych z ITP z nawrotem choroby po splenektomii, która powinna być zasadniczą opcją terapeutyczną w przypadku oporności na leczenie immunosupresyjne, jego realizacja w ramach programu terapeutycznego NFZ zagwarantuje utrzymania właściwej praktyki klinicznej uwzględniającej wykonywanie splenektomii.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Rekomendacja</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. Prezes Agencji wskazuje warunek realizacji: świadczenie opieki zdrowotnej powinno być realizowane w grupie dorosłych pacjentów z przewlekłą samoistną (idiopatyczną) plamicą małopłytkową, u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami). Warunek ten jest zgodny z zaproponowanym przez członków Rady Konsultacyjnej.</p> <p style="text-align: center;"><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Choroby rzadkie, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za obszar priorytetowy działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Wzrasta przekonanie, że ocena ekonomiczna takich technologii medycznych powinna być tylko jednym z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględnić wybory i preferencje społeczeństwa. Decyzje refundacyjne</p>

Dokumenty nr i data wydania	Uchwała / Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja / Opinia Prezesa Agencji
W sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego		
		<p>w odniesieniu do leków sierocych podlegają ocenom ekonomicznym, jak również etycznym. Samoistna (idiopatyczna) plamica małopłytkowa jest chorobą rzadką, stanowiącą istotny problem kliniczny. Celem leczenia jest utrzymanie liczby płytek krwi na dostatecznie wysokim poziomie, zapobiegającym występowaniu klinicznie istotnych krwawień. Wprowadzenie romiplostymu do schematu leczenia samoistnej plamicy małopłytkowej wiąże się z większym kosztem terapii. W analizie kosztów użyteczności przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny wykazano jednakże, że daje lepszy efekt zdrowotny niż terapia standardowa. Efektywność kosztowa zwiększa się, gdy możliwe jest ograniczenie zastosowania terapii doraźnej. Przerwanie terapii romiplostymem prowadzi do nawrotu trombocytopenii. Pomimo ograniczonej liczby dowodów naukowych efektywność leku należy oceniać w kontekście bezpośredniego zagrożenia życia pacjentów oraz niewielkiej liczby dostępnych opcji terapeutycznych. Rzeczony świadczenie stanowi jedyną opcję terapeutyczną dla dużej grupy chorych z samoistną plamicą małopłytkową. Z drugiej strony pewne wątpliwości budzi stosowanie drogiej terapii o nieoszacowanym bezpieczeństwie dla dłuższego horyzontu czasowego.</p> <p>Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania romiplostymu obejmują ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych, ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego i wystąpienia nowotworu. Stąd wynika wskazana w rekomendacji konieczność zdefiniowania wąskiej docelowej populacji pacjentów wymagających terapii romiplostymem – pacjentów, dla których brak jest innych opcji terapeutycznych. Realizacja wnioskowanej terapii w ramach programu zdrowotnego zagwarantuje utrzymanie właściwej praktyki klinicznej uwzględniającej wykonywanie splenektomii i umożliwi skuteczniejsze monitorowanie bezpieczeństwa i efektywności leczenia.</p> <p>Wprowadzenie finansowania wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego, stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby zdrowotne grupy chorych, dla których nie ma obecnie dostępnej skutecznej metody leczenia w Polsce.</p>

1.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia CLL to postać białczkowa chłoniaka limfocytowego (SLL, ang. *small lymphocytic lymphoma*), a jedyną różnicę stanowi pierwotne zajęcie szpiku kostnego z obecnością krążących we krwi małych limfocytów.

Epidemiologia

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującą białaczką u ludzi dorosłych w Europie i Ameryce Północnej (25–30% białaczek; 2,5/100 000/rok). Średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi 65 lat, mężczyźni chorują dwukrotnie częściej (PUO 2011).

Wg Krajowego Rejestru Nowotworów¹ liczba zachorowań w 2011 roku na białaczki limfatyczne wśród mężczyzn wynosiła 925 przypadków, a wśród kobiet 630. Wartości te odpowiadają standaryzowanym współczynnikom zachorowalności na poziomie 4,0/100 tys. u mężczyzn oraz 2,2/100 tys. u kobiet. Najwięcej zachorowań w 2011 r. wśród mężczyzn odnotowano w przedziale wieku między 60 a 64 rokiem życia (112 przypadków) oraz pomiędzy 70 i 74 rokiem życia (110 przypadków). Najwięcej zachorowań wśród kobiet w 2011 r. odnotowano w przedziale wieku 75-79 lat (103 przypadki) i 70-74 lata (85 przypadków).

W 2011 roku liczba zgonów z powodu białaczek limfocytowych wynosiła 742 wśród mężczyzn i 559 wśród kobiet. Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczek limfatycznych w 2010 roku dla mężczyzn wynosił 2,6/100 tys., natomiast dla kobiet osiągnął 1,2/100 tys.

Z dostępnej literatury (D’Arena 2011) oraz opinii ekspertów wywnioskowano, że stosowanie romiplostymu w zakresie jego wskazań rejestracyjnych w przewlekłej białaczce limfocytowej dotyczy 2-5% przypadków pacjentów z CLL, kiedy w przebiegu CLL występuje samoistna trombocytopenia (ang. *immune thrombocytopenia*). Zdaniem Pani prof. S. Kyrzcz-Krzemień (KW w dziedzinie hematologii) „biorąc pod uwagę fakt, że zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosi w Polsce około 1300-1500 nowych przypadków rocznie, a wystąpienie małopłytkowości towarzyszącej tej białaczce na około 2%, **liczba chorych [...] wynosi około 30. Z tej jednak populacji, u większości udaje się uzyskać ustąpienie małopłytkowości po konwencjonalnym leczeniu. Czyli **faktycznie może to dotyczyć kilku osób rocznie**. Jest to szacunek własny.”**

Związane jest to ze złym rokowaniem.

¹ Rejestr Nowotworów: <http://85.128.14.124/krrn/>

Etiologia i patogeneza

CLL powstaje w wyniku skumulowania się nabytych (nie dziedzicznych) uszkodzeń DNA (w obrębie genów kodujących łańcuchy ciężkie immunoglobulin (IgHV) w komórkach macierzystych typu B w szpiku. Efektem tych mutacji jest zahamowanie apoptozy i niekontrolowany wzrost liczby limfocytów w szpiku, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu ich liczby we krwi oraz naciekania szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz innych narządów. Komórki białaczkowe gromadzące się w szpiku w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej nie upośledzają produkcji prawidłowych krwinek tak bardzo, jak w ostrej białaczce limfocytowej, dlatego przebieg CLL w jej początkowym stadium jest łagodniejszy (Pluta 2002).

Klasyfikacja

Najstarszymi i nadal bardzo przydatnymi systemami rokowniczymi są dwie klasyfikacje Rai i Bineta (opisane poniżej), uwzględniające parametry kliniczne (limfadenopatia i hepatosplenomegalia) oraz laboratoryjne (niedokrwistość i małopłytkowość).

Tabela 2. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej wg Rai

Okres	Objawy	Czas przeżycia
0	limfocytoza krwi obwodowej ($> 15\ 000/\text{mm}^3$) i szpiku (> 40 proc.)	> 120 miesięcy
I	limfocytoza jak w stadium 0 i powiększenie węzłów chłonnych	72–96 miesięcy
II	limfocytoza jak w stadium 0 i powiększenie wątroby i/lub śledziony i/lub powiększenie węzłów chłonnych	
III	limfocytoza jak w stadium 0 i niedokrwistość ($\text{Hb} < 11$ g/dl – 6,83 mmol/l)	17–19 miesięcy
IV	limfocytoza jak w stadium 0 i małopłytkowość ($\text{Pt} < 100\ 000/\text{mm}^3$)	

Tabela 3. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej wg Bineta

Okres	Objawy	Czas przeżycia
A	< 3 powiększone narządy dostępne w badaniu (węzły chłonne, wątroba, śledziona), bez niedokrwistości ($\text{Hb} \geq 10$ g/dl) i małopłytkowość	> 120 miesięcy
B	≥ 3 powiększone narządy dostępne w badaniu (węzły chłonne, wątroba, śledziona), bez niedokrwistości ($\text{Hb} \geq 10$ g/dl) i małopłytkowość	60 miesięcy

C	niedokrwistość (Hb < 10 g/dl) i/lub małopłytkowość (Pt < 100 tys./mm ³)	24 miesiące
---	--	-------------

Źródło: Lewandowski 2003

Obraz kliniczny

CLL w początkowym okresie przebiega bezobjawowo i często jest wykrywana przypadkowo, podczas rutynowej kontroli morfologii krwi. Pierwszym klinicznym symptomem choroby mogą być objawy ogólne (utrata masy ciała >10% w ciągu 6 miesięcy, podwyższona temperatura ciała bez cech infekcji utrzymująca się >2 tygodnie, poty, osłabienie). Podczas badania przedmiotowego u części chorych na CLL można stwierdzić różnego stopnia limfadenopatię obwodową, rzadziej powiększenie śledziony i/lub wątroby. Rzadko obserwuje się nacieki w skórze, tkance chłonnej, pierścienia Waldeyera. Mogą występować wtórne zaburzenia regulacji układu odpornościowego, objawiające się obecnością różnych procesów autoimmunizacyjnych oraz skłonnością do oportunistycznych infekcji. U chorych na CLL częściej występują infekcje wirusowe oraz bakteryjne skóry, płuc, nerek i innych narządów.

Źródło: Hellmann 2001

Diagnostyka

Rozpoznanie CLL opiera się na następujących kryteriach zaproponowanych przez *National Cancer Institute*:

- limfocytoza krwi obwodowej większa niż 5,0 G/l;
- limfocyty morfologicznie dojrzałe, odsetek prolimfocytów i komórek limfoplazmocytowych nie przekracza 5%;
- limfocyty w biopsji aspiracyjnej stanowią powyżej 30% komórek (komórkowość szpiku prawidłowa);
- monoklonalna ekspresja łańcuchów lekkich immunoglobulin na limfocytach CLL;
- ekspresja antygenów pan-B;
- ekspresja CD5 i CD23.

Diagnostyka obejmuje pełne i dokładne badanie internistyczne łącznie z zaleceniem biopsji aspiracyjną szpiku kostnego, morfologię krwi obwodowej.

Leczenie i cele leczenia

Decyzja o leczeniu stanowi wypadkową stopnia zaawansowania CLL, obecności objawów choroby utrudniających funkcjonowanie chorego oraz jej aktywności, ocenianej w pewnym okresie, minimum 2 miesięcy. Ocenia się, że około 1/3 chorych na CLL wymaga leczenia w chwili rozpoznania, 1/3 po

dłuższym okresie obserwacji, natomiast pozostali pacjenci w okresie Rai 0-II lub Bineta A lub B nie wymagają terapii.

Do niedawna zasadniczym celem leczenia CLL było utrzymywanie pod kontrolą limfocytozy oraz eliminowanie objawów ogólnych. Obecnie, wraz z wprowadzeniem nowych metod terapii, celem stało się, szczególnie u osób młodszych, uzyskanie całkowitej remisji (a nawet eradykacji choroby resztkowej), co istotnie wydłuża czas wolny od choroby oraz czas całkowitego przeżycia, a także poprawia jakość życia z utrzymaniem aktywności zawodowej.

Wskazaniami do rozpoczęcia leczenia CLL są:

- objawy ogólne;
- naciekanie szpiku kostnego (postępująca niedokrwistość i/lub małopłytkowość);
- masywna splenomegalia (>6 cm);
- masywna limfadenopatia (>10 cm w największym wymiarze);
- ponad 50% wzrost limfocytozy w okresie krótszym niż 2 miesiące (lub czas podwojenia limfocytozy < 6 miesięcy);
- powikłania autoimmunizacyjne: niedokrwistość hemolityczna i/lub małopłytkowość immunizacyjna (PUO 2011).

Według wytycznych ESMO 2011 strategia leczenia CLL powinna być opracowywana przy rozpoznaniu choroby indywidualnie dla każdego chorego. W doborze schematu leczenia uwzględnia się: wiek i stan ogólny pacjenta, stopień zaawansowania klinicznego choroby (na podstawie klasyfikacji Rai lub Binet) oraz obecność czynników rokowniczych.

U pacjentów w dobrym stanie fizycznym, bez większych problemów zdrowotnych, z zachowaną funkcją nerek zaleca się stosowanie schematu **FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab)**. Natomiast u chorych z istotnymi schorzeniami towarzyszącymi wytyczne ESMO zalecają stosowanie chlorambucylu w I linii leczenia (poziom II B), przy czym wskazują również na możliwość wykorzystania następujących terapii alternatywnych.

Z dostępnej literatury (D'Arena 2011) wywnioskowano, że nie opracowano żadnych standardów dotyczących postępowania w przypadku CLL związanej z samoistną trombocytopenią. Zdaniem ekspertów:

- „w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej aktualnie w Polsce wskazane są **schematy chemioimmunoterapii oparte o zastosowanie przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 – rytuksymabu oraz fludarabiny i cyklofosfamidu**. U niektórych pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do podania fludarabiny, obecnie zastosowanie znajduje **bandamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem**” (prof. S. Kyrz-Krzemień);
- „Podstawowe znaczenie ma **zastosowanie sterydów** oraz leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej np. **schematami FCR [...], RCD (rytuksymab + cyklofosfamid + deksametazon), a także splenektomia**” (prof. M. Komarnicki).

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg naturalny CLL charakteryzuje się dużą heterogennością. Pomimo że jest to choroba łagodna, to jednak tylko u około 30% chorych obserwuje się długie, nawet 10–20-letnie przeżycie, zwykle bez leczenia. U pozostałych chorych białaczka wykazuje od początku agresywny przebieg lub wczesną progresję po zastosowanej terapii. Dlatego bardzo istotne dla precyzyjnej oceny rokowania i wyboru optymalnego leczenia jest określenie czynników prognostycznych (PUO 2011).

Rokowanie pogarsza się w przypadku wystąpienia zespołu Richtera (ok. 10% chorych) - transformacji CLL do rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*). Jest to postać chłoniaka o dużym stopniu złośliwości, pierwotnie opornego na leczenie.

Rzadko transformacja przyjmuje obraz chłoniaka z komórek płaszczka lub chłoniaka Hodgkina (PUO 2011).

W przebiegu CLL stosunkowo często dochodzi do rozwoju powikłań autoimmunizacyjnych, takich jak niedokrwistość autoimmunohemolityczna (ok. 10–20% chorych), aplazja czysto czerwonokrwinkowa, **małopłytkowość autoimmunizacyjna** i granulocytopenia autoimmunizacyjna.

Odrębnym problemem zaburzeń odpornościowych w CLL stanowi obniżenie odporności, powodujące u niektórych chorych znaczącą podatność na infekcje (zarówno wirusowe, jak i bakteryjne), które są u nich częstą przyczyną zgonów (PUO 2011).

1.3. Oceniana technologia medyczna

4.1.1. Charakterystyka

Tabela 4. Opis ocenianej technologii medycznej – romiplostym (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Nplate)

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, moc, rodzaj i wielkość opakowania	Nplate 50 mikrogramów proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Substancja czynna	romiplostym
Kod ATC	B02BX04 – leki przeciwkrwotoczne
Mechanizm działania Farmakokinetyka Farmakodynamika	Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny (znanego również jako cMpl) wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Częsteczką przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której jednołańcuchowe podjednostki przyłączone są za pomocą wiązania kowalencyjnego do końca C łańcucha peptydowego, zawierającego 2 domeny wiążące receptory trombopoetyny. Sekwencja aminokwasowa romiplostymu nie jest homologiczna z sekwencją endogennej trombopoetyny. W badaniach przedklinicznych i klinicznych przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi nie reagowały krzyżowo

	z endogenną trombopoetyną.
Data i miejsce wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	4 lutego 2009
Wszystkie zarejestrowane wskazania	Nplate wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Nplate można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Nplate powinien być podawany raz w tygodniu jako wstrzyknięcie podskórne. <i>Dawka początkowa</i> Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 µg/kg mc., z uwzględnieniem masy ciała pacjenta na początku leczenia.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na białka pochodzące z <i>E. coli</i> .
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK

Źródło: ChPL Nplate

4.1.2. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych zostało przeprowadzone:

- w bazach bibliograficznych:
 - Medline (przez PubMed);
 - Embase (przez platformę Ovid);
- na stronach baz wytycznych: TRIP Database (www.tripdatabase.com), National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov) oraz Guidelines International Network (www.g-i-n.net);
- zasobach internetowych towarzystw medycznych.

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji oraz towarzystw naukowych, dotyczących zastosowania romiplostymu. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w języku polskim i angielskim.

W wyniku powyższego wyszukiwania odnaleziono 9 wytycznych zagranicznych i polskich organizacji, w tym wytyczne Polskiej Unii Onkologii dotyczące leczenia CLL.

W dniu 17.12.2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie rejestrów badań klinicznych <http://www.clinicaltrials.gov> w kierunku odnalezienia badań nad romiplostymem w CLL. Odnaleziono 36 wyników dot. trombocytopenii, zespołów mielodysplastycznych i chłoniaków (w tym innych niż chłoniak Hodgkina).

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, I linia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w stadium B lub C wg klasyfikacji Bineta uzależniona jest od ogólnej kondycji pacjenta i obecności chorób towarzyszących. U pacjentów młodych, w dobrym stanie ogólnym i bez chorób

towarzyszących stosuje się schemat oparty na fludarabinie lub innym analogu puryn. Najczęściej jest to schemat fludarabina – cyklofosfamid – rytuksymab. Pacjenci starsi, z chorobami towarzyszącymi, nietolerujący puryn otrzymują najczęściej chlorambucyl w monoterapii lub np. w połączeniu z rytuksymabem. Stosowanie bendamustyny, często razem z rytuksymabem, zalecane jest jako alternatywa dla chlorambucylu.

II linia leczenia zależy od czasu odpowiedzi na leczenie po I linii terapii. Jeżeli nawrót choroby następuje później niż w ciągu pierwszych 12-24 miesięcy najczęściej powtarza się terapię I linii. W przypadku wcześniejszego nawrotu choroby uznaje się, że choroba jest oporna na zastosowane leczenie i należy je zmienić.

Wymienione schematy leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej są najczęściej stosowane. W leczeniu CLL stosuje się także: kladrybinę, pentostatynę, kortykosteroidy, alemtuzumab, ofatumumab, etopozyd, cytarabinę, doksorubicynę, winblastynę, winkrystynę i związki platyny.

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	NCCN 2012	<p>CLL bez delecji 11q lub 17p:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci w złym stanie ogólnym z chorobami towarzyszącymi (nietolerujący analogów puryn) <ul style="list-style-type: none"> – Chlorambucyl +/- rytuksymab – Rytuksymab – Pulsacyjne podawanie kortykosteroidów 2. I linia terapii - pacjenci > 70 r.ż lub pacjenci młodzi z chorobami towarzyszącymi <ul style="list-style-type: none"> – Chlorambucyl +/- rytuksymab – BR (bendamustyna + rytuksymab) – Cyklofosfamid, prednizon +/- rytuksymab – Alemtuzumab – Rytuksymab – Fludarabina +/- rytuksymab – Kladrybina 3. I linia terapii – pacjenci < 70 r.ż. lub pacjenci starsi bez poważnych chorób towarzyszących. <ul style="list-style-type: none"> – FCR – FR – PCR – BR 4. Nawrót/choroba oporna na leczenia Długa odpowiedź na leczenie: powtórzyć I linię terapii Krótka odpowiedź, wiek > 70 r.ż. <ul style="list-style-type: none"> – FCR w zredukowanej dawce – PCR w zredukowanej dawce – Bendamustyna +/- rytuksymab – HDMP (high-dose methylprednisone) + rytuksymab – Chlorambucyl +/- rytuksymab (jeżeli był stosowany w I linii) – Ofatumumab – Alemtuzumab +/- rytuksymab – rytuksymab w gęstej dawce Krótka odpowiedź, wiek < 70 r.ż. lub starsi pacjenci bez poważnych chorób towarzyszących <ul style="list-style-type: none"> – FCR – PCR – BR – Fludarabina + alemtuzumab – CHOP (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon na zmianę z metotreksatem w wysokiej dawce i cytarabiną) + rytuksymab – EPOCH w odpowiednio dostosowanej dawce (etopozyd, prednison, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) + rytuksymab – HyperCVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon na zmianę z metotreksatem w wysokiej dawce i cytarabiną) – OFAR (oksalipatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab) – Ofatumumab

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> – Alemtuzumab+/- rytuksymab – HDMP + rytuksymab <p>CLL z delecją 17p:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. I linia terapii <ul style="list-style-type: none"> – FCR – FR – HDMP + rytuksymab – Alemruzumab +/- rytuksymab 2. Nawrót/choroba oporna na leczenie <ul style="list-style-type: none"> – Alemtuzumab +/- rytuksymab – CHOP – CFAR (cyklofosfamid, fludarabina, alemtuzumab, rytuksymab) – HDMP +/- rytuksymab – HyperCVAD + rytuksymab – Ofatumumab – OFAR <p>CLL z delecją 11q:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. I linia terapii - pacjenci > 70 r.ż lub pacjenci młodzi z chorobami towarzyszącymi <ul style="list-style-type: none"> – Chlorambucyl +/- rytuksymab – BR – Cyklofosfamid, prednison +/- rytuksymab – FCR w zredukowanej dawce – Alemtuzumab 2. rytuksymab I linia terapii – pacjenci < 70 r.ż. lub pacjenci starsi bez poważnych chorób towarzyszących <ul style="list-style-type: none"> – FCR – BR – PCR 3. Nawrót/choroba oporna na leczenia <ul style="list-style-type: none"> Długa odpowiedź na leczenie <ul style="list-style-type: none"> – Powtórzyć I linię terapii Krótką odpowiedź, wiek > 70 r.ż. <ul style="list-style-type: none"> – FCR w zredukowanej dawce – PCR w zredukowanej dawce – Bendamustyna +/- rytuksymab – HDMP (high-dose methylprednisone) + rytuksymab – Chlorambucyl+/- rytuksymab (jeżeli był stosowany w I linii) – Ofatumumab – Alemtuzumab+/- rytuksymab – rytuksymab w gęstej dawce Krótką odpowiedź, wiek <70 r.ż. lub starsi pacjenci bez poważnych chorób towarzyszących

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> - FCR - PCR - BR - Fludarabina + alemtuzumab - CHOP (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon na zmianę z metotreksatem w wysokiej dawce i cytarabina) + rytuksymab - EPOCH w odpowiednio dostosowanej dawce (etopozyd, prednison, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) + rytuksymab - HyperCVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon na zmianę z metotreksatem w wysokiej dawce i cytarabina) - OFAR (oksalipatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab) - Ofatumumab - Alemtuzumab+/- rytuksymab - HDMP + rytuksymab
Wielka Brytania	BCSH 2012	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci fizycznie sprawni bez defektu TP53 <ul style="list-style-type: none"> - FCR jest terapią I linii 2. Pacjenci fizycznie nie sprawni bez defektu TP53 <ul style="list-style-type: none"> - Chlorambucyl (10 mg/m² przez 7 dni co 4 tygodnie przez 6-12 miesięcy) - Fludarabina - Skuteczność FC w zredukowanej dawce i FCR wymaga dalszych badań 3. Pacjenci z nawrotem CLL bez defektu TP53: <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci leczeni co najmniej 2 wcześniej FC, FCR lub podobnym schematem, w wystarczająco dobrej kondycji do stosowania leczenia opartego na fludarabinie, powinni otrzymać FCR - Skuteczność bendamustyny podawanej z przeciwciałem anti-CD20 u pacjentów w dobrej kondycji wymaga dalszych badań. 4. Nawrót lub brak odpowiedzi na chlorambucyl: <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci mogą być ponownie leczeni chlorambucylem - Rekomendowane jest podawanie bendamustyny lub chlorambucylu z przeciwciałem anti-CD20 w ramach badań klinicznych - Pacjenci w dobrej kondycji fizycznej mogą być leczeni FCR - Inne opcje terapeutyczne dla pacjentów, którzy nie odpowiadają na chlorambucyl i nie tolerują terapii mielosupresyjnej to steroidy podawane w dużych dawkach, w monoterapii lub skojarzone z rytuksymabem oraz alemtuzumab 5. CLL wysokiego ryzyka <ul style="list-style-type: none"> - Rekomendowane jest leczenie w ramach badania klinicznego - Poza badaniami klinicznymi leczeniem z wyboru jest alemtuzumab skojarzony z pulsacyjną terapią wysokimi dawkami glukokortykosteroidami - Stosowanie alemtuzumabu podawanego z innymi lekami niż steroidy powinno być prowadzone w ramach badania klinicznego - Podskórne podawanie alemtuzumabu jest preferowane, z uwagi na podobną skuteczność i mniejsze działania niepożądane - Ofatumumab jest leczeniem z wyboru u pacjentów, u których alemtuzumab jest nieskuteczny - Inne opcje to glukokortykosteroidy w standardowych lub wysokich dawkach, lenalidomid lub radioterapia 6. Terapia podtrzymująca przeciwciałami monoklonalnymi powinna być oferowana jedynie w ramach badań klinicznych, ponieważ stosunek korzyści i ryzyka działań niepożądanych jest wciąż niezny
Europa	ESMO 2011	<p>Stadium wg Binet A i B z aktywną chorobą; Binet C; Rai 0–II z objawami choroby, Rai III–IV:</p> <p>I linia leczenia :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci fizycznie sprawni, bez większych problemów zdrowotnych, z normalną funkcją nerek – w I linii terapii standardem jest FCR. Schematy oparte na kladrybinie lub pentostatynie wykazują podobną aktywność, ale nie określono czy mogą zastąpić fludarabinę w FCR [II wg Binet , B wg Rai] 2. U pacjentów z chorobami towarzyszącymi standardową terapią jest chlorambucyl [II,B]. Alternatywne leczenie to podawanie analogów puryn w zredukowanych dawkach (FCR, PCR) [III,B] lub bendamustyny [II,B]

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>3. U pacjentów z defektem chromosomu 17 lub mutacją p53, młodych i fizycznie sprawnych zalecany jest alemtuzumab i allogeniczny przeszczep szpiku</p> <p>II linia leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> I linia leczenia może być powtórzona jeżeli nawrót lub progresja choroby występuje przynajmniej 12-24 miesiące po monoterapii lub 24-36 miesięcy po chemioimmunoterapii. [III,B] Jeżeli nawrót wystąpi wcześniej lub nie pojawia się odpowiedź na I linię leczenia należy zmienić schemat terapii na jeden z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> – Alemtuzumab i allogeniczny przeszczep szpiku – FCR u pacjentów leczonych w I linii lekami alkilującymi – Schemat zawierający bendamustynę lub alemtuzumab u pacjentów ze złą ogólną sprawnością bez defektu genu 17. W kolejnych nawrotach zalecany jest ofatumumab w dużych dawkach lub rytuksymab z dużą dawką steroidów – Alemtuzumab u pacjentów z defektem chromosomu 17.
Polska	PUO 2011	<p>Aktualnie dostępne metody leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową:</p> <ol style="list-style-type: none"> Leki alkilujące ± prednizon (chlorambucyl, cyklofosfamid) Złożona chemioterapia zawierająca leki alkilujące ± antracykliny (COP, CHOP) Analogi puryn (kladrybina, fludarabina, pentostatyna) Leczenie skojarzone z uwzględnieniem analogów puryn (FC, CC, FCM, CMC) Przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, rytuksymab) Chemioimmunoterapia (FCR, RCC, FluCam) Procedury przeszczepowe (auto, allo, RIC) <p>Spośród leków alkilujących najczęściej stosuje się chlorambucyl, szczególnie u osób starszych. W przypadku nietolerancji chlorambucylu stosuje się cyklofosfamid. Spośród analogów nukleozydów purynowych najczęściej stosowane są kladrybina, fludarabina i pentostatyna. Fludarabina i kladrybina wykazują większą skuteczność w skojarzeniu z innymi lekami niż w monoterapii. Standardem jest skojarzenie tych leków z cyklofosfamidem, zwłaszcza u młodych osób. Alemtuzumab jest lekiem z wyboru u chorych pierwotnie opornych na chemioterapię z mutacją p53. Skuteczność rytuksymabu w monoterapii jest niezadowalająca, stąd stosuje się go w połączeniu z fludarabiną lub kladrybiną i cyklofosfamidem.</p>
Kanada	ASH 2009	<p>I linia terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w dobrej kondycji powinni otrzymać FCR. • Pacjenci z chorobami towarzyszącymi powinni otrzymać chlorambucyl lub schemat z fludarabiną w zredukowanej dawce. • Pacjenci z delecją 17p lub defektem p53 nie uzyskują zadowalającej odpowiedzi na fludarabinę lub FC. 50% pacjentów uzyskuje odpowiedź na alemtuzumab w monoterapii lub terapii skojarzonej lub na FCR. <p>II linia terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia terapii może być powtórzona jeżeli nawrót wystąpił później niż w ciągu 12 miesięcy po leczeniu chemioterapią i 24 miesięcy po leczeniu chemioimmunoterapią. • W innych przypadkach schemat leczenia należy zmienić. Możliwości: <ul style="list-style-type: none"> - Alemtuzumab (monoterapia lub terapia skojarzona) - Flavopiridol - Lanalidomid - Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych • Pacjenci oporni na leczenie powinni być włączani do badań klinicznych jeśli jest to możliwe.
Włochy	SIES, GITMO 2006	<p>I linia terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - U pacjentów w dobrej kondycji i bez chorób towarzyszących zalecana jest terapia FC (fludarabina + cyklofosfamid). Dawki fludarabiny powinny być dobrane w zależności od funkcji nerek. - Podawanie kortykosteroidów z fludarabiną powinno być ograniczone do nielicznych przypadków, m.in. pacjentów z autoimmunologiczną cytopenią.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> - Młodszy pacjenci z niekorzystnymi prognozami powinni być leczeni chemioterapią w wysokich dawkach i autologicznym/allogenicznym przeszczepem szpiku. - Pacjenci, u których terapia fludarabiną jest niewskazana powinni otrzymać chlorambucyl. Dodatkowe stosowanie sterydów rekomendowane jest tylko w przypadku komplikacji autoimmunologicznych lub wystąpienia objawów systemowych. - Terapie skojarzone nie zawierające analogów puryn nie są rekomendowane w I linii leczenia (CHOP, COP, CAP). - Alemtuzumab nie jest rekomendowany w I linii terapii. <p>Terapia podtrzymująca:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Terapia interferonem α nie jest rekomendowana u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na chemioterapię. - Na podstawie aktualnych badań alemtuzumab lub rytuksymab nie jest rekomendowany jako terapia podtrzymująca <p>II linia terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci z nawrotem choroby występującym w ciągu 6 miesięcy powinni być leczeni jak w przypadku oporności na leczenie. - Pacjenci z nawrotem później niż po 6 miesiącach mogą być leczeni zgodnie z zaleceniami dla I linii terapii. - U młodych pacjentów opornych na leczenie FC należy rozważyć przeszczep komórek macierzystych. - Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi w I linii terapii powinni otrzymać leczenie schematem opartym na fludarabinie.
Kanada	CCO 2006	Terapia alemtuzumabem jest rozsądną możliwością dla pacjentów z progresją choroby, która jest oporna na leczenie środkami alkilującymi i schematami opartymi na fludarabinie.
Kanada	CCO 2005	Obecne dane są niewystarczające aby ocenić skuteczność rytuksymabu w monoterapii lub terapii skojarzonej.
Wielka Brytania	BJH 2004	<p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci nie kwalifikujący się do przeszczepu szpiku i nie mający przeciwwskazań do stosowania fludarabiny mogą wziąć udział w badaniu MRC CLL4 (pacjenci randomizowani do 3 grup: fludarabina, chlorambucyl, fludarabina i cyklofosfamid) - Poza badaniami stosowany jest chlorambucyl lub fludarabina - Nie ma korzyści ze stosowania antracyklin z chlorambucylem - Stosowanie chlorambucylu w wysokich dawkach wymaga dalszych badań - Alemtuzumab nie jest rekomendowany w I linii leczenia - Monoterapia rytuksymabem nie jest rekomendowana w I linii leczenia - Rytuksymab skojarzony z fludarabiną (z lub bez cyklofosfamid) wymaga dalszych badań <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci, którzy uzyskali dobrą odpowiedź na leczenie chlorambucylem mogą być nim ponownie leczeni - Pacjenci z CLL oporną na leczenie chlorambucylem powinni być leczeni fludarabiną. CHOP jest leczeniem z wyboru pacjentów, u których fludarabina jest niewskazana - Pacjenci, u których progresja choroby wystąpiła później niż rok po leczeniu fludarabiną i u których wystąpiła odpowiedź na leczenie mogą być ponownie leczeni fludarabiną - Pacjenci z CLL oporną na fludarabinę mogą być leczeni: HDMP, alemtuzumabem, rytuksymab+fludarabina - Przeszczep autogeniczny powinien być rozważony u pacjentów z przynajmniej częściową remisją mogących tolerować wysokie dawki chemioterapii. - Przeszczep allogeniczny powinien być rozważony u pacjentów młodych, w dobrej kondycji, po I linii leczenia

4.1.3. Rekomendacje finansowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

odnaleziono 4 rekomendacje finansowe: 3 pozytywne i 1 negatywną:

- rekomendacja HAS z 2009 r. opowiadająca się za refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym) ze stopą odpłatności 65% we wskazaniu zgodnym z ChPL tj. u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami) oraz jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana;
- rekomendacja SMC z 2009 r. opowiadająca się za refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym) we wskazaniach zgodnych z ChPL (nie podano poziomu odpłatności);
- rekomendacja PBAC z 2010 r. opowiadająca się za refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym) we wskazaniach zgodnych z ChPL (nie podano poziomu odpłatności);
- rekomendacja CADTH z 2010 r. opowiadająca się przeciwko refundacji produktu leczniczego Nplate (romiplostym) we wskazaniach zgodnych z ChPL ze względu na brak efektywności kosztowej i niejasne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku.

4.1.4. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania rekomendacji klinicznych dotyczących interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa do niniejszego przeglądu włączono 9 doniesień: NCCN 2012 (USA), BCSH 2012 (Wielka Brytania), ESMO 2011 (Europa), PUO 2011 (Polska), ASH 2009 (Kanada), SIES, GITMO 2006 (Włochy), CCO 2006 (Kanada), CCO 2005 (Kanada), BJH 2004 (Wielka Brytania). W żadnej z włączonych do przeglądu rekomendacji klinicznej nie rekomenduje się stosowania romiplostymu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

Podsumowanie rekomendacji finansowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania rekomendacji finansowych dotyczących finansowania romiplostymu do niniejszego przeglądu włączono 4 doniesienia: HAS 2009 (Francja), SMC 2009 (Szkocja), PBAC 2010 (Australia), CADTH 2010 (Kanada). Wszystkie włączone do przeglądu rekomendacje dotyczą jedynie wskazań zgodnych z ChPL i tym samym nie obejmują przewlekłej białaczki limfocytowej.

Tabela 6. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych dot. leczenia romiplostymem w CLL

Podsumowanie rekomendacji klinicznych				
Organizacja	Rok	Kraj/region	Wskazanie	Pozytywna (+) /negatywna (-)
NCCN	2012	USA	przewlekła białaczka limfocytowa	nie wymieniono romiplostymu
BCSH	2012	Wielka Brytania		
ESMO	2011	Europa		
PUO	2011	Polska		
ASH	2009	Kanada		
SIES, GITMO	2006	Włochy		
CCO	2006	Kanada		
CCO	2005	Kanada		
BJH	2004	Wielka Brytania		
Podsumowanie rekomendacji finansowych				
Organizacja	Rok	Kraj/region	Wskazanie	Pozytywna (+) /negatywna (-)
HAS	2009	Francja	zgodne z ChPL (nie dotyczy przewlekłej białaczki limfocytowej)	dotyczy innych wskazań
SMC	2009	Szkocja		
PBAC	2010	Australia		
CADTH	2010	Kanada		

1.3.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce

Romiplostym nie znajduje się na wykazie stanowiącym załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 roku dotyczącego wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 roku, natomiast jest finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej. W tabeli poniżej przedstawiono stan finansowania romiplostymu w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 (dane NFZ).

Tabela 7. Dane dotyczące stanu finansowania romiplostymu w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 w rozpoznaniu: przewlekła białaczka limfocytowej

Rok	Nazwa substancji czynnej / dawka	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość wydanych zgód dla cyklu [PLN]
2012	romiplostym - mg	2	1	1 165 941
2013	romiplostym - mg	1	1	604 462

Źródło: Korespondencja NFZ

4.1.5. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu

W poniższej tabeli przedstawiono opinie ekspertów dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce wg wytycznych PUO z 2011 r. została przedstawiona w podrozdziale 4.1.6.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu przewlekła białaczka limfoblastyczna

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce	
	stosowane obecnie w praktyce klinicznej (%)	mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię
Prof. dr hab. n . med. Mieczysław Komarnicki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii (woj. wielkopolskie)	<p>„Podstawowe znaczenie ma zastosowanie sterydów oraz leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej np. schematami FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) oraz RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon), a także splenektomia.”</p>	-
Prof. dr hab. n . med. Sławomira Kyrz-Krzemień Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii (woj. śląskie)	<p>“W leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej aktualnie w Polsce wskazane są schematy chemioimmunoterapii oparte o zastosowanie przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 – rytuksymabu oraz fludarabiny i cyklofosfamidu. U niektórych pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do podania fludarabiny, obecnie zastosowanie znajduje bandamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem”.</p>	<p>„Terapia romiplostymem w podanym wskazaniu dotyczyłaby niewielkiej grupy chorych, u których wyczerpano inne opcje terapeutyczne, czyli w praktyce klinicznej najprawdopodobniej pozostawaliby oni bez aktywnego leczenia lub otrzymywaliby przewlekle kortykosteroidy.”</p>

4.1.6. Wybór komparatora

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o polskie oraz zagraniczne rekomendacje kliniczne, jak również na podstawie opinii ekspertów klinicznych, do których z prośbą o opinię zwróciła się Agencja.

Można stwierdzić, że dla romiplostymu nie istnieje technologia alternatywna, gdyż jest on opcją leczenia dla niewielkiej grupy osób, u których wyczerpano inne opcje terapeutyczne, zatem w praktyce klinicznej brak leczenia romiplostymem oznaczałby brak aktywnego leczenia lub przewlekłą terapię kortykosteroidami.

5. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej

5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu odnalezienia badań dotyczących stosowanie leku romiplostym w leczeniu przewlekłej białaczki limfoblastycznej, w dniu 16.12.2013 r. wykonano wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed);
- Embase (poprzez platformę Ovid);
- The Cochrane Library.

Strategie wyszukiwania zamieszczono w Załączniku 9.5, natomiast przebieg przeprowadzonej selekcji badań przedstawiono na schemacie PRISMA (Załącznik 9.6.).

Do analizy klinicznej włączano badania o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności: w pierwszej kolejności metaanalizy oraz przeglądy systematyczne, a w przypadku ich braku - badania pierwotne.

Tabela 9. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu systematycznego (opracowanie własne)

PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	Chorzy na przewlekłą białaczkę limfoblastyczną (niezależnie od wieku chorych)	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Romiplostym	Inna niż romiplostym
Komparator	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> • metaanalizy, przeglądy systematyczne, przeglądy niesystematyczne, • w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych, badania eksperymentalne (RTC), opisy przypadków 	<ul style="list-style-type: none"> • artykuły poglądowe, opinie, • badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii; • badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach: angielskim, polskim, • badania publikowane w formie abstraktu lub posteru, • badania na ludziach 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w innych językach niż te podane w kryteriach włączenia; • badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i>, bądź liniach komórkowych

5.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku niezależnie przeprowadzonego wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library (patrz strategie wyszukiwania - załącznik 9.5.) nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego dla przedmiotowego wskazania. Odnaleziono 8 publikacji, 3 z nich postanowiono wykluczyć z powodu niewłaściwej metodyki (*Tadmor* 2011, *Koller* 2006 i *Molica* 2008),

a jedną (*Gudbrandsdottir* 2012) z powodu braku wyszczególnienia wyników dla pacjentów z CLL i ITP stosujących romiplostym (podano wyniki łącznie dla romiplostymu i eltrombopagu).

Ostatecznie włączono 4 publikacje: *DeRemer* 2013, *Sinisalo* 2011, *D'Arena*2011 i *Pascual* 2010.

Charakterystykę i wyniki w.w. badań przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 10 Charakterystyka i wyniki badań pierwotnych włączonych do analizy efektywności klinicznej substancji czynnej romiplostym w leczeniu przewlekłej białaczki limfoblastycznej (ICD-10: C91.1)

Badanie	Pascual 2010	
Metodyka	Opis przypadku	
Interwencje	Romiplostym w początkowej dawce 3 µg/kg m.c./tydzień podskórnie	
Punkty końcowe	b.d.	
Populacja	73-letni mężczyzna z CLL i samoistną trombocytopenią. Prezentował objawy krwotoczne o średnim nasileniu, wymagające leczenia immunoglobulinami i steroidami (z częściową odpowiedzią na leczenie) oraz rytuksymabem dla utrzymania odpowiedzi ze strony płytek krwi. Przyjęty do szpitala z powodu ostrej trombocytopenii ($3 \times 10^9/l$) i krwawienia z błon śluzowych. Włączono leczenie kortykosteroidami, dożylnymi immunoglobulinami, rytuksymabem i winkrystyną, ale z niepowodzeniem (nawrót trombocytopenii). Pacjent prezentował objawy obustronnego zapalenia płuc i zagrażającego życiu krwotoku z przewodu pokarmowego. Miano płytek krwi wyniosło $5 \times 10^9/l$. Zdecydowano o włączeniu leczenia romiplostymem.	
Wyniki	Po 7 dniach zanotowano poprawę w zakresie miana płytek krwi (wzrosło z $5 \times 10^9/l$ do $58 \times 10^9/l$), krwawienie z przewodu pokarmowego ustało. Miano płytek krwi wzrosło po jednej tygodniowej dawce. Pacjent mógł przerwać leczenie innymi lekami. Zanotowano utrzymanie trwałej odpowiedzi terapeutycznej w zakresie miana płytek krwi ($\geq 50 \times 10^9/l$) podczas 6 i więcej z 8 ostatnich tygodni terapii, podczas których podawano romiplostym 2x/tydz. 31 tygodni po rozpoczęciu leczenia miano płytek krwi wyniosło $139 \times 10^9/l$ (romiplostym 2xdziennie) bez zmian w morfologii w krwi obwodowej. Pacjentowi zaproponowano wykonanie splenektomii.	
Bezpieczeństwo	Romiplostym był dobrze tolerowany. Wśród działań niepożądanych zanotowano trombocytozę $>400 \times 10^9/l$ i pogarszająca się trombocytopenię gdy przerwano leczenie romiplostymem (poprawa po powrocie do leczenia).	
Wnioski autorów badania	Romiplostym zwiększał i poprawiał przez długi czas miano płytek krwi u opisanego pacjenta. Wykazał dobry profil bezpieczeństwa. Romiplostym może być opcją terapeutyczną w leczeniu samoistnej trombocytopenii z CLL. Rekomenduje się przeprowadzenie dalszych badań dla potwierdzenia skuteczności w tym wskazaniu.	
Badanie	Sinisalo 2011	
Metodyka	Opis 2 przypadków	
Interwencje	Romiplostym w dawce: w 1 przypadku: 8 iniekcji/tydzień; w 2 przypadku: 6 iniekcji/tydzień	
Populacja	64-letni mężczyzna z CLL w stopniu A wg klasyfikacji Bineta. Badanie szpiku kostnego ujawniło 50% infiltrację limfocytów bez zmian o wysokim ryzyku we fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> - badanie FISH. Pacjent bez cech splenomegalii i limfadenopatii. Od momentu diagnozy jedynym objawem stanowiącym wskazanie do leczenia była trombocytopenia. Pacjent miał wybroczyny i okresowe krwawienia z nosa, z mianem płytek krwi poniżej $206 \times 10^9/l$, ale bez dużych krwotoków. Przez lata przyjmował prednizolon, chlorambucyl, kilka dożylnych infuzji immunoglobulin i tygodniową standardową dawkę rytuksymabu przez 4 tygodnie. Żadna z w.w. terapii nie przyniosła odpowiedzi na leczenie. Planowano splenektomię i zwiększenia miana płytek krwi przed zabiegiem, dlatego podano romiplostym w dawce cotygodniowej.	62-letni mężczyzna z 3-letnią historią CLL. W momencie diagnozy miał krwimocz, lekką splenomegalię i limfadenopatię. Miał znaczącą trombocytopenię i miano płytek krwi $8 \times 10^9/l$, ale bez innych wskazań do leczenia CLL. Choroba była w stopniu A wg klasyfikacji Bineta z trombocytopenią i 60% infiltracją limfocytów w szpiku kostnym. Badanie FISH nie zostało przeprowadzone. Pacjent słabo odpowiedział na terapię prednizolonem, a odpowiedź na immunoglobuliny podane dożylnie i standardowe dawki rytuksymabu nie utrzymywała się długo. Nie przeprowadzono splenektomii. Ze względu na znaczące ubytki w zębach, aby usunąć potencjalne źródła infekcji odpowiedzialne za trombocytopenię, planowano usunięcie wszystkich zębów. Celem zwiększenia miana płytek do bezpiecznego poziomu rozpoczęto terapię romiplostymem.
Wyniki	Podawanie romiplostymu rozpoczęto kiedy miano płytek krwi wyniosło $11 \times 10^9/l$ i w czasie 3 tygodni wzrosło do $103 \times 10^9/l$. Przed planowaną splenektomią miano płytek krwi wyniosło $238 \times 10^9/l$ – wtedy przestano podawać romiplostym i przeprowadzono zabieg. Zredukowano dawkę prednizolonu z 40 do 11 mg. 4 tygodnie po wycięciu śledziona miano płytek krwi spadło do $5 \times 10^9/l$, pacjent krwawił i wznowiono podawanie romiplostymu. Podawanie romiplostymu zostało przerwane po osiągnięciu bezpiecznego poziomu płytek krwi. Pacjent wciąż otrzymuje romiplostym.	Tydzień po pierwszym podaniu miano płytek wzrosło z wartości $8 \times 10^9/l$ do $110 \times 10^9/l$. Usunięto wszystkie zęby i pacjent nie otrzymywał dłużej romiplostymu. Podejrzewano, że to ubytki w zębach były przyczyną trombocytopenii.

	<p style="text-align: center;">Ryc.1: Miano płytek u pacjenta 1 i 2 podczas zabiegów chirurgicznych</p>	
Bezpieczeństwo	<p>Żaden z przypadków nie wykazał zależnych od romiplostymu działań niepożądanych. Nie zanotowano zmian w mianach limfocytów lub neutrofilii, stężeniu hemoglobiny lub limfadenopatii podczas leczenia. Obaj pacjenci szybko częściowo odpowiedzieli na podanie romiplostymu i mogli mieć przeprowadzone zabiegi chirurgiczne.</p>	
Wnioski autorów badania	<p>Romiplostym efektywnie i szybko zwiększał miano płytek krwi w opornej CLL związanej z samoistną trombocytopenią. Jego podawanie przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi związanymi z utratą krwi może być wskazane. W takich przypadkach akceptowalna jest wysoka cena. Wymagane jest przeprowadzenie badań na dużą skalę przed wprowadzeniem do leczenia u pacjentów z CLL tego produktu leczniczego.</p>	
Badanie	D'Areña 2011	
Metodyka	Opis przypadku	
Interwencje	Romiplostym podawany podskórnie w dawce 1 mg/kg m.c.	
Punkty końcowe	b.d.	
Populacja	<p>72-letni mężczyzna z CLL (stopień 0 wg klasyfikacji Rai) i bez cech limfocytozy – z tego powodu zastosowano strategię obserwacyjną. Brak ekspresji genów CD38 i ZAP-70, bez nieprawidłowości cytogenetycznych i niezmutowanym regionie IgVH.</p> <p>Pacjent rozpoczął leczenie dożylną fludarabiną i cytoksanem (Flu-Cy) z powodu nagłego powiększenia się limfocytozy (60 000/ml) i zaangażowania węzłów chłonnych jamy brzusznej. Po 3 cyklu terapii pacjent doświadczył znaczącej anemii niehemolitycznej nieodpowiadającej na wysokie dawki erytropoetyny (30 000 U/tydz. s.c.) Wykonywano co tydzień transfuzję czerwonych krwinek. Biopsja szpiku kostnego wykazała znacząca infiltrację limfocytów (60%) – pacjent rozpoczął leczenie rytuksymabem, cytoksanem, winkrystyną i prednizonem (R-CVP) przez 8 cykli, skutkująca pełną remisją hematologiczną.</p> <p>Rok później pacjent miał wybroczyny na kończynach dolnych i bardzo niskie miano płytek krwi (1000/ml), z prawidłowym stężeniem hemoglobiny (13,8 g/dl) i mianem białych krwinek (7500/ml; 32% limfocytów). Wystąpienie nagłe obniżenie płytek krwi ze zwiększeniem liczby megakariocytów w szpiku kostnym pozwoliło na zdiagnozowanie samoistnej trombocytopenii. Pacjent otrzymał transfuzję płytek krwi i metyloprednizolon doustnie w dawce 100 mg/dziennie. Miesiąc po tym pacjent otrzymał rytuksymab. Zdiagnozowano zapalenie płuc i oskrzeli z bardzo niskim poziomem immunoglobulin w surowicy krwi. Przerwano podawanie rytuksymabu i rozpoczęto leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania oraz zalecono transfuzję płytek krwi. Podawano dożylnie immunoglobuliny w dawce 25 g/dziennie przez 4 następane dni, z częściową poprawą w mianie płytek krwi (10 000/ml). Zapalenie płuc i oskrzeli. Pacjent rozpoczął terapię romiplostymem.</p>	
Wyniki	<p>Po podaniu romiplostymu powoli wzrastała liczba płytek krwi, po korekcji dawkowania do 3 mg/kg m.c., miano płytek wzrosło do 50 000/ml. Po 27 tygodniach terapii pacjent pozostawał przy życiu, bez objawów krwawienia i ze stabilnym mianem płytek (66 000/ml). Poziom hemoglobiny wynosił 14,7 g/dl a miano białych krwinek 6500/ml (57% neutrofilii, 31% limfocytów). Nadal podawany jest romiplostym w dawce 3 mg/kg m.c.</p>	

Bezpieczeństwo	Nie obserwowano efektów ubocznych terapii romiplostymem. Podawano diklofenak 50 mg/2xdziennie p.o. z powodu bólu kolan związanego ze zmniejszeniem się liczby płytek krwi podczas terapii romiplostymem. Miano limfocytów i poziom hemoglobiny pozostawały w normie.
Wnioski autorów badania	Terapia romiplostymem jest skutecznym i bezpiecznym leczeniem pacjentów z CLL ze współistniejącą samoistną trombocytopenią.
Badanie	DeRemer 2013
Metodyka	Opis przypadku
Interwencje	Romiplostym w dawce inicjującej 1 µg/kg/tydzień. Dawkę zwiększano do rekomendowanej dawki maksymalnej 10 µg/kg/tydzień.
Punkty końcowe	b.d.
Populacja	59-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką szpikową. W momencie diagnozy liczba białych krwinek $21,5 \times 10^9/l$, hemoglobina 14,5 g/dl, płytki krwi $177 \times 10^9/l$. Wykazano delecję 17p13, niezmutowany zmienny ciężki łańcuch immunoglobuliny, bez rearanżacji IgH-cykliny D1. W cytogenetyce metafazowej wykazano złożony karyotyp. Cytometria przepływowa była pozytywna dla ZAP70 i CD38+. W związku z progresją choroby i występującymi objawami rozpoczęto terapię fludarabiną, cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR). Zakończono 6 cykli bez przedłużonej cytopenii. Po 6 miesiącach nastąpił nawrót, pacjenta leczono chemioterapią wilekową zawierającą bendamustynę/rytuksymab, R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrysyna, prednizon), OFAR (oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab) z krótkimi okresami odpowiedzi. Dodatkowo zastosowano naświetlanie węzłów chłonnych. Następnie pacjent został poddany zabiegowi przeszczepu szpiku. Pacjenta objęto standardową profilaktyką po przeszczepie (cefepima, posakonazol, gancyklowir i dapson). Biopsja szpiku 2 miesiące po wykonaniu przeszczepu nie wykazała białaczki. Infekcje po transplantacji szpiku zostały skutecznie wyleczone. W 93 dniu po przeszczepie wykazano łagodną leukocytozę ze znaczą eozynofilią, normalnokomórkową i trójkierunkową hematopoezę. Megakariocyty w normie. Włókna retikulinoze z biopsji nie wykazały włóknienia. Następnie u pacjenta rozwinęła się choroba przeszczep przeciw gospodarzowi stopnia II. Początkowo leczony prednizonem i takrolimusem, następnie zmieniono na sirolimus i prednizon. Rozwijała się trombocytopenia (płytki krwi $39 \times 10^9/l$). Wyłączono z leczenia wszystkie leki, które mogły odpowiadać za trombocytopenię (w tym leki immunosupresyjne) pozostawiając jedynie prednizon. W 202 dniu po niepowodzeniu leczenia sterydami i dożylnymi immunoglobulinami podano romiplostym w dawce inicjującej 1 µg/kg/tydzień. Dawkę zwiększano do rekomendowanej dawki maksymalnej 10 µg/kg/tydzień.
Wyniki	Po podaniu romiplostymu utrzymywała się uporczywa trombocytopenia ($<20 \times 10^9/l$). Biopsja szpiku w 228 dniu wykazała brak morfologicznych objawów resztkowej białaczki lecz malejącą trójkierunkową hematopoezę. Znacznie zmniejszona megakariopoeza. Nie wykazano obecności przeciwciała anti-TPO (trombopoetyna) lub anti-romiplostym. Prawie rok po przeszczepie szpiku pacjent pozostawał z remisji ale zależny był od transfuzji w związku z trombocytopenią.
Bezpieczeństwo	b.d.
Wnioski autorów badania	Istnieje prawdopodobieństwo, że romiplostym nie jest skuteczny u pacjentów z ograniczonymi rezerwami szpiku kostnego.

Podsumowanie:

W 4 opisanych publikacjach przedstawiono 5 opisów przypadków osób z CLL i współistniejąca trombocytopenią. Zanotowano poprawę stanu klinicznego po zastosowaniu romiplostymu w 3 przypadkach chorych na CLL, w szczególności w zakresie:

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

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

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

W przypadku 1 osoby – pacjenta z ograniczonymi rezerwami szpiku kostnego (po przeszczepie) nie wykazano poprawy po podaniu romiplostymu - utrzymywała się uporczywa trombocytopenia (*DeRemer 2013*).

5.1.3. Bezpieczeństwo – informacje uzupełniające

W celu przedstawienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nplate zawierającego romiplostym przedstawiono dane z omówionych w części klinicznej badań, przedstawiono informacje dotyczące działań niepożądanych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Nplate, a także przeszukano strony internetowe EMA, FDA i URPL celem poszukiwania komunikatów na temat zgłaszanych działań niepożądanych.

Informacje z uwzględnionych w części klinicznej badań

Tabela 11 Zestawienie informacji dot. bezpieczeństwa stosowania romiplostymu w CLL w uwzględnionych publikacjach

Publikacja	Bezpieczeństwo
<i>Pascual 2010</i>	Romiplostym był dobrze tolerowany. Wśród działań niepożądanych zanotowano trombocytozę $>400 \times 10^9 / l$ i pogarszającą się trombocytopenię gdy przerwano leczenie romiplostymem (poprawa po powrocie do leczenia).
<i>Sinisalo 2011</i>	Żaden z przypadków nie wykazał zależnych od romiplostymu działań niepożądanych. Nie zanotowano zmian w mianach limfocytów lub neutrofilii, stężeniu hemoglobiny lub limfadenopatii podczas leczenia. Obaj pacjenci szybko częściowo odpowiedzieli na podanie romiplostymu i mogli mieć przeprowadzone zabiegi chirurgiczne
<i>D’Arena 2011</i>	Nie obserwowano efektów ubocznych terapii romiplostymem. Podawano diklofenak 50 mg/2xdziennie p.o. z powodu bólu kolan związanego ze zmniejszeniem się liczby płytek krwi podczas terapii romiplostymem. Miano limfocytów i poziom hemoglobiny pozostawały w normie.

URPL

Na stronie internetowej URPL odnaleziono dwa komunikaty z 2011 r. dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nplate.

Jeden z nich dotyczył:

- ryzyka progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej i przypadków przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych;
- informacji, że korzyść kliniczną ze stosowania produktu leczniczego Nplate uzyskują wyłącznie pacjenci z małopłytkowością związaną z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną – brak jest korzyści klinicznych ze stosowania romiplostymu w innych przypadkach małopłytkowości;
- konieczności dokładnej diagnostyki przez rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Nplate, szczególnie u osób powyżej 60 r.ż. oraz wykluczenia zespołów mielodysplastycznych.

Źródło: URPL 2011

Drugi komunikat:

- U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby otrzymujących romiplostym zgłaszano przypadki reakcji zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żyły wrotnej, w związku z czym romiplostymu nie należy stosować u pacjentów z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby, leczonej agonistami TPO.

Źródło: URPL 2010

EMA

Na stronach internetowych EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nplate (romiplostym).

FDA

Na stronach internetowych FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nplate (romiplostym).

ChPL

Całkowity odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi leczonych romiplostymem wyniósł u dorosłych osób z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w badaniach klinicznych 91,5% (w średnim czasie ekspozycji 50 tygodni). Odnotowane w badaniach działania niepożądane odzwierciedlają zapis charakterystyki produktu leczniczego. W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane romiplostymu. W obrębie każdej klasy układów i narządów MedDRA oraz grupy określającej częstość występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania.

Tabela 12 Tabela zestawienie działań niepożądanych dla produktu leczniczego Nplate

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Grypa Zakażenie umiejscowione Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Szpiczak mnogi Zwłóknienie szpiku
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Zaburzenia dotyczące szpiku kostnego* Małopłytkowość*	Niedokrwistość Niedokrwistość aplastyczna Niewydolność szpiku kostnego Leukocytoza

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
			Splenomegalia Nadpłytkowość Zwiększenie liczby płytek krwi Nieprawidłowa liczba płytek krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość**	Obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Nietolerancja alkoholu Brak łaknienia Zmniejszony apetyt Odwodnienie Dna
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Depresja Nieprawidłowe marzenia senne
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Migrena Parestezje	Klonus Zaburzenia smaku Niedoczulica Zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych Neuropatia obwodowa Zakrzepica zatoki poprzecznej
Zaburzenia oka			Krwotok spojówkowy Zaburzenia akomodacji Ślepotą Zaburzenia dotyczące oka Świąd oka Nasilenie łzawienia Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy
Zaburzenia serca			Zawał mięśnia sercowego Zwiększona częstość akcji serca
Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zaczerwienienie (Uderzenia gorąca)	Zakrzepica żył głębokich Niedociśnienie tętnicze Zatorowość naczyń obwodowych Niedokrwienie naczyń obwodowych Zapalenie żył Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych Zakrzepica
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zatorowość płucna*	Kaszel Wyciek wodnisty z nosa Suchość błony śluzowej gardła Duszność Przekrwienie błony śluzowej nosa Ból podczas oddychania
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Biegunka Ból brzucha Zaparcia Niestrawność	Wymioty Krwotok z odbytnicy Przykry zapach z ust Dysfagia Refluks żołądkowo-przelykowy Obecność świeżej krwi w kale Krwotok z jamy ustnej Uczucie dyskomfortu w żołądku Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Przebarwienia zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zakrzepica żyły wrotnej Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wybroczyny Wysypka	Łysienie Reakcja nadwrażliwości na światło Trądzik Kontaktowe zapalenie skóry Sucha skóra Egzema Rumień

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
			Wysypka złuszcząca Nieprawidłowy porost włosów Świerzbiączka Plamica Wysypka grudkowata Wysypka swędząca Guzki skórne Nieprawidłowy zapach skóry Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów Bóle mięśni Skurcze mięśni Bóle kończyn Bóle pleców Bóle kości	Sztynność mięśni Osłabienie mięśni Ból barku Drżenie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Obecność białka w moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Krwawienie z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia Obrzęk obwodowy Objawy grypopodobne Ból Osłabienie Gorączka Dreszcze Reakcja w miejscu podania	Krwotok w miejscu podania Ból w klatce piersiowej Drażliwość Złe samopoczucie Obrzęk twarzy Uczucie gorąca Uczucie podenerwowania
Badania diagnostyczne			Zwiększenie ciśnienia krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zwiększenie temperatury ciała Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Stłuczenie	

* patrz punkt 4.4

** Reakcje nadwrażliwości, w tym przypadki wysypki, pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego

Częstość występowania została opisana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

6. Aktualne finansowanie

7. Opinie ekspertów klinicznych

Opinia: Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Komarnickiego - KW w dziedzinie hematologii (woj. wielkopolskie)

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych

brak danych

Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych

„Stosowanie romiplostymu we wskazaniu ICD-10: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) nie powinno być finansowe ze środków publicznych, ponieważ nie ma opracowań popierających tego typu działanie. W publikacjach można znaleźć jedynie pojedyncze doniesienia oparte zazwyczaj na kazuistyce. Trombocytopenia w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej może mieć złożoną patogenezę, może być spowodowana np. lekami, nacieczeniem szpiku czy hipersplenizmem”.

Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu oraz obecnie stosowana w Polsce

„Podstawowe znaczenie ma zastosowanie sterydów oraz leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej np. schematami FCR [...] oraz RCD [...], a także splenektomia”.

Opinia: Prof. dr hab. n. med. Sławomiry Kyrzcz-Krzemień – KW w dziedzinie hematologii (woj. śląskie)

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych:

„Brak merytorycznych argumentów za finansowaniem romiplostymu ze środków publicznych we wskazaniu ICD-10: C91.1”.

Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych

„W dostępnej literaturze znaleziono jedynie pojedyncze opisy (tzw. *case-reports*), które mogą wskazywać na skuteczność romiplostymu w sytuacji wystąpienia małopłytkowości towarzyszącej przewlekłej białaczce limfocytowej. Małopłytkowość towarzysząca tej jednostce występuje jednak rzadko i w większości takich sytuacji klinicznych możliwe jest zastosowanie konwencjonalnego leczenia.”

Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych.

„Na podstawie mojej wiedzy, jak również dostępnej literatury jestem przeciwna finansowaniu romiplostymu ze środków publicznych [w tym] wskazaniu.”

Inne wskazania, w których możliwe jest (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej technologii medycznej wraz z oszacowaniem liczby pacjentów w Polsce z tym wskazaniem.

1. „Małopłytkowość towarzysząca zespołom mielodysplastycznym,
2. Małopłytkowość występująca u chorych po transplantacji komórek macierzystych z różnych wskazań.

Ze względu na rzadkość tego typu sytuacji klinicznych szacuję, że może ona dotyczyć kilkunastu osób rocznie. Brak jest jednak przekonujących danych literaturowych dotyczących zastosowania romiplostymu w powyższych wskazaniach.”

Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

„W przypadku małopłytkowości towarzyszącej przewlekłej białaczce limfocytowej : kortykosteroidy +/- chemioterapia.”

Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

Jak wyżej.

Czy znane są Panu dowody naukowe, które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania wnioskowanej technologii medycznej we wnioskowanych wskazaniach?

„Nie są mi znane.”

8. Kluczowe informacje i wnioski

Problem decyzyjny

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

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a 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: w korespondencji z dnia 2 października 2013 roku, pismem znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej substancji czynnej romiplostym we wskazaniu przewlekła białaczka limfoblastyczna, wraz z określeniem maksymalnego poziomu finansowania produktu leczniczego.

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 06.11.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13.

Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

Problem zdrowotny

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

Epidemiologia: z dostępnej literatury (D'Areña 2011) oraz opinii ekspertów wywnioskowano, że stosowanie romiplostymu w zakresie jego wskazań rejestracyjnych w przewlekłej białaczce limfocytowej dotyczy 2-5% przypadków pacjentów z CLL, kiedy w przebiegu CLL występuje samoistna trombocytopenia (ang. *immune thrombocytopenia*). Zdaniem Pani prof. S. Kyrzcz-Krzemień (KW w dziedzinie hematologii): „biorąc pod uwagę fakt, że zachorowalność na przewlekłą białaczkę

limfocytową wynosi w Polsce około 1300-1500 nowych przypadków rocznie, a wystąpienie małopłytkowości towarzyszącej tej białaczce na około 2%, liczba chorych [...] wynosi około 30. Z tej jednak populacji, u większości udaje się uzyskać ustąpienie małopłytkowości po konwencjonalnym leczeniu. Czyli faktycznie może to dotyczyć kilku osób rocznie. Jest to szacunek własny”.

Obraz kliniczny: CLL początkowym okresie przebiega bezobjawowo i często jest wykrywana przypadkowo, podczas rutynowej kontroli morfologii krwi. Pierwszym klinicznym symptomem choroby mogą być objawy ogólne (utrata masy ciała >10% w ciągu 6 miesięcy, podwyższona temperatura ciała bez cech infekcji utrzymująca się >2 tygodnie, poty, osłabienie). Podczas badania przedmiotowego u części chorych na CLL można stwierdzić różnego stopnia limfadenopatię obwodową, rzadziej powiększenie śledziony i/lub wątroby. Rzadko obserwuje się nacieki w skórze, tkance chłonnej, pierścienia Waldeyera. Mogą występować wtórne zaburzenia regulacji układu odpornościowego, objawiające się obecnością różnych procesów autoimmunizacyjnych oraz skłonnością do oportunistycznych infekcji. U chorych na CLL częściej występują infekcje wirusowe oraz bakteryjne skóry, płuc, nerek i innych narządów.

Leczenie: u pacjentów w dobrym stanie fizycznym, bez większych problemów zdrowotnych, z zachowaną funkcją nerek zaleca się stosowanie schematu FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab). Natomiast u chorych z istotnymi schorzeniami towarzyszącymi wytyczne ESMO zalecają stosowanie chlorambucylu w I linii leczenia (poziom II B), przy czym wskazują również na możliwość wykorzystania następujących terapii alternatywnych.

Z dostępnej literatury (*D’Arena 2011*) wywnioskowano, że nie opracowano żadnych standardów dotyczących postępowania w przypadku CLL związanej z samoistną trombocytopenią. Zdaniem ekspertów:

- „w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej aktualnie w Polsce wskazane są schematy chemoimmunoterapii oparte o zastosowanie przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 – rytuksymabu oraz fludarabiny i cyklofosfamidu. U niektórych pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do podania fludarabiny, obecnie zastosowanie znajduje bandamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem” (prof. S. Kyrzcz-Krzemień);
- „Podstawowe znaczenie ma zastosowanie sterydów oraz leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej np. schematami FCR [...], RCD [...], a także splenektomia.” (prof. M. Komarnicki)

Oceniana technologia medyczna

Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny (znanego również jako cMpl) wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Częsteczką przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której jednołańcuchowe podjednostki przyłączone są za pomocą wiązania kowalencyjnego do końca C łańcucha peptydowego, zawierającego 2 domeny wiążące receptory trombopoetyny.

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

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

Alternatywne technologie medyczne

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

Wyniki analizy klinicznej

W 4 opisanych publikacjach przedstawiono 5 opisów przypadków osób z CLL i współistniejącą trombocytopenią. Zanotowano poprawę stanu klinicznego po zastosowaniu romiplostymu w 3 przypadkach chorych na CLL, w szczególności w zakresie:

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

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

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

W przypadku 1 osoby – pacjenta z ograniczonymi rezerwami szpiku kostnego (po przeszczepie) nie wykazano poprawy po podaniu romiplostymu - utrzymywała się uporczywa trombocytopenia (*DeRemer 2013*).

Bezpieczeństwo

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

Rekomendacje kliniczne

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

Rekomendacje finansowe

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

Dane NFZ

Wg danych przekazanych przez NFZ:

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

Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Wskazani eksperci klinicznie jednogłośnie opowiedzieli się przeciw finansowaniu romiplostymu ze środków publicznych w przewlekłej białaczce szpikowej, podając argumenty:

- „Stosowanie romiplostymu we wskazaniu ICD-10: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) nie powinno być finansowe ze środków publicznych, ponieważ nie ma opracowań popierających tego typu działanie. W publikacjach można znaleźć jedynie pojedyncze doniesienia oparte zazwyczaj na kazuistyce. Trombocytopenia w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej może mieć złożoną patogenezę, może być spowodowana np. lekami, nacieczeniem szpiku czy hipersplenizmem” – prof. M. Komarnicki.
- „Brak merytorycznych argumentów za finansowaniem romiplostymu ze środków publicznych we wskazaniu ICD-10: C91.1” – prof. S. Kyrzcz-Krzemień;
- „W dostępnej literaturze znaleziono jedynie pojedyncze opisy (tzw. *case-reports*), które mogą wskazywać na skuteczność romiplostymu w sytuacji wystąpienia małopłytkowości towarzyszącej przewlekłej białaczce limfocytowej. Małopłytkowość towarzysząca tej jednostce występuje jednak rzadko i w większości takich sytuacji klinicznych możliwe jest zastosowanie konwencjonalnego leczenia” – prof. S. Kyrzcz-Krzemień.

9. Piśmiennictwo

- ASH 2009** American Society of Hematology, Hallek M., State-of-the-art treatment of chronic lymphocytic leukemia, 2009
- BCSH 2012** British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, 2012
- BJH 2004** Oscier D., Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia, 2004 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology, 125, 294–317
- CADTH 2010** Rekomendacja refundacyjna CEDAC ws. Nplate
- CCO 2005** Imrie K. Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia, A Clinical Practice Guideline 1.12.2006
- CCO 2006** Fraser G., Alemtuzumab in Chronic Lymphocytic Leukemia, A Clinical Practice Guideline 14.06.2005
- ChPL Nplate** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate (romiplostim)
- D'Arena 2011** D'Arena G., Cascavilla N.: Romiplostim for chronic lymphocytic leukemia-associated immune thrombocytopenia, Leukemia and Lymphoma. 52 (4) (pp 701-704), 2011
- DeRemer 2013** Deremer D.L., Katsanevas K., Bradley A., Awan F.T.: Romiplostim resistance in secondary failure of platelet recovery, J Oncol Pharm Pract. 2013 Dec;19(4):369-72
- ESMO 2011** Eichhroost B, Dreyling M, Robak T, et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology (2011) 22(Supplement 6): vi50-vi54
- Gudbrandsdottir 2012** Gudbrandsdottir S., Frederiksen H., Hasselbalch H.: Thrombopoietin-receptor agonists in haematological disorders: The Danish experience, Platelets. 23 (6) (pp 423-429), 2012.
- HAS 2009** Rekomendacja refundacyjna HAS ws. Nplate
- Hellmann 2001** Hellmann A., Prejzner W., Białaczki - rozpoznawanie i leczenie, Przewodnik Lekarza, 2001, 4, 10, 14, 21 Pluta A., Dudziński M., Gutkowski K.
- Koller 2006** Koller C., Bekele B.N., Zhou X., Park C., Estrov Z., O'Brien S., Keating M., Jilani I., Giles F.J., Kantarjian H.M., Albitar M.: Plasma thrombopoietin compared with immunoglobulin heavy-chain mutation status as a predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia, Blood 2006;108:1001–1006.
- Korespondencja NFZ** Korespondencja z NFZ z dnia 12 listopada 2013 roku
- Korespondencja MZ** korespondencja z dnia 2 października 2013 roku, pismo znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13; korespondencja z dnia 6 listopada 2013 roku, pismo znak: MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów <http://85.128.14.124/krm/> (dostęp 10.01.2014 r.)
- Lewandowski 2003** Lewandowski K., Matuszak M., Czynniki prognostyczne w przewlekłej białaczce limfatycznej B - komórkowej, Współczesna Onkologia, 2003, 7; 7, 470-475
- Molica 2008** Molica S, Vitelli G, Cutrona G., Todoerti K., Mirabelli R., Digiesi G., Morabito F., Neri A., Ferrarini M.: Serum thrombopoietin compared with ZAP-70 and immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia, Leuk Lymphoma 2008;49:62–67.
- NCCN 2012** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas, V 3.2010 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.
- Opinia eksperta** Opinia KW Pani prof. dr hab. n. med.. Sławomiry Kyrzcz-Krzemień
- Opinia eksperta** Opinia KW Pana prof. dr hab. n. med. Mieczysława Komarnickiego
- Pascual 2010** Pascual A., Biedma A., Berruga J.: Romiplostim for the treatment of immune thrombocytopenia associated to chronic lymphocytic leukemia and maintenance of the response with twice-weekly administration, Haematologica. Conference: 15th Congress of the European Hematology Association, EHA 2010 Barcelona Spain. Conference Start: 20100610 Conference End: 20100613. Conference Publication: (var.pagings). 95 (pp 748), 2010. Date of Publication: June 2010.
- PBAC 2010** Rekomendacja refundacyjna PBAC ws. Nplate
- Pluta 2002** Pluta A., Białaczka limfatyczna przewlekła B - komórkowa: rokowanie i leczenie z uwzględnieniem grupy młodych chorych, Acta Haematologica Polonica, 2002, 33, nr 1, 19-27
- PUO 2011** Robak T., Błoński J.Z., Góra-Tybor J.: Nowotwory z dojrzałych komórek B, Przewlekła białaczka limfocytów [W:] Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, ViaMedica 2011
- Rek Prezesa AOTM** Rekomendacja nr 13/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 marca 2010r.
- Sinisalo 2011** Sinisalo M., Sankelo M., Itala-Remes M.: Thrombopoietin receptor agonists can be used temporarily with patients suffering from refractory chronic lymphocytic leukemia-associated immunologic thrombocytopenia, Leuk Lymphoma. 2011 Apr;52(4):724-5
- SIES GITMO 2006** Brugiatelli M. Management of chronic lymphocytic leukemia: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica 2006; 91:1662-1673 <http://www.haematologica.org/content/91/12/1662.full.pdf>
- SMC 2009** Rekomendacja refundacyjna SMC ws. Nplate
- Stan RK AOTM** Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 19/06/2010 dnia 15 marca 2010r.
- Tadmor 2011** Tadmor T., Polliack A.: Expanding the use of thrombopoietin mimetic leukemia? Leuk Lymphoma. 2011 Apr;52(4):558-9.
- URPL 2011** Komunikat bezpieczeństwa: http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2850/original/NPlate_final_DDL_11_0817_dhcp_let

URPL 2010

[ter_pl.pdf?1323275929](#) (ostatni odstęp: 13.01.2014 r.)

Komunikat bezpieczeństwa:

http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1362/original/Komunikat.pdf?1292510290 (ostatni odstęp: 13.01.2014 r.)

10. Spis tabel

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące romiplostymu.....	6
Tabela 2. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej wg Rai	10
Tabela 3. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej wg Bineta	10
Tabela 4. Opis ocenianej technologii medycznej – romiplostym (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Nplate)	13
Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa	16
Tabela 6. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych dot. leczenia romiplostymem w CLL	22
Tabela 7. Dane dotyczące stanu finansowania romiplostymu w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 w rozpoznaniu: przewlekła białaczka limfocytowej	23
Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu przewlekła białaczka limfoblastyczna	23
Tabela 9. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu systematycznego (opracowanie własne).....	25
Tabela 10 Charakterystyka i wyniki badań pierwotnych włączonych do analizy efektywności klinicznej substancji czynnej romiplostym w leczeniu przewlekłej białaczki limfoblastycznej (ICD-10: C91.1)	27
Tabela 11 Zestawienie informacji dot. bezpieczeństwa stosowania romiplostymu w CLL w uwzględnionych publikacjach	30
Tabela 12 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych dla produktu leczniczego Nplate	31

11. Załączniki

- Załącznik 1.** Korespondencja z MZ dot. zlecenia z dnia 2 października 2013 r. MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13
- Załącznik 2.** Korespondencja z MZ z dnia 6 listopada 2013 r znak: MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13
- Załącznik 3.** Opinia Pani prof. dr. hab. n. med. S. Kyrzcz-Krzemień
- Załącznik 4.** Opinia Pana prof. dr. hab. n. med. M. Komarnickiego
- Załącznik 5.** Korespondencja z NFZ
- Załącznik 6.** Strategie wyszukiwania publikacji
- Załącznik 7.** Diagram PRISMA – graficzne przedstawienie etapów selekcji badań
- Załącznik 8.** Wykaz publikacji włączonych i wyłączonych z analizy