Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lenalidomid i Bendamustyna - we wskazaniach: C81 i C81 z rozszerzeniami

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-50/2013

Warszawa, 28 stycznia 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: osoba fizyczna.*

Zastosowane skróty:

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
ABVD – schemat chemioterapeutyczny: adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna

ABVE-PC –adriamycyna, bleomycyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon, cyklofosfamid

AUC - z ang. area under the curve – stopień koncentracji leku w osoczu
AVPC – adriamycyna, winblastyna, prednizon, cyklofosfamid

BEACOPP –bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon

ATC - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej
CAS - oznaczenie numeryczne przypisane substancji chemicznej przez amerykańską organizację Chemical Abstracts Service
choroba masywna – oznaczona za pomocą wskaźnika MTD (maksymalnej średnicy przezklatkowej), masa guza znajdującego się w śródpiersiu zajmuje 1/3 miejsca lub ma powyżej 10 cm
cGy – centygrej - jednostka dawki pochłoniętej w układzie SI (1 cGy = 0,01 Gy)
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
COPP – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, prokarbazyna
CRR – odsetek odpowiedzi całkowitej
CT – tomografia komputerowa
DHAP – fosfodihydroksyaceton, fosforan dihydroksyacetonu;
DICEP – zwiększona dawka cyklofosfamidu, etopozydu, cisplatyny
DFS – ang. disease free-survival, przeżycie bezobjawowe
FDA - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDG-PET – pozytonowa emisyjna tomografia z użyciem fludeoksyglukozy
G-CFS - czynn k stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GDP – gemcytabina, deksametazon, cisplatyna
Gy – grej - jednostka dawki pochłoniętej w układzie SI (1 Gy = 1 $m^2 \cdot s^{-2}$ lub 1 Gy = 1 J/kg)
HL – chłoniak Hodgkina
ICE – ifosfamid, karboplatyna, etopozyd
IFRT – radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych
IGEV – ifosfamid, gemcytabina, winorelbina
IPS – międzynarodowy wskaźnik prognostyczny
i.v. – ang. *intravenous* – dożylnie
MOPP - chlormetyna, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon
MTD – maksymalna tolerowana dawka
MZ – Ministerstwo Zdrowia
n/d – nie dotyczy
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL – chłoniak nie-Hodgkina, chłoniak nieziarniczy
OEPA – winkrystyna, etopozyd, prednizon, adriamycyna
OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans
ORR – całkowity odsetek odpowiedzi - procentowy udział pacjentów , którzy odpowiedzieli na leczenie
PET – pozytonowa tomografia emisyjna
PFS - z ang. progression-free survival – przeżywalność wolna od progresji choroby
RCT – ang. *randomized controlled trial* – badanie randomizowane
RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyka
RP – Rada Przejrzystości
RR – ang. *relative risk, risk ratio* – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
RT – radioterapia
SCT – przeszczep komórek macierzystych
Stanford V – doksorubicyna, winblastyna, mechloretamina, etopozyd, winkrystyna, bleomycyna, prednizon
STNI – subtotalne napromienianie układu chłonnego
Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)
VAMP – wiblastyna, adriamycyna, metotreksat, prednizon
WHO – ang. *World Health Organization*
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych" wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku ... 5
2. Problem decyzyjny ... 7
2.1. Problem zdrowotny ... 7
2.1.1. Następstwa choroby lub stanu zdrowia ... 17
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej ... 18
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli ... 18
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych ... 18
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej ... 28
2.3. Interwencje oceniane i komparatory ... 29
2.3.1. Interwencje ... 29
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne ... 29
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane ... 29
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena ... 30
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie ... 30
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną ... 30
2.3.2. Komparatory ... 34
2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną ... 35
3. Opinie ekspertów ... 36
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej ... 38
4.1. Rekomendacje kliniczne ... 38
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych ... 48
4.3. Podsumowanie rekomendacji ... 48
5. Finansowanie ze środków publicznych ... 50
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce ... 50
5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce ... 51
6. Wskazanie dowodów naukowych ... 52
6.1. Analiza kliniczna ... 52
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej ... 52
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej ... 52
6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań wtórnych ... 52
6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych ... 54
6.1.2.3. Bezpieczeństwo ... 68
6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa ... 71
7. Podsumowanie ... 76
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich ... 76
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu ... 76
8. Piśmiennictwo ... 80
9. Załączniki ... 82

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

02-10-13
Znak pisma: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Bendamustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81 z rozszerzeniami

Lenalidomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81

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

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

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

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

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*

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

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

Nie dotyczy

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

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Bendamustyna

Lenalidomid

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

C81: Choroba Hodgkina

C81.0: Przewaga limfocytów

C81.1: Stwardnienie guzkowe

C81.2: Mieszanokomórkowa

C81.3: Zmniejszenie limfocytów

C81.7: Inna choroba Hodgkina

C81.9: Choroba Hodgkina nie określona

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Levact (bendamustyna)	**Revlimid (lenalidomid)**
Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 Monachium Niemcy	Celgene Europe Limited 1 Longwalk Road Stockley Park Uxbridge UB11 1DB Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: bendamustyna we wskazaniu C81 Choroba Hodgkina wraz z rozszerzeniami oraz lenalidomid we wskazaniu C81 Choroba Hodgkina.

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

Dodatkowe informacje: pismem z dnia 02.10.2013 roku 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: 27 substancji czynnych, w tym Bendamustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C81 wraz z rozszerzeniami oraz Lenalidomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C81.
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 17.10.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-33/DJ/13.

Źródło: korespondencja MZ

2.1. Problem zdrowotny

Definicja:

ICD-10: **C81 Choroba Hodgkina** (wraz z rozszerzeniami: C81.0 – przewaga limfocytów; C81.1 – stwardnienie guzkowe; C81.2 – mieszanokomórkowa; C81.3 – zmniejszenie limfocytów; C81.7 – inna choroba Hodgkina; C81.9 – choroba Hodgkina nie określona)[1].

Klasyfikacja patomorfologiczna:

Od kilku lat obowiązuje nowe podejście do klasyfikacji chłoniaka Hodgkina. Anglojęzyczne klasyfikacje histopatologiczne nie używają obecnie określenia *lymphogranulomatosis*, a wyłącznie **Hodgkin lymphoma**. Obecnie najczęściej stosuje się klasyfikację WHO/REAL (*World Health Organization/Revised European-American Lymphoma*) wprowadzoną w 1999 roku. Choroba ta została podzielona na dwie jednostki podkliniczne: postać guzkową z przewagą limfocytów i postać klasyczną, obejmującą typ włóknienia guzkowy, mieszanokomórkowy, z dużą ilością limfocytów bądź ich zanikiem.

1. **Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów** (LP HL *lymphocyte predominance*)

Występuję rzadko – około 5%. Klinicznie zwykle w postaci zlokalizowanej. Przebieg jest powolny, wznowy choroby późne. Uzyskuje się 90% 15-letnich przeżyć. Obecnie uważa się, że jest to jednostka chorobowa bliższa chłoniakom grudkowym niż klasycznej ziarnicy złośliwej. Komórki nowotworowe tego typu chłoniaka różnią się od typowych komórek nowotworowych i wykazują obecność innych antygenów.

2. **Klasyczny chłoniak Hodgkina** (*classical Hodgkin lymphoma*):

- Chłoniak Hodgkina, **typ włóknienia guzkowego** (*NS, nodular sclerosis*) – najczęstsza postac ziarnicy. Występuje u 75% chorych, głównie u młodych dorosłych, częściej u kobiet. Zwykle choroba zlokalizowana jest powyżej przepony. Wyróżnia się da podtypy (NS-I i NS-II), z czego drugi typ wykzauje gorsze rokowania.

[1] Źródło: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96, dostęp z dnia 08.01.2013 r.

- Chłoniak Hodgkina, **typ mieszanokomórkowy** (*MC, mixed cellularity*) – drugi co do częstości występowania. Często zajmuje węzły chłonne jamy brzusznej i śledzionę, w większości przypadków w stopniu zaawansowanym z obecnością objawów ogólnych.
- Chłoniak Hodgkina, **z dużą ilością limfocytów** (*lymphocite rich*) – rzadko występująca postać, głównie u młodych mężczyzn, zlokalizowany w węzłach chłonnych szyi, nie dający objawów ogólnych. Może ulegać progresji do postaci MC i LD.
- Chłoniak Hodgkina **z zanikiem limfocytów** (*LD, lymphocyte depletion*) – obecnie bardzo rzadko rozpoznawana postać ziarnicy, występująca przede wszystkim u starszych mężczyzn, w postaci klinicznie zaawansowanej, z objawami ogólnymi, agresywnym przebiegiem i złą prognozą.

Epidemiologia:

Występują dwa szczyty zachorowań: pierwszy około 25 r.ż. i drugi po 50 r.ż. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety. Dzieci poniżej 10 r.ż. chorują bardzo rzadko. Stanowi on około 5–7% chorób nowotworowych u dzieci, a roczna częstość zachorowań wynosi 5/100 000 osób poniżej 15 lat. Chłoniaka Hodgkina rzadko rozpoznaje się u dzieci poniżej 4. roku życia. Chłopcy poniżej 10. roku życia chorują częściej niż dziewczęta. U starszych dzieci częstość zachorowań jest jednakowa u obu płci. Sporadycznie obserwuje się zachorowania wśród rodzeństwa. Chłoniak Hodgkina częściej występuje u dzieci z niedoborami odporności, zarówno wrodzonymi (m.in. ataksja-teleangiektazja, zespół Wiskotta-Aldricha i agammaglobulinemia typu szwajcarskiego), jak i nabytymi.

W Polsce zgłasza się do rejestrów około 800 nowych zachorowań rocznie, co stanowi 0,8% wszystkich nowotworów i ok. 25% chłoniaków. W 1999 roku zgłoszono około 400 zgonów z powodu tej choroby. W ciągu ostatnich lata zapadalność w Polsce i na świecie utrzymuje się na poziomie stałym i wynosi 2-3/100 000 rocznie.

Zachorowalność

Udział chłoniaka Hodgkina w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi 0,5% (Ryc. 1). W 2010 roku zanotowano ponad 700 zachorowań na to schorzenie (Tab. 1).

Rycina 1. Częstość zachorowań na chłoniaka Hodgkina w Polsce w 2010 r.

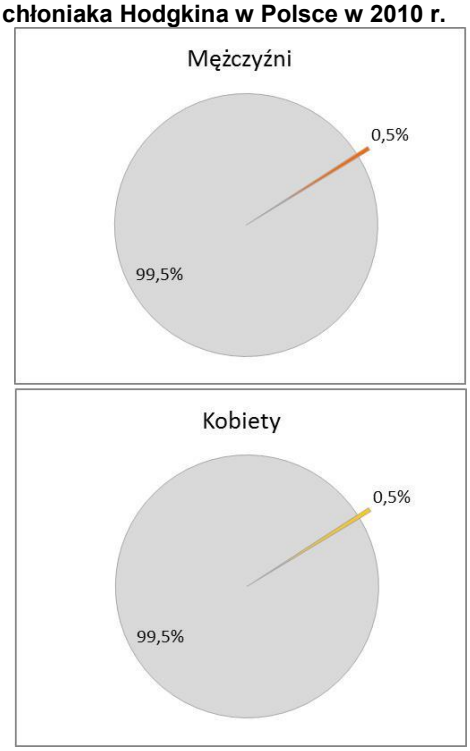
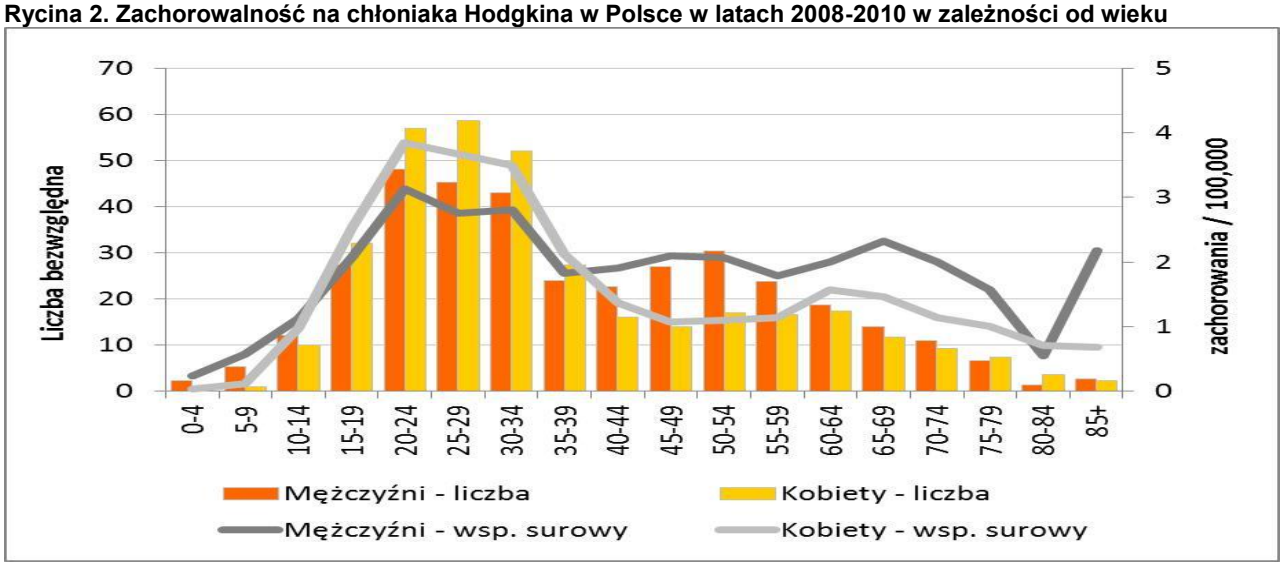


Tabela 1. Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 1980-2010

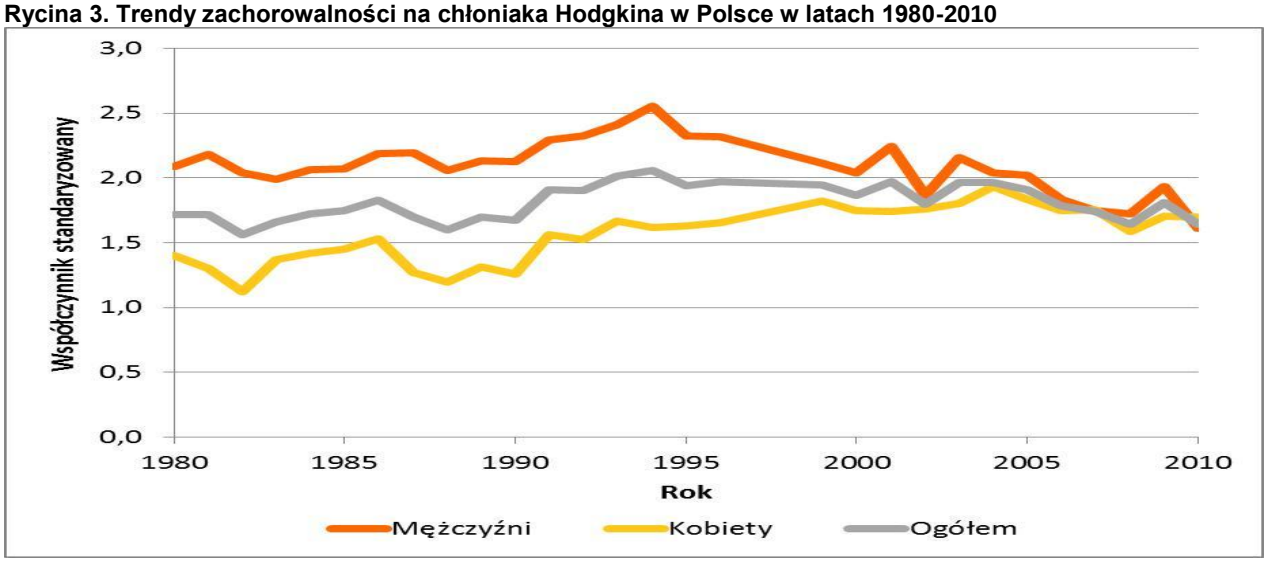
Rok	Mężczyźni		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	387	2,2	2,1
1985	398	2,2	2,1
1990	420	2,3	2,1
1995	476	2,5	2,3
2000	430	2,3	2,0
2005	424	2,3	2,0
2010	343	1,8	1,6
Rok	Kobiety		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	281	1,5	1,4
1985	301	1,6	1,5
1990	269	1,4	1,3
1995	344	1,7	1,6
2000	391	2,0	1,7
2005	395	2,0	1,8
2010	363	1,8	1,7
Rok	Ogółem		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	668	1,9	1,7
1985	699	1,9	1,7
1990	689	1,8	1,7
1995	820	2,1	1,9
2000	821	2,1	1,9
2005	819	2,1	1,9
2010	706	1,8	1,6

Większość zachorowań chłoniaka Hodgkina występuje u osób między 15 a 40 rokiem życia (50% u mężczyzn i około 65% u kobiet). Choroba Hodgkina charakteryzuje się bimodalnym przebiegiem krzywej zależności częstości występowania od wieku z pierwszym szczytem zachorowań około 25-30 roku życia i drugim około 70 roku życia (Ryc. 2). Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina mierzona współczynnikiem standaryzowanym zwiększała się wśród mężczyzn do połowy lat 90 XX wieku ($2,6/10^5$), po czym tendencja ta odwróciła się ($1,8/10^5$ w 2010 roku). Wśród kobiet wzrost zachorowalności obserwowano do połowy pierwszej dekady XXI wieku (Ryc. 3). Zachorowalność na chorobę Hodgkina wykazuje odmienne tendencje wśród osób młodych i starszych: u obu płci widoczna jest stabilizacja zachorowalności u dzieci (0-19 lat) i młodych dorosłych mężczyzn (20-44 lat) (Ryc. 4, 5). U młodych dorosłych kobiet widoczny jest wzrost zachorowalności: $2,2/10^5$ w 1980 roku wobec $3,9/10^5$ w 2010 roku (Ryc. 5). U osób w średnim wieku (45-64 lat) i najstarszych (powyżej 65 lat) zarówno u mężczyzn (Ryc. 4), jak i u kobiet (Ryc. 5) w latach 90 ubiegłego wieku rozpoczął się spadek zachorowalności.

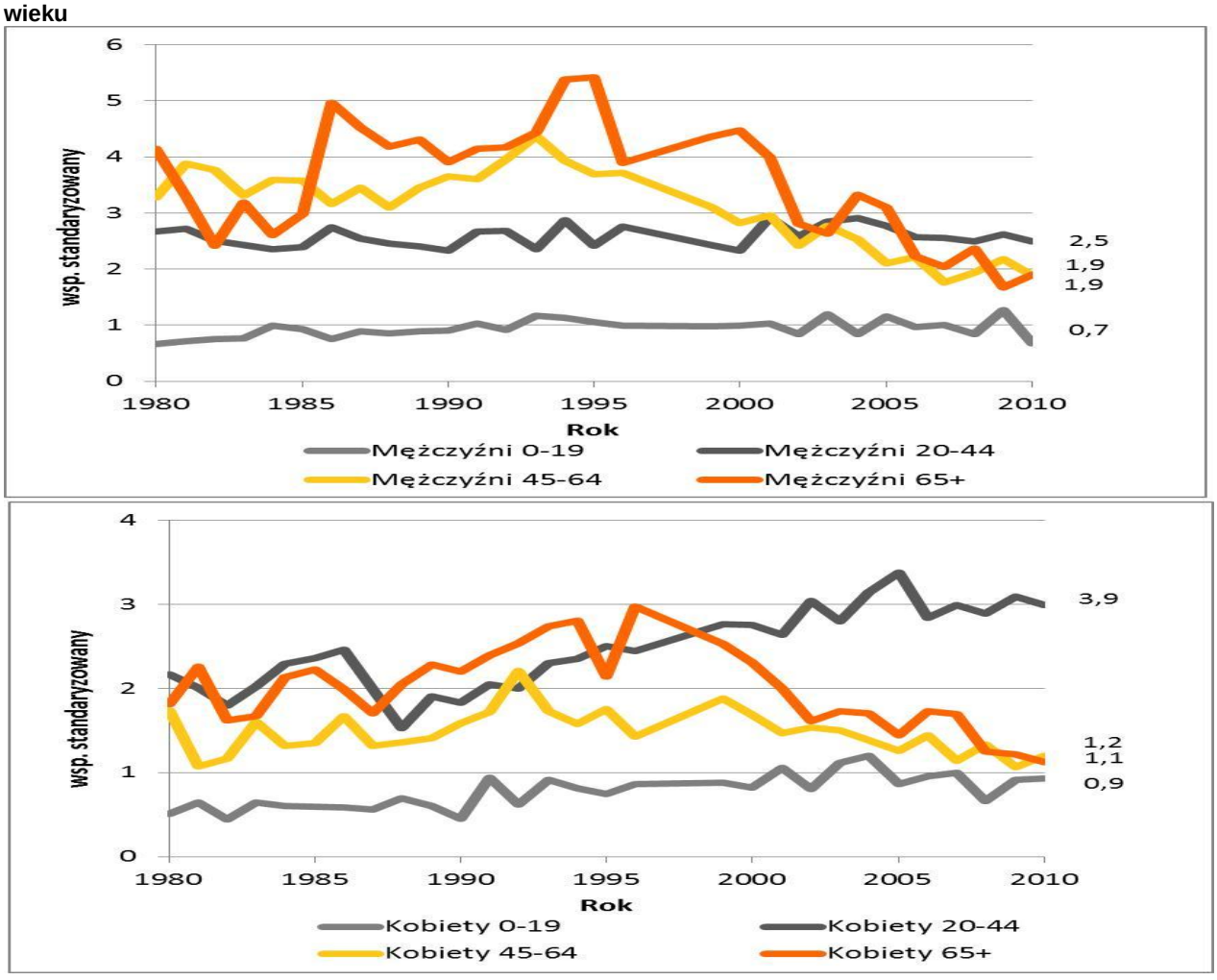
Rycina 2. Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku



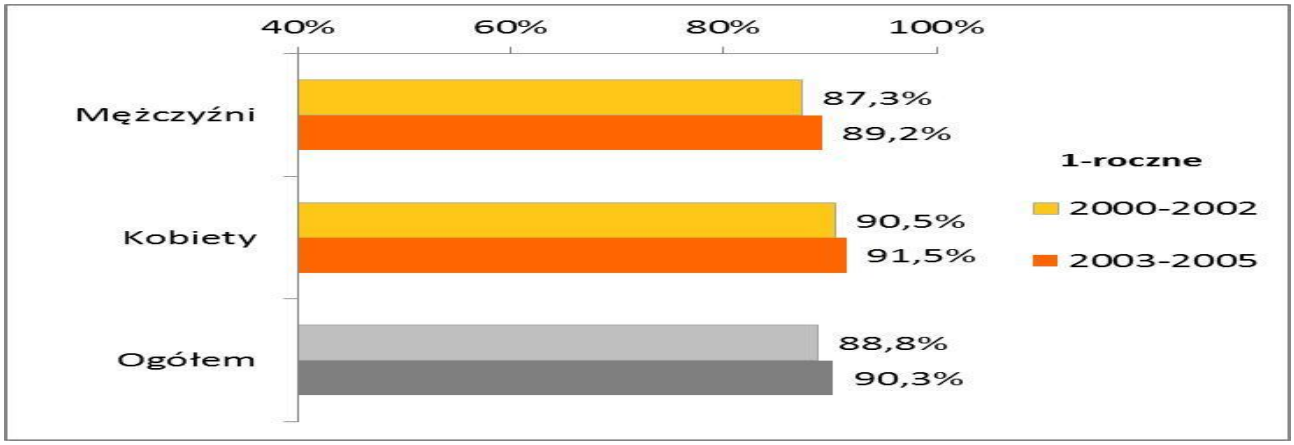
Rycina 3. Trendy zachorowalności na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 1980-2010



Rycina 4. Trendy zachorowalności na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 1980-2010 w wybranych grupach wieku



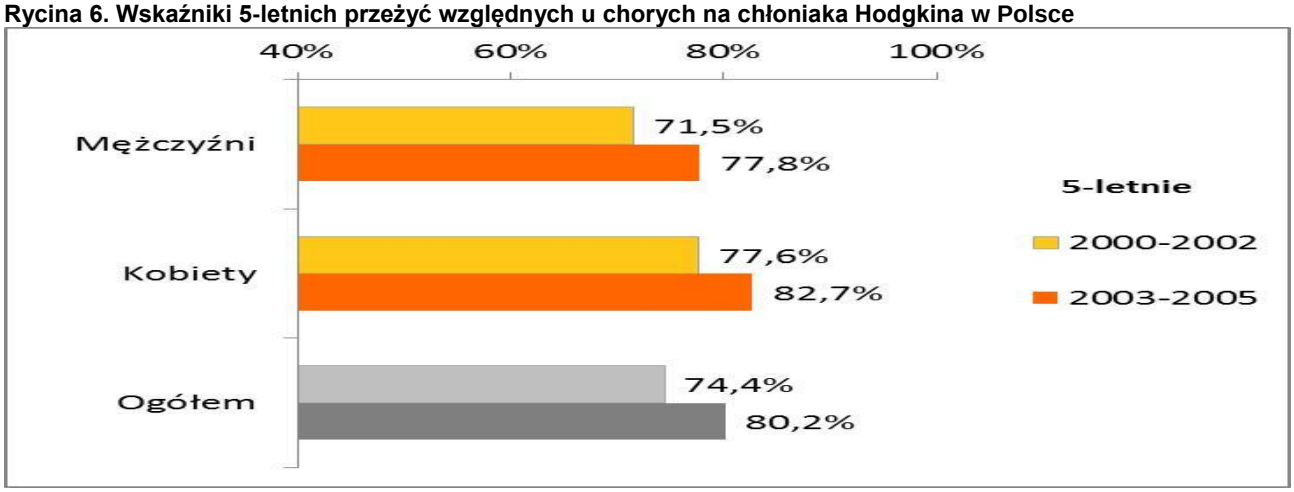
Rycina 5. Wskaźniki 1-rocznych przeżyć względnych u chorych na chłoniaka Hodgkina w Polsce



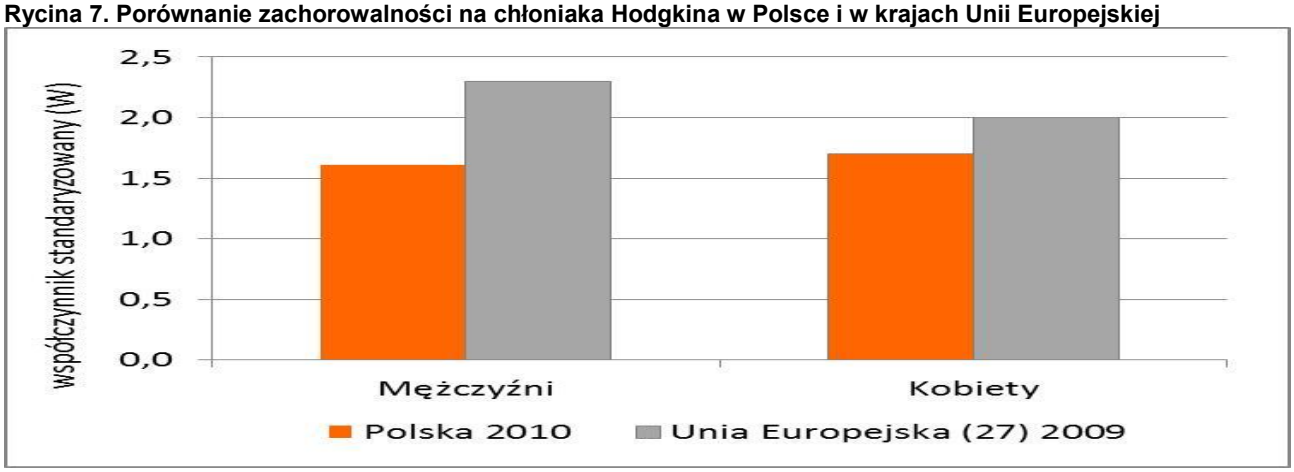
Przeżycia

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano chłoniaka Hodgkina w latach 2000-2002 1-roczne wskaźniki przeżyć wynosiły 87,3% u mężczyzn i 90,5% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-rocznych uległ nieznacznej poprawie: wśród mężczyzn do 89,2%, wśród kobiet do 91,5% (Ryc. 6). zdiagnozowanych. Wskaźniki 5-letnich przeżyć wśród pacjentów z chorobą Hodgkina w ciągu pierwszej dekady XXI znacząco poprawiły się: u mężczyzn z 71,5% do 77,8%, natomiast u kobiet z 77,6% do 82,7% (Ryc. 7).

Rycina 6. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na chłoniaka Hodgkina w Polsce



Rycina 7. Porównanie zachorowalności na chłoniaka Hodgkina w Polsce i w krajach Unii Europejskiej



W 2010 roku w Polsce częstość zachorowań na chłoniaka Hodgkina była niższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku): o około 40% u mężczyzn i prawie 20% u kobiet.

Umieralność

Chłoniaka Hodgkina stanowi u obu płci około 0,2% zgonów (Ryc. 8). W 2010 roku stwierdzono w Polsce 189 przypadków zgonu z powodu tego schorzenia (Tab. 2).

Rycina 8. Częstość zgonów na chłoniaka Hodgkina w Polsce w 2010 roku

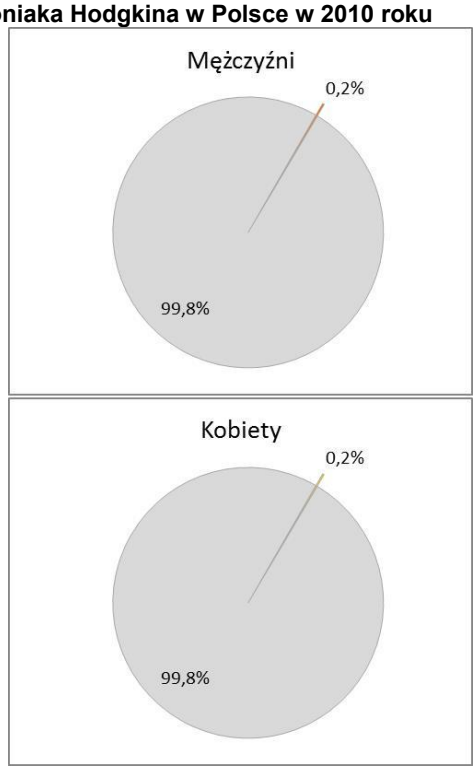
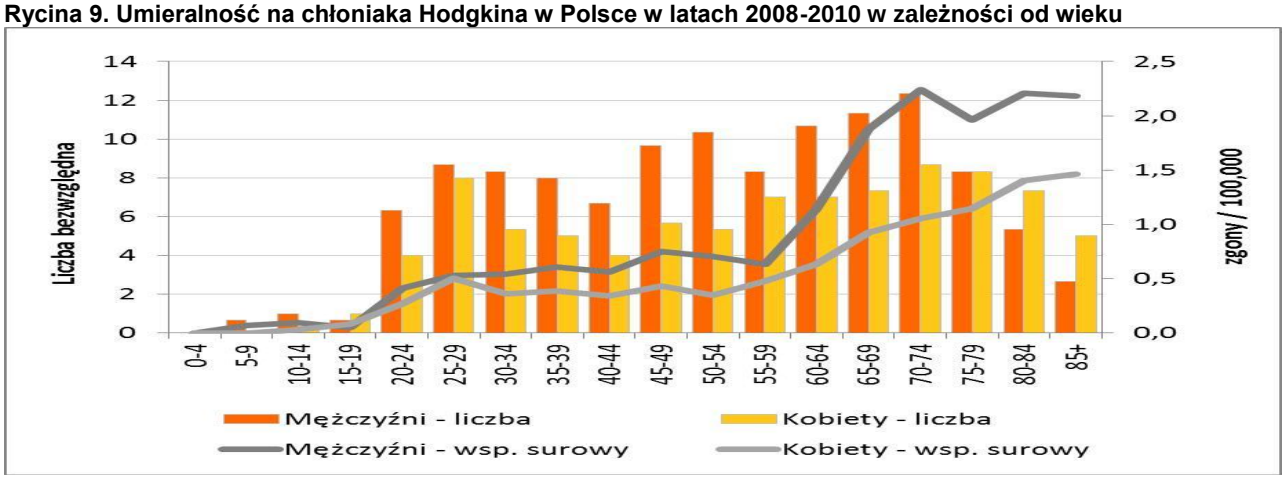


Tabela 2. Umieralność na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 1965-2010

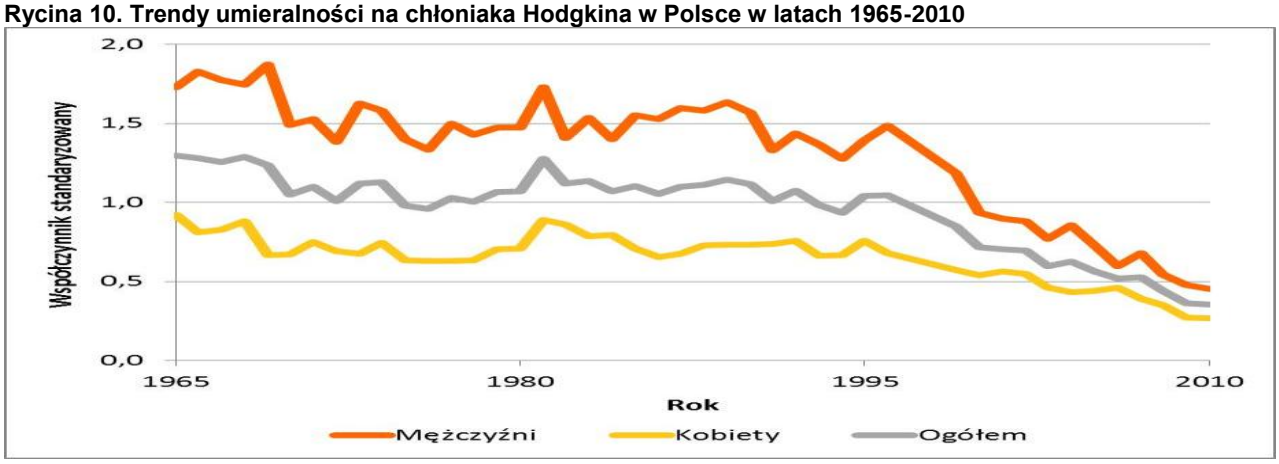
Rok	Mężczyźni		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1965	265	1,7	1,7
1970	235	1,5	1,5
1980	272	1,6	1,5
1990	328	1,8	1,6
2000	217	1,2	0,9
2010	111	0,6	0,5
Rok	Kobiety		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1965	160	1,0	0,9
1970	123	0,7	0,7
1980	160	0,9	0,7
1990	176	0,9	0,7
2000	154	0,8	0,5
2010	78	0,4	0,3
Rok	Ogółem		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1965	425	1,3	1,3
1970	358	1,1	1,1
1980	432	1,2	1,1
1990	504	1,3	1,1
2000	371	1,0	0,7
2010	189	0,5	0,4

Począwszy od 20 roku życia liczba zgonów w poszczególnych grupach wiekowych pozostaje na podobnym poziomie. Umieralność utrzymuje się na stałym poziomie między 20 a 60 rokiem życia, po czym w kolejnych dekadach życia zwiększa się (Ryc. 9). Współczynniki umieralności są nieco wyższe u mężczyzn. W polskiej populacji od połowy lat 90. ubiegłego wieku nastąpiło przyspieszenie obserwowanej już wcześniej spadkowej tendencji umieralności (Ryc. 10). W populacji mężczyzn w grupie 20-44 lata spadek umieralności utrzymuje się od lat 60 XX wieku. Wśród mężczyzn w średnim wieku (45-64 lat) i starszych (po 65 roku życia) po okresie stabilizacji spadek umieralności rozpoczął się w ostatniej dekadzie XX wieku. Podobne zjawisko widoczne jest wśród kobiet: długotrwały spadek umieralności wśród młodych dorosłych kobiet i wyraźnie zaznaczone zmniejszanie się umieralności po okresie stabilizacji współczynników wśród kobiet w średnim i starszym wieku (Ryc. 11).

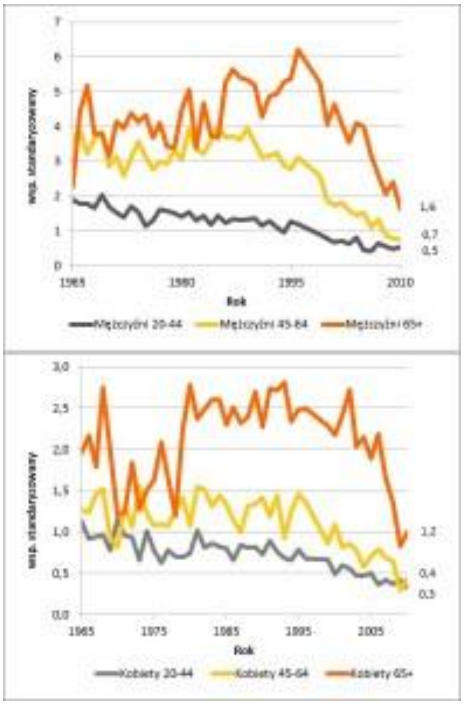
Rycina 9. Umieralność na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku



Rycina 10. Trendy umieralności na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 1965-2010



Rycina 11. Trendy umieralności na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 1965-2010 w wybranych grupach wieku



Umieralność z powodu choroby Hodgkina jest w Polsce wyższa niż średnia dla Unii Europejskiej u mężczyzn ($0,5/10^5$ wobec $0,4/10^5$), natomiast w populacji kobiet nieco wyższą wartość wykazywał średni współczynnik dla krajów Unii Europejskiej (Ryc. 12).

Rycina 12. Porównanie umieralności na chłoniaka Hodgkina w Polsce i w krajach Unii Europejskiej

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów http://onkologia.org.pl/chloniak-hodgkina-c81/, data dostępu 08.01.2013r.

Etiologia i czynniki ryzyka:

Dotychczas nie poznano przyczyn tej choroby. Pod uwagę brane są predyspozycje genetyczne i wpływ czynników środowiskowych lub infekcyjnych, szczególnie w dzieciństwie i młodym wieku. Coraz liczniejsze dowody wskazują na to, że zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) wiąże się patogenetycznie z rozwojem HL. U pacjentów z HL występuje upośledzona odporność typu komórkowego i z tego powodu stwierdza się anergię (12–25%) lub zmniejszoną reakcję na antygeny wstrzyknięte śródskórnie.

Objawy kliniczne:

Ziarnica złośliwa jest chorobą nowotworową węzłów chłonnych. U ponad 80% pacjentów umiejscawia się powyżej przepony. Objawy ogólne występują u około 30% chorych. Mogą to być: gorączka (powyżej 38°C), nocne poty oraz ubytek masy ciała.

Ziarnica złośliwa zlokalizowana pozawęzłowo występuje rzadko, bowiem u 10% chorych. Może ona być efektem zajęcia narządu przez ciągłość bądź rozsiewu droga krwi. Najczęstsze lokalizacje pozawęzłowe to: śledziona, płuca, wątroba, szpik kostny.

U dzieci w początkowym okresie HL przebiega zwykle skąpoobjawowo. Czas trwania symptomów może być różny i wynosić nawet kilka miesięcy. W większości przypadków jedynym objawem jest wolno narastające jednostronne lub obustronne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych. Rzadziej zajęte są węzły chłonne pachowe i pachwinowe. Dołączające się zakażenia górnych dróg oddechowych mogą powodować zwiększenie rozmiarów badanych wcześniej węzłów chłonnych szyjnych oraz powiększenie kolejnych. Po zastosowaniu antybiotyków węzły chłonne mogą przejściowo się zmniejszyć, co może się przyczynić do opóźnienia rozpoznania HL. W wywiadzie należy uwzględnić czas trwania powiększenia węzłów chłonnych oraz obecność innych objawów, takich jak: kaszel, męczliwość, duszność, nawracające zakażenia dróg oddechowych, bóle brzucha, wysypki skórne, a także zastosowane dotychczas leczenie i jego efekty. Należy również ustalić, czy występują objawy ogólne, takie jak: gorączka powyżej 38∞C, zlewne poty nocne, ubytek masy ciała większy niż 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy, a także świąd skóry (u dzieci z HL występuje wyjątkowo).

Najczęstszym objawem klinicznym jest niesymetryczne powiększenie obwodowych węzłów chłonnych szyjnych oraz nadobojczykowych (60–80%). We wczesnym okresie choroby zajęte węzły chłonne szyjne mogą się nie różnić od węzłów powiększonych z powodu ostrych lub przewlekłych zakażeń w jamie ustnej i gardle. Rzadziej stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych pachowych (10%) i pachwinowych (10–15%). Węzły chłonne są elastyczne, niebolesne, zrastają się w pakiety, nie naciekają skóry, nie towarzyszą im owrzodzenia i przetoki. Rozrost nowotworowy często (60%) obejmuje także węzły chłonne śródpiersia i/lub wnęk płuc, rzadziej — jamy brzusznej. Powiększona może być także wątroba i/lub śledziona. Mały lub umiarkowanych rozmiarów guz śródpiersia może nie dawać żadnych objawów klinicznych lub objawiać się jedynie kaszlem. Natomiast duże zmiany w śródpiersiu mogą powodować objawy uciskowe (kaszel, duszność), a w skrajnych przypadkach występuje zespół żyły głównej górnej (ok. 2%), który przejawia się dusznością, sinicą, kaszlem, poszerzeniem żył szyi oraz górnej części klatki piersiowej i stanowi zagrożenie

życia. Innym stanem naglącym jest nadtwardówkowy ucisk guza kanału kręgowego (< 1%), któremu towarzyszą ból, zwiększenie lub zmniejszenie napięcia mięśni i zaburzenia czucia.

U pacjentów z HL objawy hematologiczne nie są charakterystyczne. Niedokrwistość, najczęściej niedobarwliwą, w różnym stopniu nasilenia stwierdza się u 1–25% chorych. Sporadycznie występują niedokrwistość autoimmunizacyjna z dodatnim testem Coombsa i idiopatyczna małopłytkowość. Liczba krwinek białych najczęściej jest miernie podwyższona, u około 15% pacjentów stwierdza się eozynofilię, a limfopenia (< 1000/mm^3) występuje w 20% przypadków. U większości chorych (60–80%) OB jest znacznie przyspieszone (> 50 mm po godzinie). U części dzieci z HL stwierdza się nieprawidłowe parametry układu odpornościowego, między innymi ujemne wyniki testów skórnych, podwyższoną aktywność limfocytów supresorowych i pogorszenie funkcji granulocytów.

Charakterystyczne dla choroby komórki nowotworowe R-S i H mogą wydzielać cytokiny wpływające na występowanie różnych objawów klinicznych choroby, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i zmiany w obrazie histopatologicznym zajętych tkanek. Interleukina 1 odpowiada za limfoproliferację, gorączkę, nocne poty, niedoczynność limfocytów T i włóknienie. Spadek masy ciała może być spowodowany nadmiarem czynników martwicy guza (TNF, *tumor necrosis factor*). Interleukina 5 powoduje eozynofilię w krwi obwodowej i nacieki z komórek kwasochłonnych w tkankach zajętych przez chorobę, a interleukina 6 — wpływa na zwiększenie liczby płytek krwi. Wydzielane w nadmiarze hematopoetyczne czynniki wzrostu powodują mieloproliferację oraz nacieki makrofagów i granulocytów

Diagnostyka:

Podstawę rozpoznania stanowi ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub innej nacieczonej tkanki. Podstawę klasyfikacji stanowią różnice w morfologii komórek nowotworowych oraz w otaczających je środowiskach. Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka Hodgkina musi być zawsze uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds. Według tej klasyfikacji stopień zaawansowania obejmuje liczbę i lokalizację zajętych węzłów chłonnych lub narządów pozalimfatycznych, oraz obecność objawów ogólnych.

Kryteria klasyfikacji Anna Arbor z modyfikacją Costwolds:

I — zajęcie pojedynczej grupy węzłowej lub narządu limfatycznego (śledziona, grasica, pierścień Waldeyera) albo ograniczone zajęcie 1 narządu pozalimfatycznego (IE)
II — zajęcie 2 lub więcej grup węzłowych albo narządu limfatycznego lub zajęcie ograniczone przez ciągłość pojedynczego narządu pozalimfatycznego po jednej stronie przepony
III — zajęcie grup węzłowych lub narządu limfatycznego albo zajęcie ograniczone przez ciągłość pojedynczego narządu pozalimfatycznego po obu stronach przepony
IV — rozlane albo uogólnione zajęcie co najmniej 1 narządu pozalimfatycznego z zajęciem grup węzłowych lub bez niego
A — bez objawów B
B — objawy B (tj. niewyjaśniona gorączka > 38°C, zlewne nocne poty, niezamierzona utrata masy ciała > 10% w ciągu 6 mies.)
X — obecność masywnych zmian (poszerzenie śródpiersia o > 1/3 szerokości klatki piersiowej na wysokości Th5/6 lub wielkość zmiany węzłowej > 10 cm)
E — zajęcie odosobnione pojedynczego narządu pozalimfatycznego lub przez ciągłość z zajętych węzłów (z wyjątkiem zajęcia wątroby lub szpiku kostnego)

U każdego chorego z rozpoznaniem HL należy przeprowadzić dokładne badanie podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne oraz obrazowe. Szczegółowy wywiad powinien uwzględnić obecność objawów ogólnych. W badaniu przedmiotowym należy zwrócić uwagę na ocenę obwodowych węzłów chłonnych, płynów w jamach ciała, występowanie cech zespołu żyły głównej górnej, hepatosplenomegalię. Zaleca się także odnotowanie stopnia sprawności według kali Karnofsky'ego i/lub WHO.

W wymaganych do diagnostyki badaniach laboratoryjnych należy ocenić wartość OB., która ma znaczenie rokownicze we wczesnych stadiach choroby oraz koreluje z odpowiedzią na leczenie i z nawrotem choroby. W każdym przypadku podejrzenia choroby należy wykonać mielogram o trepanobiopsję szpiku, morfologię

krwi obwodowej z rozmazem, badania biochemiczne wydolności wątroby i nerek, oznaczyć aktywność dehydrogenazy mleczanowej, stężenie β_2-mikroglobuliny, proteinogram, stężenie białka C-reaktywnego, badania wirusologiczne w kierunku zakażenia wirusem wątroby typu B i C oraz HIV, a także elektrokardiogram i echokardiografię w celu oceny frakcji wyrzutowej serca.

Badania obrazowe, w tym tomografia komputerowa klatki piersiowej, szyi, jamy brzusznej i miednicy umożliwiają wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji HL niedostępnych w badaniu przedmiotowym. Rezonans magnetyczny powinien być wykonany wówczas, gdy potrzeba jest zróżnicowania zmian naciekowych w tkankach miękkich oraz w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. W przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego, zaleca się wykonanie badań endoskopowych. Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) jest coraz częściej wykorzystywana w ocenie stopnia zaawansowania choroby przed rozpoczęciem leczenia. Metoda ta pozwala również na porównanie zmian aktywności metabolicznej narządów zajętych przez HL, do wczesnej oceny terapii oraz do kontroli zakończenia procesu terapeutycznego.

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym w HL jest stopień zaawansowania choroby. Podział chorych w zależności od stopnia zaawansowania i czynników rokowniczych, zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) i German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG), zaprezentowano w tabeli poniżej (Tab. 3).

Tabela 3 Podział chorych na chłoniaka Hodgkina w zależności od stopnia zaawansowania i czynników rokowniczych

Grupy chorych	EORTC/GELA	GHSG
Z wczesną postacią HL o korzystnym rokowaniu bez czynników ryzyka	CS I–II bez czynników ryzyka (nadprzeponowa)	CS I–II bez czynników ryzyka
Z wczesną postacią HL o niekorzystnym rokowaniu z czynnikami ryzyka (pośrednia)	CS I–II z ≥ 1 czynnikiem ryzyka (nadprzeponowa)	CS I, IIA z ≥ 1 czynnikiem ryzyka CS IIB z C/D, ale bez A/B
Z zaawansowaną postacią HL	CS III–IV	CS IIB z A/B CS III–IV
Czynniki ryzyka	A. Duże śródpiersie B. Wiek ≥ 50 lat C. Podwyższone OB D. Zajęcie ≥ 4 regionów	A. Duże śródpiersie B. Lokalizacja pozawęzłowa C. Podwyższone OB D. Zajęcie ≥ 3 regionów

CS – stopień zaawansowania klinicznego; Hl – chłoniak Hodgkina;

Leczenie:

Obraz histologiczny HL jest bardzo charakterystyczny. Chłoniak Hodgkina powinien być różnicowany z chłoniakami nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), takimi jak pierwotny chłoniak śródpiersia B-komórkowy, chłoniaki rozlane z dużych komórek B, chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (patrz rozdziały *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B* i *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*).

Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby, z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia. U młodych mężczyzn przed rozpoczęciem chemioterapii należy rozważyć zamrożenie nasienia.

Ziarnica złośliwa jest rozrostem o dużej chemio- i promieniowrażliwości.

Planując terapię należy brać pod uwagę czynniki pogarszające rokowanie. Czynniki te zostały opracowane według Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego i przedstawione w tabeli poniżej (Tab. 4)

Tabela 4 Obciążające czynniki rokownicze według Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego dla zaawansowanej postaci chłoniaka Hodgkina

Stężenie albumin w surowicy < 40 g/l
Stężenie hemoglobiny < 10,5 g/dl
Płeć męska
Wiek > 45 lat

Stadium zaawansowania IV według Ann Arbor
Liczba leukocytów > 15 g/l
Liczba limfocytów < 0,6 g/l lub 8% w rozmazie krwi obwodowej

Radioterapię jako jedyną metodę leczenia stosuje się wyłącznie u chorych z postacią guzkową z przewagą limfocytów w najwcześniejszych stopniach zaawansowania. Pozostali chorzy wymagają podania chemioterapii skojarzonej z radioterapią lub bez.

We wczesnych stopniach zaawansowania u chorych z postacią klasyczną chłoniaka Hodgkina leczenie polega na 4-6 kursów chemioterapii według programu ABVD[2] i następnie napromienieniu zajętych pierwotnie okolic węzłowych.

Zaawansowane postacie choroby leczy się 6-8 kursami ABVD i we wskazanych przypadkach, napromienieniem zajętych pierwotnie okolic, zwłaszcza gdy masa nowotworu jest duża.

U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu można stosować intensywne programy wielolekowe o dużej toksyczności (BEACOPP) lub wykonać autologiczne przeszczepienie szpiku kostnego lub komórek macierzystych w pierwszej remisji. Schemat BEACOPP nie powinien być jednak stosowany u chorych powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji,głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową, sięgającą nawet 50% przy chemioterapii mieloablacyjnej.

Uwaga analityka:

W dostępnej literaturze medycznej nie odnaleziono danych objaśniających znaczenia następujących klasyfikacji: C81.7 – inna choroba Hodgkina; C81.9 – choroba Hodgkina nie określona. W związku z tym opis problemu zdrowotnego, jak również analiza kliniczna, została ograniczona do jednostek chorobowych o klasyfikacji C 81 wraz z następującymi rozszerzeniami: C81.0 – przewaga limfocytów; C81.1 – stwardnienie guzkowe; C81.2 – mieszanokomórkowa; C81.3 – zmniejszenie limfocytów.

Zgodnie z otrzymaną opinią konsultanta wojewódzkiego ds. hematologii stwierdza się, że w praktyce klinicznej rozpoznanie chłoniaka Hodgkina opiera się na histologicznym badaniu pobranego węzła chłonnego i mieści się w zakresie C81.0 do C81.3. Pozostałe przypadki wynikają raczej z trudności w ocenie przez patomorfologa i w codziennej praktyce występują sporadycznie lub wcale. Zgodnie z opinią, zawsze należy dążyć do precyzyjnej diagnozy, która ma znaczenie rokownicze.

Źródło:
Wróbel 2013 [1]
Szczeklik 2013 [2]
Balwierz 2011[3]
*Kordka 2007[*4]
nadesłane opinie eksperckie

2.1.1.Następstwa choroby lub stanu zdrowia

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia, w szczególności prowadzące do

- ☑ *przedwczesnego zgonu*
- ☑ *niezdolności do samodzielnej egzystencji*
- ☑ *niezdolności do pracy*
- ☑ *przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby*

[2] ABVD – chemioterapii, w skład której wchodzą: adriamycyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna.

☑ *obniżenia jakości życia*

Źródło: uzupełniono na podstawie zebranej literatury i otrzymanych opinii eksperckich

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1.Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Istotność wnioskowanej technologii medycznej:

☐ *ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia*

☐ *ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia*

☐ *zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi*

☑ *poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość*

Źródło: uzupełniono na podstawie zebranej literatury i otrzymanych opinii eksperckich

2.2.2.Opis świadczeń alternatywnych

Na podstawie powyższych źródeł, jak również nadesłanych opinii eksperckich i odnalezionych rekomendacji klinicznych stwierdza się, że obecnie opcjami alternatywnymi najczęściej stosowanymi w wskazaniu C 81 wraz z rozszerzeniami są schematy chemioterapii linii BEACOPP, ABVD, a także schematy DHAP/IGEV/ICE stosowane u tzw. populacji obciążonej (*vulnerable*). Dodatkowo eksperci wskazują na możliwe zastosowanie substancji brentuksymab vedotin. Ponadto, w leczeniu chłoniaka Hodgkina stosuje się radioterapię miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT) jako monoterapię bądź terapię wspomagającą leczenie chemioterapeutykami. Skrótowe opisy schematów chemioterapii znajdują się w poniższej tabeli. Dane szczegółowe dotyczące stosowania substancji w obecnie zalecanych wskazaniach zostały opisane w dziale rekomendacji (rozdz. 4).

Tabela 5. Charakterystyka komparatorów

Lp	BEACOPP	
1	**Substancja czynna**	**Bleomycyna**
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 DC
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Dawka (całkowita) zależna jest od wskazania terapeutycznego, wieku, czynności nerek i skojarzenia z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Wskutek tego mogą być podawane np. jedno lub dwa wstrzyknięcia na tydzień. Lekarz ustali dawkę bleomycyny, długość trwania leczenia oraz liczbę zabiegów leczniczych. Mogą się one różnić w zależności od pacjenta.
	Mechanizm działania	Cytostatyk należący do grupy antybiotyków przeciwnowotworowych otrzymywany ze szczepu Streptymoes verticillus. Jest mieszaniną związków peptydowych. Mechanizm działania nie jest do końca poznany. Lek powoduje rozrywanie podwójnej spirali DNA. Okres półtrwania wynosi 4 h. Usuwany z organizmu głównie przez nerki.
	Przeciwskazania	uczulenie na bleomycynę; infekcja płuc lub inne problemy z płucami. rozpoznany zespół ataksja-teleangiektazja, karmienie piersią.
	Ostrzeżenia	zaburzenia czynności nerek lub wątroby, choroba płuc, jeśli pacjent poddawany był w przeszłości radioterapii w obrębie płuc lub jeśli pacjent poddawany jest radioterapii podczas leczenia bleomycyną, jeśli pacjent przyjmuje tlen, jeśli pacjent

		jest w wieku powyżej 60 lat.
	Pozwolenie FDA/EMA	1973 r.
2	**Substancja czynna**	**Etopozyd**
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 CB
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Zazwyczaj stosowana dawka etopozydu to 60-100 mg/m2 pc., podawane w powolnym wlewie dożylnym (przez 30 do 60 minut) przez kolejnych 5 dni. Całkowita dawka nie może przekroczyć 400 mg/m2 pc. przez cały cykl leczenia. Dawka powinna być dostosowana do odpowiedzi klinicznej i hematologicznej oraz tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta. Etopozyd hamuje czynność szpiku kostnego, z tego względu cykl leczenia nie powinien być powtarzany częściej niż w odstępach 21-dniowych. Nowy cykl leczenia nie powinien być rozpoczynany do czasu odzyskania prawidłowej czynności układu krwiotwórczego. Aby uniknąć wytrącania się osadu, stężenie etopozydu w roztworze do infuzji nie powinno być większe niż 0,25 mg/ml.
	Mechanizm działania	Etopozyd jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny. Etopozyd wykazuje działanie cytotoksyczne hamujące topoizom erazy II, enzymu rozszczepiającego dwa łańcuchy DNA podczas transkrypcji, replikacji i procesu odnowy. Etopozyd stabilizuje kompleks utworzony przez połączenie fragmentu białkowego enzymu z grupą 5-fosforanową rozciętego łańcucha DNA. W związku z powyższym zmniejsza możliwości naprawy podwójnego łańcucha cząstki DNA.
	Przeciwskazania	Nadwrażliwość na etopozyd lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby. Ciężka mielosupresja szpiku kostnego (liczba leukocytów <2 000/mm3 lub liczba płytek krwi <75 000/mm3. Ciąża i karmienie piersią.
	Ostrzeżenia	Etopozyd powinien być podawany wyłącznie pod ścisłym nadzorem wykwalifikowanego lekarza onkologa, doświadczonego w stosowaniu cytostatyków.
	Pozwolenie FDA/EMA	1983 r.
3	**Substancja czynna**	**Adriamycyna (doksorubicyna)**
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 DB
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Podawanie dożylne (iv.) Całkowita dawka doksorubicyny na cykl może się różnić w zależności od wskazania oraz zastosowanego schematu leczenia (np. lek może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi). Doksorubicynę należy podawać we wlewie dożylnym w 0,9% roztworze sodu chlorku lub 5% roztworze glukozy przez okres nie krótszy niż 3 minuty i nie dłuższy niż 10 minut w celu ograniczenia ryzyka zakrzepicy lub wynaczynienia pozażylnego. Nie zaleca się podawania produktu w szybkich wstrzyknięciach dożylnych (bolus) ze względu na ryzyko wynaczynienia, do którego może dojść nawet w przypadku prawidłowego wkłucia do światła naczynia żylnego potwierdzonego aspiracją krwi. Schematy ze standardową dawką początkową. W przypadku stosowania doksorubicyny w monoterapii zalecana standardowa dawka początkowa w jednym cyklu u dorosłych wynosi 60-90 mg/m2 powierzchni ciała. Całkowita dawka początkowa w jednym cyklu może zostać podana w postaci dawki pojedynczej lub podzielonej w ciągu 3 kolejnych dni lub w 1. i 8. dniu cyklu. W przypadku prawidłowego ustępowania objawów toksycznego działania produktu (dotyczy to zwłaszcza zahamowania czynności szpiku kostnego i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej) każdy cykl leczenia należy powtarzać co 3-4 tygodnie. Wykazano, że skuteczne jest również podawanie doksorubicyny według schematu 10-20 mg/m2 raz na tydzień. W przypadku stosowania doksorubicyny jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o potencjalnie podobnej toksyczności zalecana dawka w jednym cyklu wynosi od 30 do 60 mg/m^2

	Mechanizm działania	Doksorubicyna jest cytotoksycznym antybiotykiem antracyklinowym izolowanym z hodowli Streptomyces peucetius var. caesius. Uważa się, że wpływ cytotoksyczny doksorubicyny na komórki nowotworów złośliwych i jej toksyczne działanie na różne narządy są związane ze zdolnością do łączenia się z DNA w mechanizmie interkalacji. Interkalacja hamuje replikację nukleotydów i działanie polimeraz DNA i RNA. Ważnym mechanizmem działania cytotoksycznego doksorubicyny wydaje się jej interakcja z topoizomerazą II prowadząca do powstania rozszczepialnych kompleksów z DNA.
	Przeciwskazania	Leczenie produktem Adriblastina PFS jest przeciwwskazane: - u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na doksorubicynę lub na którykolwiek z pozostałych składników produktu i inne antracykliny lub antracenodiony 3 − u pacjentów z długotrwałym zahamowaniem czynności szpiku kostnego − u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby − u pacjentów z ciężką niewydolnością mięśnia sercowego − u pacjentów po niedawno przebytym zawale serca − u pacjentów z ciężką arytmią −u pacjentów po przebytym leczeniu maksymalnymi skumulowanymi dawkami doksorubicyny, daunorubicyny, epirubicyny, idarubicyny i (lub) innymi antracyklinami i antracenodionami
	Ostrzeżenia	Adriamycyna powinna być podawana wyłącznie pod ścisłym nadzorem wykwalifikowanego lekarza onkologa, doświadczonego w stosowaniu cytostatyków.
	Pozwolenie FDA/EMA	bd
4	**Substancja czynna**	**Cyklofosfamid**
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 AA
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Cyklofosfamid powinien być podawany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu tego produktu. • Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki. W przypadku podawania w bezpośrednim wstrzyknięciu, cyklofosfamid do podawania pozajelitowego należy rozpuścić w soli fizjologicznej (0,9% sodu chlorek). Cyklofosfamid rozpuszczony w wodzie jest hipotoniczny i nie powinien być bezpośrednio wstrzykiwany W celu przygotowania wlewu, cyklofosfamid należy rozpuścić w jałowej wodzie i podawać dożylnie. Przed podaniem pozajelitowym substancja musi być całkowicie rozpuszczona.
	Mechanizm działania	Jest to produkt cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny in vitro i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentacje łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.
	Przeciwskazania	Cyklofosfamid jest przeciwwskazany u pacjentów z: • nadwrażliwością na cyklofosfamid, na którykolwiek z jego metabolitów lub na jakikolwiek inny składnik leku; • obturacją odpływu moczu.

	Ostrzeżenia	Czynniki ryzyka wystąpienia efektów toksycznych cyklofosfamidu i ich następstw mogą stanowić przeciwwskazania, jeśli cyklofosfamid nie jest stosowany w leczeniu stanu zagrażającego życiu. W takich przypadkach konieczna jest indywidualna ocena ryzyka i spodziewanych korzyści.
	Pozwolenie FDA/EMA	1959 r.
5	**Substancja czynna**	**Winkrystyna**
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 CA
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Rozpuszczalnik dodaje się do fiolki zawierającej substancję czynną w postaci proszku. Tak przygotowany roztwór zawiera 0,1 mg substancji czynnej w 1 ml roztworu. Następnie roztwór ten należy rozcieńczyć za pomocą roztworu chlorku sodu 0,9% i podać w postaci wlewu lub wstrzyknięcia dożylnego. 1,0 do 1,4 mg (maksymalnie 2 mg) na m2 powierzchni ciała w pojedynczej dawce raz w tygodniu. Całkowita dawka winkrystyny użyta w trakcie jednego kursu leczenia nie powinna przekraczać 10 do 12 mg na m2 powierzchni ciała. Powyższe dawkowanie stosuje się również w większości rodzajów skojarzonego leczenia cytostatykami. Dawkę indywidualną należy ustalić bardzo dokładnie ze względu na możliwość przedawkowania, które może nawet spowodować zgon pacjenta.
	Mechanizm działania	Winkrystyna, alkaloid pochodzenia roślinnego (Catharanthus roseus), jest cytostatykiem hamującym tworzenie się w komórce wrzeciona kariokinetycznego, co prowadzi to zatrzymania mitozy w stadium metafazy. Winkrystyna wiążąc się z wewnątrzkomórkowym białkiem – tubuliną i hamuje powstawanie mikrotubuli biorących udział w procesie mitozy. W komórkach nowotworowych hamuje wybiórczo mechanizmy naprawy DNA oraz syntezę RNA (hamuje polimerazę RNA zależną od DNA).
	Przeciwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą - Zahamowanie czynności szpiku - Choroby neurologiczne - Infekcje bakteryjne i wirusowe
	Ostrzeżenia	Dooponowe lub dokanałowe podanie winkrystyny prowadzi do zgonu.
	Pozwolenie FDA/EMA	1963
6	**Substancja czynna**	**Prokarbazyna**
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 XB
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	Kapsułki doustne
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Doustnie zazwyczaj 100 mg/m^2 pc przez 2 tygodnie, co 4 tygodnie.
	Mechanizm działania	Pochodna metylohydrazyny o działaniu cytostatycznym. Powoduje degradację oraz zahamowanie syntezy DNA, RNA i białek przez tworzenie wolnych rodników. Zaburza procesy metylacji kwasów nukleinowych w transmetylacji DNA i t-RNA. Wykazuje właściwości alkilujące. Po podaniu doustnym dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Jest metabolizowana w wątrobie przez układ enzymatyczy cytochrom P450.
	Przeciwskazania	Leukopenia poniżej $3x10^9$/L Trombocytopenia poniżej $100x10^9$/L Ciąża
	Ostrzeżenia	Ciąża i karmienie piersią
	Pozwolenie FDA/EMA	1969
7	**Substancja czynna**	**Prednizon**
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	A 07 EA
	Dawka DDD	bd

	Postać farmaceutyczna	tabletki, czopki, roztwór do picia
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Ustala się indywidualnie. Dawkę dzienną podaje się w 4-6 równych częściach. Początkowo zwykle 20-60 mg dziennie. Następnie zmniejsza się dawkę do 5-10 mg optymalnie. W leczeniu długotrwałym 0,3-0,5 mg/kg m.c., nie dłużej jak przez 3 tygodnie. Maksymalna dawka dobowa wynosi 80 mg.
	Mechanizm działania	Syntetyczna pochodna kortyzonu z grupy glikokortykosteroidów działająca przeciwzapalnie i przeciwalergicznie dłużej i silniej niż kortyzon, natomiast słabiej mineralotropowo. Działa katabolicznie, hamuje odczyny łącznotkankowe i nasila glukoneogenezę. Nieznacznie wpływa na zatrzymanie Na i wody w organizmie. Wpływa na wydalanie K. Hamuje czynność podwzgórza i przysadki. Wywiera wpływ na układ krwiotwórczy, zmniejszając liczbę granulocytów kwasochłonnych i limfocytów. Łatwo się wchłania z przewodu pokarmowego, w wątrobie szybko ulega przekształceniu do prednizolonu. Okres półtrwania wynosi ok. 60 min. Jest wydalany z moczem, ponad 20% w postaci niezmienionej.
	Przeciwskazania i ostrzeżenia	Układowe zakażenia grzybicze. Prednizon może maskować objawy zakażenia, zmniejszać odporność na zakażenie i zdolność do jego lokalizacji. Osoby leczone powinny unikać ekspozycji na ospę wietrzną i odrę (ich przebieg jest znacznie cięższy, nawet zakończony zgonem). Prednizon może ujawnić utajoną pełzakowicę. Podczas leczenia nie szczepić żywymi szczepionkami wirusowymi. Stosowanie w czynnej gruźlicy powinno być ograniczone do przypadków gruźlicy rozsianej lub o przebiegu piorunującym (przy jednoczesnym leczeniu przeciwgruźliczym). Osoby z gruźlicą utajoną lub dodatnią próbą tuberkulinową należy al.serwować pod kątem rozwoju gruźlicy; w przypadku długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów powinni otrzymywać profilaktycznie leki przeciwgruźlicze. Przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu może wywołać objawy zespołu odstawienia glikokortykosteroidów takie jak: gorączka, bóle mięśni i stawów, złe samopoczucie. W sytuacji zwiększonego stresu może wystąpić konieczność podania zwiększonej dawki szybko działającego glikokortykosteroidu. U chorych z niedoczynnością tarczycy lub marskością wątroby prednizon wykazuje silniejsze działanie. Stosować ostrożnie w przypadku półpaśca ocznego ze względu na ryzyko perforacji rogówki. Podczas leczenia może nasilać się istniejąca wcześniej chwiejność emocjonalna lub skłonności psychotyczne. Mogą również wystąpić zaburzenia psychiczne, takie jak euforia, bezsenność, nagłe zmiany nastroju, zaburzenia osobowości, ciężka depresja, objawy psychozy. Stosować ostrożnie w nieswoistym wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy (jeśli istnieje zagrożenie perforacją), ropniach lub in ich ropnych zakażeniach, uchyłkowatości jelit, świeżych zespoleniach jelitowych, czynnym lub utajonym wrzodzie trawiennym, w zapaleniu przełyku, w zapaleniu żołądka, w nadczynności i niedoczynności tarczycy, niewydolności nerek, nadciśnieniu tętniczym, osteoporozie, miastenii, cukrzycy, upośledzonej czynności wątroby, chorobach serca, zastoinowej niewydolności krążenia, w ostatnio przebytym zawale serca, jaskrze, zakażeniach grzybiczych lub wirusowych, hiperlipidemii, hipoalbuminemii. Prednizon podawany w średnich i dużych dawkach może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, retencję wody i sodu oraz zwiększone wydalanie potasu. Prednizon powoduje także zwiększone wydalanie wapnia.
	Pozwolenie FDA/EMA	bd
Lp	**ABVD**	
1	**Substancja czynna**	**Adriamycyna**
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	jw.
	Dawka DDD	
	Postać farmaceutyczna	
	Dawkowanie na podstawie ChPL	
	Mechanizm działania	
	Przeciwskazania	
	Ostrzeżenia	
	Pozwolenie FDA/EMA	
2	**Substancja czynna**	**Bleomycyna**
	Kod ATC, grupa	jw.

	farmakoterapeutyczna	
	Dawka DDD	
	Postać farmaceutyczna	
	Dawkowanie na podstawie ChPL	
	Mechanizm działania	
	Przeciwskazania	
	Ostrzeżenia	
	Pozwolenie FDA/EMA	
3	**Substancja czynna**	**Winblastyna**
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01 CA
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Dożylnie zazwyczaj 5-10 mg/m^2 pc. w rytmie co 2-4 tygodnie (stosownie do programu leczenia nowotworu). Jeśli stężenie bilirubiny wynosi 26-51 µmol/L (1,5-3 mg%), dawkę winblastyny należy zmniejszyć o 50%, jeśli jest większe niż 51µmol/L (3 mg%), dawkę należy zmniejszyć o 75%.
	Mechanizm działania	Cytostatyk hamujący tworzenie się wrzeciona kariokinetycznego w komórce i w rezultacie powodujący zatrzymanie mitozy w fazie metafazy. Wiążąc się z wewnątrzkomórkową proteiną – tubuliną – nie dopuszcza do powstania mikrotubul biorących udział w procesach mitozy. Winblastyna jest metabolizowana w wątrobie. Metabolizm przebiega trójfazowo; jest wydalana z kałem i moczem.
	Przeciwskazania	Leukopenia, trombocytopenia, niewydolność szpiku uniemożliwiająca prowadzenie chemioterapii przeciwnowotworowej. Nie wolno stosować podczas ciąży.
	Ostrzeżenia	
	Pozwolenie FDA/EMA	bd
4	**Substancja czynna**	**Dakarbazyna**
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L0 1AX04
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji
	Dawkowanie na podstawie ChPL	W chorobie Hodgkina lek podaje się w dawce dobowej 375 mg/m2 p.c./dobę dożylnie w 1. i 15. dniu cyklu w połączeniu z doksorubicyną, bleomycyną i winblastyną.
	Mechanizm działania	Dakarbazyna jest substancją cytostatyczną o działaniu alkilującym, antymetabolit. Działanie przeciwnowotworowe polega na hamowaniu podziałów komórkowych w wyniku hamowania syntezy DNA, RNA i białek.
	Przeciwskazania	- w przypadku znanej nadwrażliwości na dakarbazynę lub na którykolwiek ze składników leku; - w okresie ciąży i karmienia piersią; - w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby lub nerek; - w przypadku jednoczesnego stosowania ze szczepionką przeciwko żółtej febrze, z fenytoiną stosowaną w profilaktyce oraz z żywymi atenuowanymi szczepionkami.
	Ostrzeżenia	Dakarbazyna może hamować czynność krwiotwórczą szpiku kostnego, co jest jej najczęstszym działaniem toksycznym. W czasie stosowania dakarbazyny może dochodzić do zmniejszenia liczby krwinek białych i płytek krwi, jak również do niedokrwistości. Z tego względu lekarz może zalecić kontrolę liczby białych i czerwonych krwinek oraz płytek krwi lub może zadecydować o czasowym zawieszeniu bądź przerwaniu terapii. Dakarbazyna może działać toksycznie na czynność wątroby, zwłaszcza podczas jednoczesnego jej podawania z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Lekarz może zalecić kontrolę rozmiaru i czynności wątroby, jak również liczby białych krwinek. Dakarbazyna może być podawana wyłącznie pod nadzorem lekarza onkologa, mającego doświadczenie w stosowaniu

		chemioterapii przeciwnowotworowej. Lekarz zapewni kontrolę obrazu krwi. Lek może wykazywać silne, nawet zagrażające życiu, szkodliwe działanie na czynność krwiotwórczą szpiku i czynność wątroby oraz powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Z tego względu lekarz zaleci podawanie leku w warunkach szpitalnych, gdzie możliwa jest częstsza kontrola pacjenta. Podczas chemioterapii należy unikać leków działających toksycznie na wątrobę oraz alkoholu. W celu zmniejszenia częstości zaburzeń żołądkowo-jelitowych lekarz może zalecić stosowanie leków przeciwwymiotnych. Podanie leku poza naczynie może spowodować uszkodzenie tkanki i ostry ból. Podczas przygotowania roztworu lub jego podawania, należy unikać kontaktu leku ze skórą i oczami.
	Pozwolenie FDA/EMA	1975
IGEV		
1	**Substancja czynna**	**Ifosfamid**
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L0 1AA06
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Podaje się wyłącznie dożylnie. Dawki zależą od stosowanego programu chemioterapii. W chemioterapii chłoniaków złośliwych 1,5 g mg/m^2 pc. przez 5 kolejnych dni w skojarzeniu z winblastyną i cysplatyną lub etopozydem i cysplatyną w rytmie co 21 dni.
	Mechanizm działania	Cytostatyk o działaniu alkilującym. Powoduje tworzenie się wiązań mostkowych między dwoma nićmi DNA. Ifosfamid jest metabolizowany w wątrobie do 4-hydroksyifosfamidu. Okres półtrwania zależy od sposobu podania; jeśli jest podawany szybko, ma dwufazowy okres półtrwania wynoszący 4-8 h. Bardzo dobrze przenika przez barierę krew-mózg, w odróżnieniu od swoich metabolitów. Jest usuwany głównie przez nerki.
	Przeciwskazania	Niewydolność szpiku uniemożliwiająca prowadzenie chemioterapii przeciwnowotworowej. Nadwrażliwość na ifosfamid. Niewydolność nerek i wątroby. Uszkodzenie nabłonka dróg moczowych po chemio- lub radioterapii albo w przebiegu zakażenie dróg moczowych. Stosowanie w ciąży jest dopuszczone jedynie w sytuacji, gdy jest to bezwzględnie konieczne, np. ciężkie choroby lub stany zagrożenia życia.
	Ostrzeżenia	
	Pozwolenie FDA/EMA	bd
2	**Substancja czynna**	**Gemcytabina**
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L0 1BC05
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do infuzji
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Zazwyczaj stosowana dawka leku to 1 000-1 250 mg leku na każdy metr kwadratowy powierzchni ciała pacjenta. Powierzchnię ciała oblicza się na podstawie pomiaru wzrostu i masy ciała pacjenta. Dawkę leku ustala się w zależności od obliczonej w ten sposób powierzchni ciała. Możliwa jest zmiana dawki lub opóźnienie leczenia w zależności od wyników badania krwi i ogólnego stanu pacjenta. Częstość wlewu zależy od typu nowotworu, z powodu którego pacjent jest leczony. Lek zawsze podaje się we wlewie dożylnym. Wlew trwa około 30 minut.
	Mechanizm działania	Cytostatyk należący do grupy antymetabolitów pirymidyn, analog 2-deoksycytydyny. Pod wpływem kinazy deoksycytydynowej gemcytabinę jest fosforylowana do 2 i 3-fosforanów. Blokuję one syntezę DNA wskutek hamowania działania reduktazy rybonukleotydowej. Gemcytabina jest antymetabolitem. Silnie hamuje działania reduktazy nukleotydowej, licznymi mechanizmami samowzmocnienia swojego działania, co powoduje wzrost stężenia i przedłużenie retencji aktywnych emtabolitów w komórce nowotworowej, wolna eliminację trójfosforanów, dużą aktywność w terapii guzów litych. Jest szybko metabolizowana do czynnych nukleozydów. Bardzo słabo wiąże się z białkami osocza. Jest metabolizowana w wielu tkankach, w tym w wątrobie. Okres półtrwania gemcytabiny podawanej w krótkich wlewach dożylnych (do 72 min) wynosi u mężczyzn 40 min, u kobiet 50 min; w dłuższych wlewach kolejno do 295 min i 371 min. Mniej niż 10% podanej

		dawki leku jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.
	Przeciwskazania	- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na gemcytabinę lub którykolwiek z pozostałych składników leku - jeśli pacjentka karmi piersią
	Ostrzeżenia	Przed pierwszym wlewem personel medyczny pobierze od pacjenta próbki krwi w celu oceny, czy sprawność nerek i wątroby jest wystarczająca. Przed każdym wlewem personel medyczny pobierze od pacjenta próbki krwi w celu oceny, czy we krwi jest odpowiednio dużo komórek, by można było podać lek. W zależności od ogólnego stanu pacjenta oraz w przypadku nadmiernego obniżenia liczby komórek krwi lekarz może zmienić dawkę lub odłożyć podanie leku na później. Okresowo będą pobierane od pacjenta próbki krwi w celu oceny czynności nerek i wątroby.
	Pozwolenie FDA/EMA	2006
3	**Substancja czynna**	**Winorelbina**
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L0 1CA04
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Może być podawany w powolnym bolusie (przez 5-10 minut) po rozcieńczeniu w 20-50 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) lub w krótkiej infuzji (20-30 min) po rozcieńczeniu w 125 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Po zakończeniu podawania zawsze należy przepłukać żyłę, podając infuzję z co najmniej 250 ml izotonicznego roztworu.
	Mechanizm działania	Cytostatyk, analog winblastyny, należący do grupy alkaloidów barwnika różwego Vinca rosea. Wykazuje największą aktywność cytostatyczną w fazach G2 i M cyklu komórkowego. Hamuje polimeryzację wewnątrzkomórkowej proteiny – tubuliny. Łatwo przenika do wnętrza komórki dzięki transportowi czynnemu i biernemu. Największe stężenie osiąga w śledzionie, wątrobie, nerkach, sercu i płucach. Ma trójfazowy metabolizm, okresy półtrwania kolejnych faz wynoszą odpowiednio 2-6 min, 2 h, 30-40 h. Mniej więcej w 50-80% wiąże się z białkami osocza. Jest metabolizowana w wątrobie i wydalana gł. Z kałem – w 34-58% (w tym ponad 40% w postaci metabolitów), nieznacznie tylko przez nerki (ok.8%)
	Przeciwskazania	Dooponowe podanie jest przeiwskazane. Nadwrażliwośc na winorelbinę lub inne alkaloidy barwnika. Liczba granulocytów obojętnochłonnych <1,5 x 10^9/l lub ciężkie, trwające lub ostatnio przebyte zakażenie (w ciągu 2 tygodni). Liczba płytek krwi mniejsza niż 7,5x10^{10}/l. Nie należy stosować w ciąży, a karmienie piersią należy zaprzestać. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby niezwiązane z chorobą nowotworową. Nie należy stosować jednocześnie ze szczepionką przeciwko żółtej febrze.
	Ostrzeżenia	
	Pozwolenie FDA/EMA	1994
DHAP		
1	**Substancja czynna**	**Fosfodihydroksyaceton**
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	**Uwaga analityka**: nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących rejestracji substancji.
	Dawka DDD	
	Postać farmaceutyczna	
	Dawkowanie na podstawie ChPL	
	Mechanizm działania	
	Przeciwskazania	
	Ostrzeżenia	
	Pozwolenie FDA/EMA	
ICE		
1	**Substancja czynna**	**Ifosfamid**

	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	jw.
	Dawka DDD	
	Postać farmaceutyczna	
	Dawkowanie na podstawie ChPL	
	Mechanizm działania	
	Przeciwskazania	
	Ostrzeżenia	
	Pozwolenie FDA/EMA	
2	**Substancja czynna**	**Karboplatyna**
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01XA02
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	Dawkowanie na podstawie ChPL	We wlewie dożylnym trwającym 15-60 min w dawce 400 mg/m^2 pc. co 4 tygodnie. Karboplatynę należy podawać w 5% roztworze glukozy. U chorych z prawidłową czynnością nerek dodatkowe nawadnianie nie jest konieczne. U chorych z grupy ryzyka (zły stan ogólny, po leczeniu immunosupresyjnym, chorzy leczeni uprzednio lekami upośledzającymi czynność szpiku kostnego lub chorzy w podeszłym wieku) zaleca się zmniejszenie dawek o 20-25%. U chorych z upośledzoną czynnością nerek dawki leku należy odpowiednio zmniejszyć: przy klirensie kreatyniny 20-39 mL/min do 250 mg/m^2 pc., a poniżej 19 mL/min do 150 mg/m^2 pc. W chemioterapii wieloskładnikowej dawki karboplatyny określa schemat leczenia.
	Mechanizm działania	Analog cysplatyny o działaniu cytostatycznym. Wykazuje właściwości alkilujące. Wiąże się z DNA poprzecznych wiązań zmieniających strukturę i syntezę DNA. Ma dwufazowy okres półtrwania: 1-2 h oraz około 6 h. Większość leku jest wydalana przez nerki (w ciągu 24 godzin około 50-70%). W mniejszym stopniu niż cysplatyna wiąże się z białkami osocza. Poczatkowe wiązanie z białkami jest niewielkie: w ciągu pierwszych 4 h wiąże się z ok. 29% leku, po 24 h wiąże się z prawie 90% leku.
	Przeciwskazania	- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na karboplatynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku - jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na inny lek należący do grupy związków zawierających platynę - u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny równy bądź mniejszy niż 20 ml/min) - jeśli u pacjenta występuje brak równowagi między liczbą komórek krwi (ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego) - jeśli u pacjenta występuje krwawiący guz - w ciąży lub w okresie karmienia piersią
	Ostrzeżenia	- jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, - gdy pacjentka karmi piersią, - jeśli istnieje prawdopodobieństwo, że pacjent podczas leczenia będzie spożywał alkohol
	Pozwolenie FDA/EMA	1989
3	**Substancja czynna**	**Etopozyd**
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	jw.
	Dawka DDD	
	Postać farmaceutyczna	
	Dawkowanie na podstawie ChPL	
	Mechanizm działania	
	Przeciwskazania	

	Ostrzeżenia	
	Pozwolenie FDA/EMA	
Brentuksymab vedotin		
	Substancja czynna	**Brentuksymab vedotin**
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L0 1XC12
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego. Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu. Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie do 16 cykli leczenia (w ciągu około roku).
	Mechanizm działania	Substancja ta jest koniugatem przeciwciała i leku zawierającym przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD30 (rekombinowana chimeryczna immunoglobulina G1 [IgG1], produkowana w komórkach jajników chomika chińskiego za pomocą technologii rekombinacji DNA), które jest powiązane kowalencyjnie z aurystatyną E jednometylowaną (ang. monomethyl auristatin E, MMAE) działającą na mikrotubule.
	Przeciwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Jednoczesne podawanie bleomycyny i brentuksymabu vedotin powoduje toksyczność płucną.
	Ostrzeżenia	U pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin może nastąpić reaktywacja wirusa Johna Cunninghama (JC) powodująca postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) i zgon. Zgłaszano przypadki PML u pacjentów, którzy otrzymali ten produkt leczniczy po kilku wcześniejszych cyklach chemioterapii. Pacjenci powinni być objęci ścisłą obserwacją dotyczącą wystąpienia nowych lub nasilenia przedmiotowych lub podmiotowych objawów neurologicznych, zaburzeń funkcji poznawczych lub zachowań, które mogą sugerować PML. W przypadku każdego podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie brentuksymabu vedotin. Sugerowana ocena PML obejmuje konsultację neurologiczną, obrazowanie MR mózgu ze wzmocnieniem kontrastowym z wykorzystaniem gadoliny oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy lub biopsji mózgu na obecność wirusa JC. Ujemny wynik badania na obecność wirusa JC nie wyklucza PML. Może być uzasadniona dodatkowa kontrola i ocena, jeśli nie można ustalić alternatywnego rozpoznania. W przypadku potwierdzenia rozpoznania PML należy na stałe przerwać podawanie brentuksymabu vedotin. U pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin zgłaszano ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie płuc, bakteriemia gronkowcowa i półpasiec oraz zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jiroveci i zakażenie drożdżakowe jamy ustnej. Pacjenci podczas leczenia powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją w zakresie pojawienia się ewentualnych ciężkich lub oportunistycznych zakażeń. Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych podawanie brentuksymabu vedotin należy niezwłocznie i całkowicie przerwać i zastosować odpowiednie leczenie. Po podaniu brentuksymabu vedotin zgłaszano zespół rozpadu guza (ang. tumor lysis syndrome, TLS). Ryzyko zespołu rozpadu guza zagraża pacjentom z guzami szybko proliferującymi i obciążonym dużą masą guza. Tacy pacjenci powinni być objęci ścisłą obserwacją i leczeni zgodnie z najlepszą praktyką medyczną. Leczenie TLS może obejmować intensywne nawadnianie, monitorowanie czynności nerek, korygowanie zaburzeń elektrolitowych, leczenie zapobiegające hiperurykemii i terapię wspomagającą. Leczenie brentuksymabem vedotin może powodować neuropatię obwodową, głównie czuciową. Zgłaszano również przypadki obwodowej neuropatii ruchowej.

		Neuropatia obwodowa wywołana podaniem brentuksymabu vedotin zwykle jest skutkiem kumulacyjnej ekspozycji na ten produkt leczniczy i w większości przypadków jest odwracalna. W grupie uczestników badań 2 fazy, podczas ostatniej oceny u większości pacjentów (62%) nastąpiła poprawa lub ustąpienie objawów neuropatii obwodowej. Wśród pacjentów, u których zgłoszono neuropatię obwodową przerwanie leczenia brentuksymabem vedotin nastąpiło u 9%, zmniejszenie dawki u 8%, a opóźnienie podania dawki u 13% pacjentów. U pacjentów należy kontrolować objawy neuropatii, takie jak niedoczulica, przeczulica, parestezje, dyskomfort, uczucie pieczenia, ból neuropatyczny lub osłabienie. Pacjenci, u których pojawiają się nowe lub nasilają się objawy neuropatii obwodowej mogą wymagać opóźnienia podania lub zmniejszenia dawki brentuksymabu vedotin bądź przerwania leczenia. U pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin zgłaszano gorączkę neutropeniczną (gorączka z nieznanej przyczyny bez klinicznie lub mikrobiologicznie udokumentowanego zakażenia z bezwzględną liczbą neutrofili <1,0 x 109/l, gorączka ≥38,5°C). Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego. U pacjentów należy dokładnie kontrolować temperaturę ciała i w razie pojawienia się gorączki neutropenicznej leczyć ją zgodnie z najlepszą praktyką medyczną. Po podaniu brentuksymabu vedotin zgłaszano zespół Stevens-Johnsona. W przypadku wystąpienia zespołu Stevens-Johnsona podawanie brentuksymabu vedotin należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie. Podczas badań klinicznych zgłaszano hiperglikemię u pacjentów z podwyższonym indeksem masy ciała (ang. BMI) z cukrzycą lub bez cukrzycy w wywiadzie. U każdego pacjenta, u którego wystąpiła hiperglikemia należy ściśle monitorować stężenie glukozy w surowicy. W razie potrzeby, należy stosować leczenie przeciwcukrzycowe. Doświadczenie w zakresie stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby jest ograniczone. Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że na klirens MMAE może mieć wpływ umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności nerek oraz niskie stężenia albuminy w osoczu. Ten produkt leczniczy zawiera maksymalnie 2,1 mmol (47 mg) sodu na dawkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.
	Pozwolenie FDA/EMA	2011

Źródło: Podlewski [5], strony internetowe: http://www.ema.europa.eu/ema/; http://www.urpl.gov.pl/drugs;

2.2.3.Liczebność populacji wnioskowanej

Uwaga analityka: Szczegółowe dane epidemiologiczne zostały przedstawione w rozdziale 2.1.

Udział chłoniaka Hodgkina w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi 0,5%. W 2010 roku zanotowano ponad 700 zachorowań na to schorzenie. Wskaźniki 5-letnich przeżyć wśród pacjentów z chorobą Hodgkina w ciągu pierwszej dekady XXI wyniosły ok 78% u mężczyzn oraz 83% u kobiet. W tym samym roku w Polsce częstość zachorowań na chłoniaka Hodgkina była niższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej o około 40% u mężczyzn i prawie 20% u kobiet. Chłoniak Hodgkina stanowi u obu płci około 0,2% zgonów. W 2010 roku stwierdzono w Polsce 189 przypadków zgonu z powodu tego schorzenia. Umieralność z powodu choroby Hodgkina jest w Polsce wyższa niż średnia dla Unii Europejskiej u mężczyzn, natomiast w populacji kobiet nieco wyższą wartość wykazywał średni współczynnik dla krajów Unii Europejskiej.

Zgodnie z nadesłaną opinią ekspercką od [redacted] rocznie można zastosować leczenie bendamustyną u 20 osób z rozpoznaniem choroby Hodgkina. Zgodnie z opinią konsultanta wojewódzkiego prof. Kyrcz-Krzemień liczba osób w Polsce w przedmiotowym wskazaniu, u których można zastosować bendamustynę/lenalidomid waha się od 30-40 osób. Chorobowość została oceniona na 4500, natomiast zapadalność na 1200.

W roku 2012, łącznie zgłoszono 5 wniosków dotyczących leczenia bendamustyną w rozpoznaniu C81 wraz z rozszerzeniami. W 2013 r. zgłoszono 3 takie przypadki. W 2013 r. otrzymano 1 prośbę o wydanie zgody na refundację lenalidomidu w leczeniu C81 (patrz rozdz. 5.1).

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1.Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Bendamustyna *(Bendamustine Antileucaemicum, Cytostaticum)*

ATC: L 01 AA; Kwas 5-(bis(2-chloroetylo)amino)-1-metylo-2-benzimidazolomasłowy

SDX 105, CAS: 16506-27-7

Synonimy: Bendamustina, Bendamustinum

Pochodne: Chlorowodorek bendamustyny (bendamustine hudrochloride/hydrochloridum, cytostasan, hidrocloruro de bendamustina)

Działanie:

Bendamustyna jest lekiem o działaniu przeciwnowotworowym, o właściwościach alkilujących, analogiem purynowym, pochodną chlormetyny. Jego działanie polega na uszkodzeniu DNA komórek nowotworowych prowadząc do ich apoptozy i hamuje ich podział. Lek wiąże się z białkami osocza w niemal 96%. Lek ten jest metabolizowany w drodze hydrolizy do metabolitów o małej aktywności przeciwnowotworowej i usuwany jest w 90% z kałem.

Dawkowanie w przypadku stosowania we wskazaniu zarejestrowanym:

Zalecana dawka leku w leczeniu białaczki limfocytowej wynosi 100 mg/m^2 pc. dożylnie przez 30 minut w dniach 1. i 2. Cyklu powtarzanego co 28 dni. Maksymalnie zaleca się podanie 6 cyklów leczenia.

Źródło: Podlewski 2010 [5]

Lenalidomid (*Lenalidomide, Antileucaemicum, Immunoregulans)*

ATC: L 04 AX; 3-(4-Amino-1,3-dihydro-1-oksoizoindol-2-ilo)piperydyno-2,6-dion

CC 5013, CDC 501, CAS: 191732-72-6

Synonimy: Lenalidomidum

Działanie:

Analog talidomidu o działaniu immunomodulującym, przeciwnowotworowym i przeciwangiogenetycznym. Hamuje wydzielanie cytokin stymulujących procesy zapalne i powoduje zwiększenie wydzielania cytokin o działaniu przeciwzapalnym z jednojądrzastych komórek krwi. Działanie tego leku polega również na hamowaniu proliferacji komórkowej, wzrostu komórek szpiczaka mnogiego przez zahamowanie cyklu komórkowego i apoptozę. Lek wiąże się z białkami osocza w około 30%. U zdrowych osób, 2/3 leku usuwane jest przez nerki, w postaci niezmienionej.

Dawkowanie w przypadku stosowania we wskazaniu zarejestrowanym:

Lek należy stosować doustnie raz dziennie. Zalecana dawka leku w terapii szpiczaka mnogiego to 25 mg dziennie przez okres 21 dni w rytmie co 28 dni w skojarzeniu z deksametazonem. W terapii zespołów mielodysplastycznych zalecana dawka leku wynosi 10 mg dziennie.

Źródło: Podlewski 2010 [5]

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Wskazania zarejestrowane bendamustyny:

Preparat Levact jest lekiem przeciwnowotworowym. Stosuje się go w leczeniu następujących nowotworów:

- przewlekła białaczka limfocytowa (nowotwór złośliwy limfocytów, rodzaju krwinek białych) u pacjentów, u których leczenie fludarabiną jest niewskazane;
- chłoniak nieziarniczy (non-Hodgkin) (nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, części układu odpornościowego) u pacjentów, u których doszło do pogorszenia w przebiegu choroby nowotworowej w czasie lub po leczeniu z zastosowaniem rituksymabu;

- szpiczak mnogi (nowotwór złośliwy szpiku kostnego) w skojarzeniu z prednizonem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych ani do leczenia talidomidem lub bortezomibem

Wskazania zarejestrowane lenalidomidu:

Preparat Revlimid jest lekiem przeciwnowotworowym. Stosuje się go w leczeniu następujących nowotworów:

- Szpiczak mnogi

Produkt Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia; zwłaszcza u chorych, u których talidomid wykazał objawy neurotoksyczności

- Zespoły mielodysplastyczne

Produkt Revlimid jest wskazany do leczenia pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Źródło:
Podlewski 2010 [5]
EMA 2013 - http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf
EMA2103 - http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Levact_29/WC500075906.pdf

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Bendamustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81 z rozszerzeniami:

C81: Choroba Hodgkina

C81.0: Przewaga limfocytów

C81.1: Stwardnienie guzkowe

C81.2: Mieszanokomórkowa

C81.3: Zmniejszenie limfocytów

C81.7: Inna choroba Hodgkina

C81.9: Choroba Hodgkina nie określona

Źródło: korespondencja MZ (pismo nr MZ-PLA-460-19199/13/DJ/13)

Lenalidomid we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C81:

C81: Choroba Hodgkina

Źródło: korespondencja MZ (pismo nr MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13)

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Patrz rozdz. 2.3.1.2.

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Tabela 6. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
bendamustyna		
Stanowisko Rady Konsultacyjnej	Rada Konsultacyjna uważa za **zasadną** zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy	Prezes Agencji **rekomenduje** zmianę sposobu finansowani a świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)", rozumianeg

Dokumenty Nr i data wydania	**Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP**	**Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji**
nr 30/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r. Rekomendacja nr 22/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 kwietnia 2011 r.	wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)", poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Uzasadnienie W opinii Rady Konsultacyjnej korzyść kliniczna ze stosowania bendamustyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową jest klinicznie istotna (w porównaniu z terapią chlorambucylem, stanowiącą standard u chorych, u których nie należy stosowad fludarabiny) i została wiarygodnie udokumentowana, a stosunek efektów zdrowotnych do ryzyka – korzystny. Na podstawie dostępnych danych uznano, że finansowanie bendamustyny w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii jest opłacalne i lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych pomimo konieczności poniesienia dodatkowych kosztów z budżetu płatnika publicznego.	o, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terap eutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umies zczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych sto sowanych w chemioterapii w omawianym wskazaniu. Uzasadnienie Prezes Agencji uważa za zasadne umieszczenie substancji czynnej bendamustyna (Levact®), we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Prezes Agencji przychyla się do argumentów zawartych w stanowisku Rady Konsultacyjnej, iż korzyść kliniczna ze stosowania bendamustyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową jest istotna (w porównaniu z terapią chlorambucylem, stanowiacą standard u chorych, u których nie należy stosować fludarabiny) i została wiarygodnie udokumentowana, a stos unek efektów zdrowotnych do ryzyka jest korzystny. Rek omendowana zmiana sposobu finansowania wymiernie ułatwi i przyspieszy dostęp pacjentów do niezbę dnego leczenia.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 29/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r. Rekomendacja nr 21/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 kwietnia 2011 r	Rada Konsultacyjna uważa za **zasadną** zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)", poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Uzasadnienie W opinii Rady Konsultacyjnej dowody naukowe w zakresie efektywności klinicznej bendamustyny u chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym w progresji po leczeniu rytuksymabem są słabej jakości. Jednocześnie jednak, z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. z dużych prób klinicznych z randomizacją) jest mało prawdopodobne, w związku z czym ocena musi opierać się na dostępnych danych niższej jakości i opinii ekspertów klinicznych. Ze względu na brak badań porównawczych nie jest możliwe dokonanie w pełni wiarygodnej oceny ekonomicznej, jednak zaprzestanie finansowania bendamustyny może doprowadzi do wzrostu wydatków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, ponieważ alternatywna chemioterapia niestandardowa stosowana w	Prezes Agencji **rekomenduje** zmianę sposobu finansowani a świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chorych z indol entnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła pro gresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia lec zenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy użyciu produktu leczniczego Levact® (bendamustyna)", rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w omawianym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Uzasadnienie Prezes Agencji, uważa za zasadne umieszczenie w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii substancji czynnej bendamustyna (Levact®), celem stosowania jej w leczeniu chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpi ła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawi erającymi rytuksymab. Prezes Agencji przychyla się do arg umentów zawartych w stanowisku Rady Konsultacyjnej, iż dowody naukowe w zakresie efektywności klinicznej bendamustyny u chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym w progresji po lec zeniu rytuksymabem są słabej jakości. Jednocześnie jedna k, z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność popu lacji docelowej oraz zindywidualizowane postępowanie, uz yskanie dowodów wysokiej jakości jest mało prawdopodob ne. Zgodnie ze wskazaniami, bendamustyna jest stosowan a po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych. Zapr zestanie finansowania bendamustryny może doprowadzić do wzrostu wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia, ponieważ alternatywna chemioterapia stosowana w omawianym wskazaniu jest dr oższa. Powyższe argumenty wskazują na zasadne umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	rozpatrywanym wskazaniu jest droższa od bendamustyny. Bendamustyna powinna być dostępną opcją leczniczą; zgodnie ze wskazaniami lek ten jest stosowany po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych i dlatego bendamustyna powinna zostać umieszczona w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.	
Lenalidomid		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2012 z dnia 16 marca 2012 r. Rekomendacja nr 11/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 kwietnia 2012 r.	Rada Przejrzystości po ponownym przeanalizowaniu świadczenia „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” uważa za **niezasadne** jego usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. U chorych z zespołem mielodysplastycznym Rada proponuje ograniczenie finansowania ocenianego świadczenia do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del (5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi. Rada uważa za zasadne podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku. <u>Uzasadnienie</u> Po dokonaniu poszerzonej analizy bezpieczeństwa, Rada nie odnalazła informacji, które wpływałyby na zmianę ogólnych wniosków dotyczących bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w MDS, w porównaniu do wniosków z poprzedniego raportu. Jednocześnie Rada zwróciła uwagę na to, że w 2012 roku opublikowano badanie obserwacyjne Ades 2012, w którym populację badaną stanowili pacjenci z MDS del5q. Czteroletnia skumulowana zapadalność na AML od momentu rozpoznania wynosiła 9.0% w grupie lenalidomidu i 15.7% w grupie kontrolnej, nie różniła się zatem istotnie. Pomimo ograniczeń metodologicznych (brak randomizacji) wyniki badania Ades 2012 potwierdzają, zdaniem Rady, istotne znaczenie lenalidomidu w leczeniu chorych z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q). Rada ponownie zwraca uwagę na bardzo wysokie koszty leczenia lenalidomidem w relacji do uzyskiwanego efektu leczniczego, zwłaszcza w świetle działań niepożądanych tego preparatu. Lenalidomid jest pochodną talidomidu, a więc prostą cząsteczką chemiczną o niskich kosztach syntezy, co powinno stanowić przesłankę dla obniżenia ceny leku.	Prezes Agencji **nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne / mieloproliferacyjne”. Jednocześnie Prezes Agencji **rekomenduje** finansowanie ww. świadczenia w odniesieniu do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del (5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi. Ponadto Prezes przychyla się do stanowiska Rady Przejrzystości, iż zasadne jest podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za zasadne utrzymanie finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń. Jednocześniew ślad za stanowiskiem Rady, uważa za zasadne podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny wnioskowanego leku, która jest bardzo wysoka w porównaniu do uzyskiwanego efektu leczniczego, zwłaszcza w świetle występujących działań niepożądanych. Jednocześnie Prezes przychyla się do stanowiska Rady,iż w po wykonaniu poszerzonej analizy bezpieczeństwa, nie odnaleziono informacji, które wpływałyby na zmianę ogólnych wniosków dotyczących bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w MDS, w porównaniu do wniosków z poprzedniego raportu. Wyniki dostępnych badań klinicznych wskazują na potwierdzoną skuteczność lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z delecją na chromosomie 5,uktórych lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komóre szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5).Lenalidomid istotnie poprawia jakość życia pacjentów z MDS i pozwala uniezależnić się od przetoczeń krwi.Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej oraz opinieekspertów klinicznych wskazują na zasadność finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych precyzyjnie określonej populacji pacjentów, u której terapia daje określone wymierne korzyści klinicznej.
Stanowisko Rady Konsultac	Rada Konsultacyjna uważa za **zasadne** utrzymanie dotychczasowego sposobu fi	Prezes Agencji **nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych

Dokumenty Nr i data wydania	**Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP**	**Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji**
yjnej nr 99/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. Rekomendacja nr 83/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 listopada 2011 r.	nansowania i zmianę poziomu finansowania „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne" poprzez refundację leku u pacjentów z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi, w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem obniżenia kosztów terapii niestandardowej, pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%. Uzasadnienie W opinii Rady Konsultacyjnej z obecnego stanu wiedzy wynika, że w ściśle wyselekcjonowanej populacji pacjentów z rozpoznaniem zespołu mielodysplastycznego /mieloproliferacyjnego z aberracją chromosomalną del(5q) stosowanie lenalidomidu daje istotne korzyści kliniczne, między innymi w postaci uniezależnienia pacjenta od przetoczeń. Wydatki ponoszone obecnie przez płatnika publicznego z tytułu finansowania lenalidomidu w terapii MDS/MPD są jednak bardzo wysokie. Zarówno dowody naukowe, wytyczne praktyki klinicznej i opinie ekspertów, jak również wysoki koszt terapii, wskazują na zasadność ograniczenia finansowania rozpatrywanego świadczenia do MDS/MPD z del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń. Dalsze finansowanie lenalidomidu w ramach chemioterapii niestandardowej może być opłacalne dla płatnika publicznego, pod warunkiem istotnego ograniczenia kosztów terapii (poprzez obniżenie ceny leku) i przyjęcia proponowanych kryteriów kwalifikacji pacjentów.	w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne" Jednocześnie warunkiem utrzymania dotychczasowego sposobu finansowania jest obniżenie kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50 %. Terapia pacjentów powinna być skierowana do populacji pacjentów ze zidentyfikowaną i potwierdzoną aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń, w przebiegu zespołów mielodysplastycznych.mieloproliferacyjnych. Uzasadnienie Prezes Agencji, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne" (MDS/MPD) w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez refundację leku u pacjentów z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń, pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%. Wyniki dostępnych badań klinicznych wskazują na potwierdzoną skuteczność lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z delecją na chromosomie 5., u których lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5. Lenalidomid istotnie zwiększa jakość życia pacjentów z MDS i pozwala uniezależnić się od przetoczeń. Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów klinicznych wskazują na zasadność finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych u precyzyjnie określonej populacji pacjentów, u której terapia daje określone wymierne korzyści kliniczne. Równocześnie, z uwagi na wysokie koszty wnioskowanej technologii, Prezes Agencji uważa za wskazane znaczące obniżenie kosztów terapii miesięcznej, o co najmniej 50%, sugerując możliwości zastosowania mechanizmów podziału ryzyka oraz umieszczenie leku w programie lekowym, zgodnie z art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U.11.122.696), który zacznie obowiązywać od dnia 1 stycznia 2012r.

2.3.2.Komparatory

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: C81 wraz z rozszerzeniami w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Uwaga analityka: informacje poniżej dotyczą wyłącznie leczenia rozpoznania C81 wraz z rozszerzeniami					
[redacted]	Protokoły DHAP, ICE, IGEV, GVD*	Brentuximab vedotin	DHAP, IGEV	DHAP, IGEV Protokoły cytostatyczne oparte na cisplatynie lub gemcytabinie stanowią obecnie standar leczenia nawrotowych/opornych postaci chłoniaka Hodgkina. Postępowanie to jest oparte o badania II fazy. Brak badań III fazy, które wskazywałyby na przewagę któregoś z protokołów.	DHAP/IGEV Zalecane postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych 2013r. Onkologia w Praktyce Klinicznej. Via Medica 2013.
Prof. dr hab. n. med. Sławomira Kyrcz-Krzemień	Schematy: ABVD, BEACOPP, DHAP, ESHAP, IGEV i wiele innych. W przypadku choroby chemiowrażliwej po pierwszym nawrocie standardem pozostaje autologiczna transplantacja hematopoetycznych komórek krwiotwórczych, czasami jako tandem lub allogeniczna transplantacja hematopoetycznych komórek krwiotwórczych.	Schematy chemioterapii kolejnych linii, jak również ewentualnie brentuksymab (adcertis)	ABVD i inne schematy w oparciu o konwencjonalnie stosowane cytostatyki.	Jak poprzednio, standardy postępowania: Onkologia w praktyce klinicznej; zalecenia 2013 r., tom II pod redakcją Macieja Krzakowskiego i Krzysztofa Warzochy. Ze względu na brak badań randomizowanych nie można przeprowadzić porównania skuteczności poszczególnych schematów leczenia/	Wybór leczenia zależy od wielu czynników, w tym odpowiedzi na wcześniej zastosowane schematy chemioterapii jak i autoprzeszczepienia. Nie można zatem rekomendować jednego konkretnego schematu leczenia.

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

Dotychczas AOTM przeprowadziła jedną ocenę, która wiązała się merytorycznie z dokonywana przez analityka oceną. Ocena ta dotyczyła leczenia chłoniaka Hodgkina przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rutyksymab): stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2012 z dnia 28 maja 2012 r. w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina" oraz rekomendacja nr 19/2012 Prezesa Agencji z dnia 28 maja 2012 r. w zakresie usunięcia lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Hodgkina" realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zarówno Prezes Agencji jak i Rada Przejrzystości uznała za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina". Zgodnie z uzasadnieniem Rady, produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) jest przeciwciałem monoklonalnym, stosowanym od lat 14, z zarejestrowanymi wskazaniami do leczenia chłoniaków nieziarniczych (NHL), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL). Lek ten od 5-7 lat stosowany jest także w trybie off-label w leczeniu choroby Hodgkina. Z powodu małej liczby leczonych chorych kilka badań klinicznych III fazy ciągle trwa, ale przewiduje się ich zakończenie najpóźniej w okresie dwóch lat, co powinno ostatecznie rozwiązać terapeutyczny dylemat skuteczności i efektywności leku w chorobie Hodgkina. Rocznie w Polsce jest leczona bardzo niewielka, wybrana grupa chorych (najwyżej kilkunastu), a koszty refundacji kształtują się w granicach 1 miliona złotych rocznie. Zostawienie leku w ramach programu chemioterapii niestandardowej pozwoli na ewentualne leczenie wyselekcjonowanej i wąskiej grupy chorych, dla których z różnych przyczyn medycznych nie ma innej opcji terapeutycznej.

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do **14** ekspertów. **12** z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi, odmowa, wskazanie innego eksperta).

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania bendamustyny/lenalidomidu we wskazaniu: C81 wraz z rozszerzeniami

Substancja	Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[redacted]			
Bendamustyna	W leczeniu I linii lek ten nie ma zastosowania. Bendamustyna wykazuje aktywność w terapii nawrotowych/opornych postaci chłoniaka Hodgkina. W trzech badaniach II fazy w tej grupie pacjentów o wyjątkowo o wyjątkowo złym rokowaniu (większość chorych była w nawrocie po autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych) stosując bendamustynę w monoterapii uzyskano ORR od 50 do 58%, a CR 29-33%. Dotyczy to wszystkich podtypów HL.	-	**Bendamustyna powinna być finansowana** w leczeniu nawrotowych/opornych postaci chłoniaka Hodgkina **w przypadku** nieskuteczności standardowych zestawów stosowanych w nawrocie, takich jak DHAP, IGEV. W tej grupie chorych nadal brakuje skutecznych leków. Są to zazwyczaj pacjenci młodzi i w niektórych przypadkach zastosowanie bendamustyny może być „pomostem" do allotransplantacji.
Lenalidomid	-	W leczeniu I liniowym nie ma zastosowania. Natomiast w postaciach nawrotowych lenalidomid wykazuje niewielką aktywność. W analizie 38 chorych zastosowano monoterapię lenalidomidem uzyskując 1 CR i 6 PR.	Uważam, że ze względu na słabą skuteczność lenalidomid nie powinien być finansowany w terapii chłoniaka Hodgkina.
Prof. dr hab. n. med. Sławomira Kyrcz-Krzemień			
Bendamustyna	UWAGA: rozpoznanie C81.7 i C81.9 nie są spotykane w codziennej praktyce lekarza hematologa, mogą dotyczyć sporadycznych przypadków z trudnościami w interpretacji obrazu histologicznego. Wyniki badania fazy II u chorych z opornym i nawrotowym chłoniakiem Hodgkina niezależnie od podtypu histologicznego zostały opublikowane w roku 2012 w Annals of Oncology (Moskowitz A. et al.). Całkowity wskaźnik odpowiedzi wynosił 57%, a mediana liczby wcześniejszych linii chemioterapii – 4. Większość pacjentów była po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.	Dotyczy obydwu leków. W chwili obecnej brak jest wystarczającej liczby badań z udziałem dużej grupy chorych, których wyniki jednoznacznie wskazywałyby skuteczność tych leków w podanym wskazaniu.	Jestem przeciwna finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii w podanych wskazaniach.
Lenalidomid	Badania fazy II u chorych z opornym i nawrotowym chłoniakiem Hodgkina opublikowano w Blood w 2011 r. (Fehniger T.A. et al.). Wskaźnik odpowiedzi wynosił 19,5%, a neutropenię obserwowano		

	u 47% chorych.		

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 10-11 stycznia 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia:

- Guidelines International Network,
- National Institute for Health and Clinical Excellence,
- National Health and Medical Research Council,
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre,
- National Guideline Clearinghouse
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network,
- TRIP Database,
- Agency for Healthcare Research and Quality,

a także polskich i zagranicznych organizacji zajmujących się bezpośrednio tematyką onkologiczną:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
- Polska Grupa Badawcza Chłoniaków
- Polska Unia Onkologii
- European Society for Medical Oncology
- Italian Society of Heamtology / Italian Society of Experimental Hematology
- National Comprehensive Cancer Network
- British Committee for Standards in Haematology
- European Cancer Observatory
- Organization of European Cancer Institutes
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- European Network of Cancer Registers
- American Society of Clinical Oncology
- National Cancer Institute

Dodatkowo, w opisie rekomendacji klinicznych uwzględniono artykuły odnalezione w wyniku strategii wyszukiwania przeprowadzonej dla analizy klinicznej (rozdz. 6.1.1.). Artykuły te nie zostały opisane w dziale wskazań dowodów naukowych, gdyż nie dotyczyły omawianych substancji czynnych, a jedynie wskazania pozarejestracyjnego tych substancji, stąd omówiono je w dziale rekomendacji.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej. W raporcie uwzględniono wyłącznie rekomendacje napisane w języku angielskim. Łącznie odnaleziono **11** rekomendacji, dotyczących leczenia choroby Hodgkina. **Tylko jedna z odnalezionych wytycznych uwzględniła stosowanie bendamustyny w nawrocie choroby klasycznego chłoniaka Hodgkina. Żadne z odnalezionych wytycznych nie uwzględnia stosowania lenalidomidu w chorobie Hodgkina.** Ponadto, odnaleziono jedną rekomendację Prescrire International, dotyczącą zalecanych metod leczenia chłoniaka Hodgkina. Ponieważ rekomendacja ta została wydana w 1992 r., a więc ponad 20 lat temu, a obecnie dostępne są wytyczne z bieżącego roku, nie włączono jej do dalszej analizy [6].

Tabela 9. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia choroby C 81 wraz z rozszerzeniami

Lp.	Kraj, region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Bendamustyna/Lenalidomid			
1	Australia	Australian Government. National Health and Medical Research Council 2005r. [7]	**UWAGA:** rekomendacja ta została opublikowana ponad 5 lat temu. Wnioski wynikające z przedstawionych rekomendacji nie został do tej pory zaktualizowane. **Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania bendamustyny l/lub lenalidomidu w chorobie Hodgkina**. <u>Rekomendacje dotyczące leczenie chłoniaka Hodgkina są następujące:</u> 1. Wczesne stadium chłoniaka Hodgkina Chorobę należy określić pod kątem korzystnych i niekorzystnych właściwości i na tej podstawie określić leczenie. Wszystkie podtypy choroby Hodgkina powinny być leczone za pomocą schematu terapeutycznego, który obejmuje swoim zakresem leczenie śledziony, węzłów chłonne okolic przepony i aorty przy pomocy chemioterapeutyków i radioterapii bądź niepełnego węzłowego napromieniowania. Zalecany schemat chemioterapii to 4 -6 cykli ABVD*. 2. Chłoniak Hodgkina w stadium zaawansowanym Chemioterapia schematem ABVD jest zalecana jako standardowe leczenie i uznana jest za lepszą od MOPP*ABVD lub hybrydowej MOPP/ABV z powodu mniejszej toksyczności. Minimalna ilość cykli wymaganych do podania to 6. Dodatkowo zalecane jest zastosowanie 2 cykli po ukończenia standardowego leczenia w celu utrzymania odpowiedzi na leczenie choroby. Zaleca się stosownie schematu BEACOPP* w dawce standardowej u wszystkich pacjentów przed ukończeniem 65 r.ż. z chorobą Hodgkina w stadium zaawansowanym, należących do grupy niekorzystnego ryzyka. Radioterapia nie jest rekomendowana po zastosowaniu ww. chemioterapii jako leczenie rutynowe u pacjentów z nierozległą chorobą Hodgkina, w stadium zaawansowanym, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie. Radioterapia zalecana jest u pacjentów z rozległą chorobą Hodgkina lub u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na zastosowanie leczenie chemioterapią. W przypadku rozległej choroby należy podać min. 6 cykli chemioterapii. 3. Chłoniak Hodgkina, typ włóknienia guzkowego Stadium I-II A chłoniaka Hodgkina o typie włóknienia guzkowego powinien być leczony przy pomocy radioterapii. 4. Pierwotnie oporna choroba Hodgkina Ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie należy przeprowadzić za pomocą badania tomografii komputerowej i pozytywnej tomografii emisyjnej.
2	Niemcy	German Hodgkin Study Group (GHSG) 2005 r. [8]	**Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania bendamustyny l/lub lenalidomidu w chorobie Hodgkina** <u>Rekomendacje dotyczące leczenie chłoniaka Hodgkina są następujące:</u> - pacjenci z chorobą we wczesnym stadium, grupa niskiego ryzyka: 3-4 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy - pacjenci z chorobą we wczesnym stadium, grupa niekorzystnego ryzyka: 4-6 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy - pacjenci z chorobą w stadium zaawansowanym: ABVD - pacjenci z chorobą pierwotnie progresywną lub nawrotem choroby: chemioterapia o wysokiej dawce (HDCT – high-dose chemotherapy): BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan), DHAP (deksametazon, cytarabina, cysplatyna) oraz autologiczny przeszczep komórek macierzystych

Lp.	Kraj, region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Bendamustyna/Lenalidomid			
			- pacjenci z pierwszą diagnozą chłoniaka Hodgkina guzkowego z przewagą limfocytów: IFRT 30 Gy - pacjenci w wieku >60 r.ż.: brak jednoznacznych zaleceń BEACOPP wykazuje przewagę nad schematem COPP/ABVD, ale wywołuję większą toksyczność
3	Włochy	Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, Italian Group of Bone Marrow Transplantation 2008r. [9]	**Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania bendamustyny l/lub lenalidomidu w chorobie Hodgkina.** <u>Rekomendacje dotyczące leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina są następujące:</u> **-** pacjenci z chorobą we wczesnym stadium, grupa niskiego ryzyka: 3-4 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy - pacjenci z chorobą we wczesnym stadium, grupa niekorzystnego ryzyka: 4-6 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy - pacjenci z chorobą w stadium zaawansowanym: 6-8 x ABVD; stosowanie MOPP nie jest zalecane - pacjenci > 65 r.ż. z chorobą we wczesnym stadium: 2-4-6 x ABVD, a następnie IFRT (uwaga analityka: brak określonej dawki promieniowania); przeciwskazane jest stosowanie BEACOPP ze względu na swoją toksyczność - pacjenci młodsi niż 60-65 r.ż. z nawrotem choroby lub chorobą oporna na zalecane leczenie terapią pierwszej linii, powinni otrzymać chemioterapię drugiej linii, tj. eskalowane dawki IGEV, DHAP lub ICE oraz przeszczep komórek macierzystych
4	Niemcy	European Society for Medical Oncology 2009r. [10]	**Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania bendamustyny l/lub lenalidomidu w chorobie Hodgkina.** <u>Rekomendacje dotyczące leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina są następujące:</u> 1. Stadium wczesne choroby, IA - ABVD x 2, IFRT 30 Gy. U młodszych osób wyłączne zastosowanie chemioterapii może skutkować nieznacznie wyższą częstość nawrotów choroby, ale słabszą toksyczność długoterminową. 2. Stadium pośrednie choroby, I-IIA - ABVD x 4, IFRT 30 Gy 3. Stadium zaawansowane choroby, I-IIA - pacjenci <60 r.ż.: ABVD x 8 lub BEACOPP x 8 z zastosowaniem IFRT* 30 Gy* jeśli zmiana większa niż 1,5 cm - pacjenci >60 r.ż.: ABVD 4. Nawrót choroby - w przypadku pierwszego nawrotu choroby: wysokie dawki DHAP* lub IGEV*; zastosowanie przeszczepu komórek macierzystych pozostaje kwestią wyboru - przeszczep komórek macierzystych o zmniejszonym natężeniu powinien zostać rozważony u osób młodych, pacjentów czułych na chemioterapię, w stanie ogólnym dobrym po wcześniej zastosowanym leczeniu (II-IIIB) - chemioterapia oparta o gemcytabinę zalecana jest w opiece paliatywnej <u>Rekomendacje dotyczące chłoniak Hodgkina guzkowego z przewagą limfocytów:</u> 1. Stadium kliniczne IA, grupa niskiego ryzyka

Lp.	Kraj, region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Bendamustyna/Lenalidomid			
			- samodzielna radioterapia: 30 Gy IFRT 2. Inne stadia kliniczne - postępowanie jest identyczne jak we wszystkich stadiach klinicznych chłoniaka klasycznego, z wyłączeniem stadium IA z grupą niskiego ryzyka 3. Nawroty choroby - w przypadku zmiany zlokalizowanej, należy zastosować rytuksymab - u pacjentów z bardziej zaawansowanym nawrotem choroby wymagana jest terapia ratująca życie, łączona z rytuksymabem.
5	Niemcy	Cochrane Haematological Malignancies Group 2010r. [11]	Uwaga analityka: badanie finansowane przez Ministerstwo Rozwoju i Badań Naukowych. Opinię wydano na podstawie przeglądu systematycznego randomizowanych badań klinicznych. **Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania bendamustyny l/lub lenalidomidu w chorobie Hodgkina.** Wyniki dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina są następujące: 1. standardowym leczeniem choroby we wczesnym stadium jest od 2-6 cykli ABVD z lub bez IFRT; istnieją natomiast dwa międzynarodowe standardy dotyczące leczenia wczesnego i zaawansowanego stadium choroby z niekorzystnymi czynnikami ryzyka: ABVD lub eskalowana dawka BEACOPP (na podsatwie badania *Lefebvre C. 2008*) 2. 8 cykli eskalowanej dawki BEACOPP uznane jest za bardziej efektywne u pacjentów z chorobą w stadium zaawansowanym od 8 cykli dawki podstawowej BEACOPP; oba te schematy są z kolei uznane za bardziej efektywne od 8 cykli COPP + ABVD (na podstawie badania *Engert 2009*) 3. Schemat terapeutyczny składający się z eskalowanej dawki BEACOPP uznany jest za wyższy od schematu składającego się z dawek podstawowych; brak jest obecnie wniosków wskazujących na ogólne zwiększenie przeżywalności w zależności od zastosowanego schematu (na podstawie badania *Federico 2009*)
6	USA	National Guideline Clearinghouse 2012r. [12]	Odnaleziona rekomendacja dotyczy aktualnych zalecanych metod leczenia chłoniaków, w tym chłoniaka Hodgkina. Zalecenia te nie obejmują swoim zakresem populacji poniżej 18 r.ż. **Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania bendamustyny l/lub lenalidomidu w chorobie Hodgkina.** Rekomendacje dotyczące leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina są następujące: 1. Stadium kliniczne I-II, wszystkie histologie, brak niekorzystnych czynników ryzyka - ABVD x 2, IFRT* (20 Gy*) jako leczenie standardowe dla większości pacjentów - w przypadku pacjentów, którzy chcą uniknąć IFRT (głównie osoby poniżej 55 r.ż. z chorobą zlokalizowaną w jamie brzusznej lub śródpiersiu): ABVD x 2, następnie PET/CT*; w przypadku gdy PET będzie negatywny zaleca się kolejne 2 cykle ABVD; jeśli PET okaże się pozytywny, zaleca się IFRT - w przypadku pacjentów, którzy odmawiają stosowania chemioterapii zaleca się zastosowanie rozszerzonego STNI - w przypadku pacjentów z niemasywnym stwardnieniem guzkowym CS IA z zajętymi węzłami chłonnymi w obszarze szyi i stawu łokciowego <3cm, zaleca się zastosowanie wyłącznie IFRT - w przypadku choroby z przewagą limfocytów, w stadium klinicznym obwodowego CS IA, zaleca się stosowanie wyłącznie IFRT

Lp.	Kraj, region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Bendamustyna/Lenalidomid			
			2. Stadium kliniczne I-II, wszystkie histologie, wystąpienie jakiegokolwiek niekorzystnego czynnika ryzyka - ABVD x 4, a następnie IFRT (30 Gy) - alternatywa dla pacjentów z objawami typu B lub zajęciem struktur pozawęzłowe: ABVD x 6 3. Stadium kliniczne CS III i IV, wszystkie histologie, bez widocznej masy guza - ABVD x 6-8, jeśli IPS= 0-2, wiek >60 lub pacjent odmawia leczenia schematem BEACOPP z powodu ryzyka wystąpienia niepłodności lub innej toksyczności - BEACOPP x 6 jeśli pacjent jest <60 r.ż., IPS= 3-7 - należy rozważyć zastosowanie IFRT jeśli PET wykazał obecność zmiany resztkowej 4. Stadium kliniczne CS III i IV, wszystkie histologie, choroba masywna - ABVD lub BEACOPP tak jak opisano powyżej, następnie IFRT skierowany w stronę masy - alternatywa dla pacjentów, którzy chcą uniknąć IFRT (zwłaszcza jeśli są <55 r.ż. z chorobą zlokalizowaną w śródpiersiu lub jamie brzusznej): PET/CT po zastosowanej chemioterapii i zastosowanie IFRT tylko w przypadku zlokalizowanej masy pow. >2,5 cm. <u>Rekomendacje dotyczące nawroty choroby Hodgkina:</u> 1. Pierwszy nawrót choroby - jeśli początkowa terapia składała się wyłącznie z radioterapii: zaleca się zastosowanie ABVD x 6-8 oraz IFRT (20-30 Gy) jeśli choroba podczas nawrotu jest zlokalizowana w innym miejscu niż na początku - jeśli początkowa terapia zawierała chemioterapię: zaleca się powtórne zastosowanie chemioterapii z GDP* lub DICEP* oraz dalsze leczenie przy pomocy IFRT i/lub SCT* 2. Kolejny nawrót choroby - IFRT jeśli zmiana jest zlokalizowana - paliatywna chemioterapia dla pacjentów objawowych - allogeniczny przeszczep komórek macierzystych <u>Rekomendacje dotyczące leczenie chłoniaka Hodgkina guzkowego, z przewagą limfocytów:</u> - IFRT oraz ABVD x 2
7	USA	National Guideline Clearinghouse 2012r. [13]	Odnaleziona rekomendacja dotyczy aktualnych zalecanych metod leczenia pediatrycznej choroby Hodgkina. **Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania bendamustyny l/lub lenalidomidu w pediatrycznej chorobie Hodgkina.** 1. Choroba pierwotna, klasyczny chłoniak Hodgkina - stan kliniczny IA i IIA, liczba zajętych węzłów chłonnych <3-4: 2-4 x OEPA*, VAMP*, COPP-ABV*, AVPC*; dodatkowo IFRT

Lp.	Kraj, region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Bendamustyna/Lenalidomid			
			(1500 cGy-2550 cGy*) - stan kliniczny IA, IIA, IB, IIIA, liczba zajętych węzłów chłonnych >3-4: 3-6 x OEPA/COPP, ABVE-PC oraz IFRT (1500 cGy-2550 cGy) - stan kliniczny IIB, IIIB, IV: 4-6 x COPP/OEPA, ABVE-PC* oraz IFRT (1500 cGy-2550 cGy) lub 8 x BEACOPP
8	USA	National Cancer Institute 2013r.	**Uwaga analityka**: dostęp do rekomendacji wyłącznie online - http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adulthodgkins/HealthProfessional/page12 **Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania bendamustyny l/lub lenalidomidu w pediatrycznej chorobie Hodgkina.** W leczeniu chłoniaka Hodgkina u osób dorosłych stosuje się następujące: ABVD, BEACOPP, MOPP. Po wstępnej ocenie stadium klinicznego zaawansowania choroby Hodgkina, u pacjentów w stadium III i IV choroby, z chorobą masywną (definiowaną jako masa guza powyżej 10 cm lub 33% zajętej powierzchni śródpiersia) lub z prezentacją symptomów B, wymagane jest zastosowanie powyższych schematów chemioterapeutycznych wraz lub bez dodatkowego stosowania IFRT. Pacjentów bez widocznej masy guza, w stadium klinicznym IA lub IIA rozważa się jako będących na wczesnym etapie choroby. Pacjenci ci są kandydatami do chemioterapii, terapii skojarzonej lub wyłącznego leczenie IFRT. Zabiegi laparotomii nie są zalecane. Zalecana dawka radioterapii, stosowanej jako jedynej metody leczenia, wynosi od 25-30 GY. W przypadku widocznych, zajętych węzłów dawkę napromieniowania można zwiększyć do 35-44 Gy.
9	Wielka Brytania	British Committee for Standards in Haematology, British Society of Blood and Marrow Transplantation, British Society for Heamatology 2013r. [14]	**Uwaga analityka:** Odnaleziona rekomendacja dotyczy postępowania w pierwotnie opornej chorobie oraz w nawrocie choroby klasycznego chłoniaka Hodgkina **Odnalezione zalecenia uwzględniają stosowania bendamustyny w nawrocie choroby klasycznego chłoniaka Hodgkina.** Rekomendacje dotyczące schematów chemioterapii stosowanych jako terapia ratunkowa u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych: - wybór schematu chemioterapeutycznego powinien zostać oparty o rozpoznane u pacjenta czynniki ryzyka oraz od prowadzonych w danym ośrodku metod leczenia - schematy chemioterapeutyczne zawierające substancje toksyczne dla komórek macierzystych nie powinny być stosowane (np. karmustyna, melfalan) - nie istnieją obecnie dowody, które zalecałyby stosowanie konkretnych terapii przed rozpoczęciem ASCT* - należy rozważyć przejście do alternatywnego schematu chemioterapeutycznego, nie wykazującego oporności krzyżowej, jeśli widoczne są zmiany resztkowe po FDG, po poprzednio zastosowanej terapii - u pacjentów nie zakwalifikowanych do ASCT, należy rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej, zwłaszcza na wczesnym etapie nawrotu choroby lub u których stwierdzono nawrót choroby w obszarze wcześniej nie poddanym działaniu radioterapii - u pacjentów wrażliwych na toksyczne działanie zwiększonych dawek chemioterapeutycznych, zaleca się łagodzenie choroby przy zastosowaniu pojedynczych terapii lub wielolekowej terapii doustnej z lub bez dożylnego podawania winblastyny.

<table>
<tr><th>Lp.</th><th>Kraj, region</th><th>Organizacja, rok</th><th>Rekomendowane interwencje</th></tr>
<tr><td colspan="4">Bendamustyna/Lenalidomid</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>- wczesne rozważenie opieki paliatywnej jest zalecane, szczególnie u pacjentów przyjmujących wysokie dawki terapii.
<u>Uwaga analityka</u>: poniżej przedstawiono schematy terapeutyczne stosowane w nawrotach choroby Hodgkina, z uwzględnieniem całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) oraz odsetek odpowiedzi całkowitej (CRR).
Przedstawione schematy uwzględniają stosowanie bendamustyny.
<table>
<tr><th>Schemat terapeutyczny</th><th>ORR (%)</th><th>CRR (%)</th><th>Badanie, rok</th></tr>
<tr><td>ICE (ifosfomid, karboplatyna, etopozyd)</td><td>88</td><td>26</td><td>Moskowitz et al (2001)</td></tr>
<tr><td>IVE (ifosfomid, epirubicyna, etopozyd)</td><td>85</td><td>37</td><td>Proctor et al (2001)</td></tr>
<tr><td>MINE (mitoksantron, ifosfamid, winorelbina, etopozyd)</td><td>75</td><td>34</td><td>Ferme et al (1995)</td></tr>
<tr><td>IVOx (ifosfomid, etopozyd, oxaliplatin)</td><td>76</td><td>32</td><td>Sibon et al (2011)</td></tr>
<tr><td>IGEV (ifosfamid, gemcytabina,winorelbina)</td><td>81</td><td>54</td><td>Santoro et al (2007)</td></tr>
<tr><td>GEM-P (gemcytabina, cysplatyna, metyloprednizolon)</td><td>80</td><td>24</td><td>Chau et al (2003)</td></tr>
<tr><td>GDP (ggemcytabina, deksametazon, cysplatyna)</td><td>70</td><td>52</td><td>Baetz et al (2003)</td></tr>
<tr><td>GVD (gemcytabina, winorelbina, liposomalna doksorubicyna)</td><td>70</td><td>19</td><td>Bartlett et al (2007)</td></tr>
<tr><td>Mini-BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan)</td><td>84</td><td>32</td><td>Colwill et al (1995)</td></tr>
<tr><td>DexaBEAM (deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan)</td><td>81</td><td>27</td><td>Schmitz et al (2002)</td></tr>
<tr><td>ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cysplatyna)</td><td>73</td><td>41</td><td>Aparicio et al (1999)</td></tr>
<tr><td>ASHAP (doksorubicyna, metyloprednizolon, cytarabina, cysplatyna)</td><td>70</td><td>34</td><td>Rodriguez et al (1999)</td></tr>
<tr><td>DHAP (deksametazon, cytarabina, cysplatyna)</td><td>89</td><td>21</td><td>Josting et al (2002)</td></tr>
<tr><td>DHAOx (deksametazon, cytarabina, oxaliplatin)</td><td>74</td><td>43</td><td>Rigacci et al (2010)</td></tr>
<tr><td>Bendamustyna</td><td>53</td><td>33</td><td>Moskowitz et al (2013)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>10</td><td>USA</td><td>National Comprehensive Cancer Network 2009r. [15]</td><td>Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania bendamustyny I/lub lenalidomidu w chorobie Hodgkina.
<u>Rekomendacje dotyczące leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina są następujące:</u>
1. Stadium kliniczne I-IIA, bez widocznej masy guza*, grupa niskiego ryzyka
- 2-4 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy lub Standford V* przez okres 8 tygodni, a następnie IFRT 30 Gy
2. Stadium kliniczne I-IIA, duża masa guza, grupa niekorzystnego ryzyka</td></tr>
</table>

Lp.	Kraj, region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
			Bendamustyna/Lenalidomid
			- 4-6 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy lub Standford V przez okres 12 tygodni, a następnie RT 30 Gy skierowany na początkowe zmiany lub resztkowe po FDG-PET*, po wykonaniu CT 3. Stadium kliniczne I-IIB, bez widocznej masy, wczesne stadium kliniczne choroby, grupa niekorzystnego ryzyka - 6 x ABVD, a następnie IFRT 30-36 Gy na początkową masę lub Stanford V przez okres 12 tygodni na początkowe zmiany >5cm lub na zmiany resztkowe po FDG-PET, po wykonaniu CT 4. Pacjenci poniżej lub w wieku 60 lat, choroba w stadium zaawansowanym - 6 x ABVD lub Stanford V przez okres 12 tygodni, a następnie RT 36 Gy na początkowe zmiany >5cm lub na PET-pozytywne zmiany resztkowe - jeśli IPS ≥4 –eskalowana dawka BEACOPP x 4, następnie podstawowa dawka BEACOPP x 4, a następnie RT na zmiany początkowe >5cm w razie potrzeby - eskalowana dawka BEACOPP x 8, a następnie RT na zmiany początkowe >5cm w razie potrzeby
11	Polska	Polska Unia Onkologii 2013 r. [1]	**<u>Uwaga analityka:</u>** Odnalezione zalecenia dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, w tym chłoniaka Hodgkina. Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby, z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia. U młodych mężczyzn przed rozpoczęciem chemioterapii należy rozważyć zamrożenie nasienia. <u>Zalecenia dotyczące chorych w stadium wczesnym i pośrednim choroby (CS I–IIB z czynnikami ryzyka C/D wg GHSG):</u> - leczeniem z wyboru jest chemioterapia skojarzona z radioterapią - u chorych z grupy niskiego ryzyka (w stadium wczesnym choroby) wystarczające jest zastosowanie 2 x ABVD i IF-RT w dawce 20 Gy - u chorych z grupy niekorzystnego ryzyka (stadium pośrednie choroby) powinno się stosować 4 x ABVD i IF-RT w dawce 30 Gy Alternatywąw tej grupie pacjentów są 2 cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP i 2 cykle ABVD, a następnie IF-RT w dawce 30 Gy - radioterapia uzupełniająca pozostaje standardem leczenia chorych z dużą masą guza, zlokalizowaną przeważnie w śródpiersiu. - możliwość ograniczenia leczenia do samej chemioterapii u chorych z negatywną wczesną oceną PET jest przedmiotem badań klinicznych - w wybranych przypadkach (przeciwwskazania do radioterapii) w leczeniu wczesnych stadiów HL możliwe jest stosowanie samej chemioterapii według schematu ABVD (4–6 cykli). <u>Zalecenia dotyczące chorych w stadiach zaawansowanych (CS IIB z czynnikami ryzyka A/B i CS III–IV wg GHSG)</u> - w leczeniu stadiów zaawansowanych stosuje się chemioterapię według protokołu ABVD, podając 6 cykli u chorych z całkowitą remisją (CR) po 4 cyklach lub 8 cykli u tych, którzy osiągają jedynie częściową remisję (PR) po 4 cyklach. Alternatywnie, szczególnie u chorych z wysokim IPS (≥ 3), można zastosować 4 cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP, a po uzyskaniu CR kolejne 4 cykle BEACOPP w dawkach standardowych. Natomiast w przypadkach uzyskania jedynie PR lub stabilizacji choroby po 4 cyklach BEACOPP w dawkach eskalowanych należy zastosować kolejne 4 takie cykle (łącznie 8 cykli) - schemat BEACOPP nie powinien być stosowany u chorych powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność

Lp.	Kraj, region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
			Bendamustyna/Lenalidomid
			hematologiczną - rola radioterapii w leczeniu zaawansowanych postaci HL pozostaje przedmiotem kontrowersji. Rutynowo jest ona stosowana w przypadkach wyjściowej dużej masy guza lub na zmiany resztkowe (> 1,5 cm PET+) w dawce 30–36 Gy - radioterapia uzupełniająca nie jest konieczna w przypadku obecności zmian resztkowych PET (–) - u chorych na NLPHL w stadium zaawansowania IA bez czynników ryzyka można zastosować wyłącznie radioterapię IF-RT w dawce 30 Gy. Pozostałe stadia powinny być leczone podobnie jak cHL. - ważną rolę w zmniejszaniu ryzyka nawrotu lub pierwotnej oporności odgrywa właściwe prowadzenie leczenia pierwszej linii. Szczególnie istotne jest dobranie odpowiedniego zestawu cytostatycznego. Na przykład pierwotna oporność często występuje u osób z dużym guzem śródpiersia lub u chorych w zaawansowanych stadiach z IPS ≥ 3 i w tych grupach optymalnym leczeniem wydaje się schemat BEACOPP w dawkach eskalowanych. Bardzo ważne jest zachowanie określonej protokołem intensywności dawki. - stosowanie czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów pozwala uniknąć opóźniania cykli chemioterapii lub zmniejszania dawek cytostatyków. - w uzasadnionych przypadkach (wczesne stadia HL i duża masa guza) należy prowadzić leczenie skojarzone z zastosowaniem chemioterapii i uzupełniającej radioterapii. Szczególnych starań należy dołożyć, aby we właściwy sposób monitorować leczenie poprzez umiejętne wykorzystanie wczesnej oceny PET/KT. Przeprowadzenie tych badań po 4 kursach terapii pozwala wyodrębnić chorych z suboptymalną odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na leczenie. - w przypadku nawrotu lub opornej postaci HL standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii. Optymalny protokół chemioterapii drugiej linii powinien się cechować skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec krwiotwórczych komórek macierzystych, umożliwiając tym samym ich mobilizację i późniejsze przeszczepienie. - wobec braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatynie, takie jak DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ASHAP (doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), oraz na gemcytabinie: IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina), GVD (gemcytabina, winorelbina,pegylowana doksorubicyna), GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna). Ich toksyczność jest podobna, głównie hematologiczna oraz dotycząca przewodu pokarmowego (nudności, wymioty) - dobór leczenia drugiej linii zależy od doświadczenia ośrodka, stanu klinicznego pacjenta, obecności chorób współistniejących (np. upośledzenie funkcji nerek ogranicza zastosowanie cisplatyny), rodzaju stosowanego leczenia pierwszej linii (skumulowana dawka antracyklini bleomycyny) oraz od poprzedzającej radioterapii. - chorzy powinni być poddani ocenie po 2 kursach chemioterapii. W przypadku nieosiągnięcia przynajmniej PR należy zmienić protokół. - w przypadku uzyskania odpowiedzi po zastosowaniu 2–4 cykli leczenia ratunkowego chorego należy zakwalifikować do wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych - allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową. Wprowadzenie kondycjonowania o zredukowanej intensywności pozwala na uzyskanie długoletnich przeżyć u około 20–30% chorych. Metodę tę należy wykorzystać po wcześniejszym udokumentowaniu niepowodzenia auto-HSCT. - radioterapia nie powinna być stosowana w monoterapii nawrotowych/opornych zaawansowanych postaci HL. Może jednak

Lp.	Kraj, region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Bendamustyna/Lenalidomid			
			stanowić opcję terapeutyczną u chorych ze zlokalizowaną późną wznową, bez objawów ogólnych i innych wymienionych czynników ryzyka. - radioterapia może być wykorzystywana w leczeniu skojarzonym do eliminacji zmian resztkowych po chemioterapii ratunkowej. - w grupie chorych, u których ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące istnieją przeciwwskazania do auto-HSCT i/lub allo-HSCT, stosuje się konwencjonalną chemioterapię, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią. - u chorych z późnym nawrotem można wykorzystać ponownie leki zastosowane w leczeniu pierwszej linii. Inną opcją jest użycie nowych leków, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Brentuksymab vedotin jest przeciwciałem chimerowym anty-CD30 powiązanym kowalencyjnie z inhibitorem mikrotubuli — auristatyną E jednometylowaną. U chorych z nawrotowym/opornym HL po niepowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT ogólny odsetek odpowiedzi po zastosowaniu brentuksymabu wynosił 75%, a CR 34%.

**ABVD - adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna; ABVE-PC –adriamycyna, bleomycyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon, cyklofosfamid; AVPC – adriamycyna, winblastyna, prednizon, cyklofosfamid; ASCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych; BEACOPP – bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon; BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan); COPP – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, prokarbazyna; CT – tomografia komputerowa; DHAP (deksametazon, cytarabina, cysplatyna) DHAP - fosfodihydroksyaceton, fosforan dihydroksyacetonu; DICEP – zwiększona dawka cyklofosfamidu, etopozydu, cisplatyny; FDG-PET – pozytonowa emisyjna tomografia z użyciem fludeoksyglukozy; GDP – gemcytabina, deksametazon, cisplatyna; Gy - jednostka dawki pochłoniętej w układzie SI; ICE – ifosfamid, karboplatyna, etopozyd; IFRT – radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych; IGEV – ifosfamid, gemcytabina, winorelbina; IPS – międzynarodowy wskaźnik prognostyczny; MOPP - chlormetyna, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon; OEPA – winkrystyna, etopozyd, prednizon, adriamycyna; PET – pozytonowa tomografia emisyjna; RT – radioterapia; Stanford V – doksorubicyna, winblastyna, mechloretamina, etopozyd, winkrystyna, bleomycyna, prednizon; STNI – subtotalne napromienianie układu chłonnego; SCT – przeszczep komórek macierzystych; choroba masywna – oznaczona za pomocą wskaźnika MTD (maksymalnej średnicy przezklatkowej), masa guza znajdującego się w śródpiersiu zajmuje 1/3 miejsca lub ma powyżej 10 cm; VAMP – wiblastyna, adriamycyna, metotreksat, prednizon;*

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu uzyskania informacji nt. rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych bendamustyny oraz lenalidomidu w wskazaniu C81 wraz z rozszerzeniami, przeprowadzono wyszukiwania w dniach 15-16 stycznia, 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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianych substancji we wskazaniach pozarejestracyjnych.

Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestracyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidulanej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestracyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 10. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

	Kraj / region	**Organizacja (skrót), rok**	**Rekomendacja**			
			Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach*	Negatywna	**Uwagi**
Rekomendacje kliniczne	Polska	PUO 2013		ABVD, BEACOPP	NEG	Nie wymienia się bendamustyny/lenalidomidu w leczeniu C 81 wraz z rozszerzeniami
	USA	NCCN 2009		ABVD, BEACOPP	NEG	
	Wielka Brytania	BCSH/BSBMT 2013		m.in. bendamustyna	POZ z ogr.	Brak jest wystarczających badań wskazujących na zalecany schemat chemioterapeutyczny
	USA	NCI 2013		ABVD, BEACOPP	NEG	Nie wymienia się bendamustyny/lenalidomidu w leczeniu C 81 wraz z rozszerzeniami
	USA	NGC 2012		ABVD, BEACOPP	NEG	
	USA	NGC 2012		ABVD, BEACOPP	NEG	
	Niemcy	CHMG 2010		ABVD, BEACOPP	NEG	
	Niemcy	ESMO 2009		ABVD, BEACOPP	NEG	

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach*	Negatywna	Uwagi
	Włochy	SIE-SIES-GITMO 2008		ABVD, BEACOPP	NEG	
	Niemcy	GHSG			NEG	
	Australia	AGNH 2005		ABVD, BEACOPP	NEG	
Rekomendacje refundacyjne	Nie odnaleziono właściwych informacji.					

**oprócz substancji lekowych zalecaną i omawianą metodą leczenia, w zależności od stadium zaawansowania choroby, jest również metoda przeszczepu komórek macierzystych*

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52): wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014, bendamustyna oraz lenalidomid są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach następujących programów lekowych:

- Bendamustyna (załącznik programu B 51): *Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rutyksymab (ICD-10: C82, C83, C85, C88.0)*
- Lenalidomid (załącznik programu B 54): *Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90)*

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających oceniane substancje czynne

Tabela 11. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną bendamustyna, lenalidomid wg Obwieszczenia MZ (Dz.U.13.52 → z dnia 23 grudnia 2013 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Substancja czynna bendamustyna; grupa limitowa 1115.0, Bendamustyna							
Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	5909990802210	1620	1701	1701	bezpłatne	0
Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 100 mg	5909990802234	6480	6804	6804		0
Substancja czynna lenalidomid; grupa limitowa: 1120.0, Lenalidomid							
Lenalidomidum	21 szt.	5909990086696	18155,8	19063,59	19063,59		0
Lenalidomidum	21 szt.	5909990086702	19035,95	19987,75	19987,75		0
Lenalidomidum	21 szt.	5909990086764	20078,82	21082,76	21082,76		0
Lenalidomidum	21 szt.	5909990086771	22086,35	23190,67	23190,67		0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2013&act=52 (20.01.2014 r.)

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA bendamustyna w rozpoznaniu: C81 wraz z rozszerzeniami oraz lenalidomid w rozpoznaniu C81, są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.
Dane przekazane przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji wskazują, że w latach 2012 - 2013 wydano łącznie 1 zgodę na leczenie lenalidomidem oraz 10 zgód na leczenie bendamustyną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach.
Liczba wniosków na leczenie bendamustyną w 2012 r. – 5 wniosków, oraz w 2013 r. – 4 wnioski. Liczba wniosków na leczenie lenalidomidem w 2012 r. 0 wniosków oraz w 2013 r. – 1 wniosek.

Tabela 12. Liczba wniosków i zgód na terapię bendamustyną/lenalidomidem u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: <C 81 wraz z rozszerzeniami> oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ

Substancja czynna	Rozpoznanie wg ICD-10	2012			2013		
		Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]
Lenalidomide	C 81	0	0	-	1	1	
Bendamustine hydrochloride	C 81	2	2	246 618,72	1	1	152 189,49

Bendamustine hydrochloride	C 81.1	2	3	636 799,80	1	2	364 702,23
Bendamustine hydrochloride	C 81.2	1	1	37 324,80	1	1	112 190,40

Źródło: korespondencja

Uwaga analityka AOTM: Podsumowując, w przekazanym przez Prezesa NFZ zestawieniu brak jest wyjaśnienia dotyczącego długości każdego z wnioskowanych cykli leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia pozycji „wartość leku dla cyklu - zgoda" czy jest to np. wartość uśredniona wynikająca z liczby cykli bez względu na ich długość trwania.

Ponadto nie jest jasne ilu faktycznie pacjentów było poddanych terapii, ponieważ brak jest informacji czy dane dotyczą różnych pacjentów czy tego samego pacjenta (określanego jako niepowtarzalny numer PESEL) na którego leczenie wydawano kolejne zgody. Dane w powyższym zestawieniu zostały przedstawione jako wartości liczby wniosków oraz liczby zgód, z czego nie wynika wprost czy dotyczą one jednego pacjenta czy kilku chorych.

Tak przedstawione dane sprawiają, iż wnioskowanie dotyczące potencjalnej liczby pacjentów, a co za tym idzie kosztów związanych z przyznaniem zgód na refundację na podstawie tak przekazanych danych nie jest możliwe do przeprowadzenia.

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

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych, a także nadesłanych opinii eksperckich stwierdza się, że obecnie opcjami alternatywnymi najczęściej stosowanymi w wskazaniu C81 wraz z rozszerzeniami są schematy chemioterapii: BEACOPP, ABVD, a także schematy DHAP/IGEV/ICE stosowane u tzw. populacji obciążonej (*vulnerable*). Dodatkowo eksperci wskazują na możliwe zastosowanie substancji brentuksymab vedotin. Ponadto, w leczeniu chłoniaka Hodgkina stosuje się radioterapię miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT) jako monoterapię bądź terapię wspomagającą leczenie innymi chemioterapeutykami.
Poniżej przedstawiono zestawienie substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapeutycznych stosowanych w ocenianych wskazaniach:

- schemat ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna)
- schemat BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna[3], cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon)
- schemat DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon)
- schemat IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina).

W ramach wykazu leków refundowanych większość substancji refundowanych we wnioskowanych wskazaniach znajduje się w kategorii C (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Ponadto substancja czynna prokarbazyna jest sprowadzana z ramach procedury importu docelowego leków w chemioterapii (rozliczana jako świadczenie z zakresu leczenie szpitalne chemioterapia, numer świadczenia 5.08.05.0000039 - Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Procarbazinum) - 100 mg)[4]

Substancje czynne prednizon oraz deksametazon są refundowane ze środków publicznych w kategorii A - Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Szczegółowe warunki refundacji znajdują się w załącznikach w rozdziale 9 niniejszego opracowania.

[3] w Polsce na substancję czynną adriamycyna przyjęło się mówić **doksorubicyna**, jest ona szeroko stosowanym cytostatykiem http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=247

[4] Na podstawie informacji zwartych w załączniku nr 1t do Zarządzenia Nr 43/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z 13 lipca 2012 r.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1.Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych i pierwotnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania substancji czynnych: bendamustyna i lenalidomid w omawianych wskazań pozarejestracyjnych przeszukano następujące bazy z datą odcięcia do 9 stycznia 2014 r:

- Medline/Pubmed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz rozdz. 9)
- Embase/ OvidSP (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz rozdz. 9)
- The Cochrane Library/ Wiley Online Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz rozdz. 9)

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: nie ograniczono

Interwencja: leczenie bendamustyną/lenalidomidem w chorobie Hodgkina

Komparator: nie ograniczano

Punkty końcowe: nie ograniczano

Dodatkowe ograniczenia: do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim

Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, jest realizacja przedmiotowej oceny przez wyłącznie jedną osobę (AnK). Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego

6.1.2.Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań wtórnych

1) Bendamustyna w leczeniu C 81 wraz z rozszerzeniami

W wyniku opisanej powyżej strategii nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych i/lub meta-analiz dotyczących przedmiotowej sprawy. Odnaleziono natomiast trzy przeglądu literaturowe bez wskazania na zastosowaną metodologię, co wykluczyło możliwość ich uwzględnienia w raporcie. Niemniej jednak analityk zapoznał się z opisywanymi w przeglądach badaniami pierwotnymi. Istotne wyniki tych badań opisano w dalszej części raportu, w dziale skuteczności klinicznej bendamustyny ocenionej na podsatwie badań pierwotnych.

Ponadto, w wyniku przeprowadzonej strategii wyszukiwania odnaleziono jeden opis profilu farmakodynamicznego bendamustyny, opublikowany przez Adis International Limited[5]. **Bendamustyna została dopuszczona w Niemczech do stosowania w chorobie Hodgkina, jako monoterapia bądź w połączeniu z innymi chemioterapeutykami**.

Barman Balfour 2001 [16]

Uwaga analityka: poniżej opisano wyłącznie wyniki badań klinicznych dotyczące leczenia choroby Hodgkina.

W odnalezionym badaniu *Herold 1992* zastosowano połączenie terapii CVPP/ABVB wraz z niską dawką IFRT (25Gy) u pacjentów wcześniej nie leczonych, z zdiagnozowaną chorobą Hodgkina z podwyższonym czynnikiem ryzyka (tj. widoczna masa guza w śródpiersiu, objawy ogólne z kategorii B, zmiany pozawęzłowe, niekorzystnie rokujące wyniki histologii). Schemat chemioterapeutyczny CVPP/ABVB składał

[5]Firma założona przez Springer, przeprowadzanie i opisywanie niezależnych ocen związków chemicznych/leczniczych http://www.springer.com/about+springer/locations+worldwide?SGWID=0-173904-2052-653447-141

się z cyklofosfamidu, winblastyny, prokarbazyny, prednizolonu, doksorubicyny, bleomycyny oraz winkrystyny wraz z bendamustyną w dawce 30mg/m^2 w 8,12 i 28 dniu cyklu chemioterapeutycznego. OR wyniosło 93% u 43 badanych pacjentów (CR 81%, PR 12%). U trzech pacjentów uzyskano odpowiedź częściową. U jednego pacjenta uzyskano odpowiedź dopiero po zastosowaniu leczenia ratunkowego.

W dziesięcioletnim badaniu obserwacyjnym *Herold 1999,* wykazano że 5 i 10-letnie przeżycia, wolne od nawrotów choroby wynosiły kolejno 82 i 70%. Wtórne zmiany nowotworowe zaobserwowano u 2 pacjentów, u których zastosowano ponowne intensywne leczenie.

Powyższe wyniki zostały potwierdzone w kolejnym wielośrodkowym badaniu porównawczym, przeprowadzonym na 100 pacjentach z nieleczoną dotąd chorobą Hodgkina. CR zostało uzyskane u 88% pacjentów stosujących bendamustynę w porównaniu z 81% pacjentów leczonych cyklofosfamidem połączonym z winblastyna, prokarbazyną, prednizolonem, doksorubicyną, winkrystyną, bleomycyną oraz z radioterapią.

W niemieckim badaniu *Ribosepharm GmbH 2000* wykazano, że schemat terapeutycznych z bendamustyną DBVB był równie efektywny co standardowy schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyną, winkrystyną, dakarbazyna) u 73 pacjentów z chorobą Hodgkina, którzy okazali się pierwotnie lub wtórnie oporni na wcześniej zastosowane leczenie przy pomocy schematu CVPP. Schemat terapeutyczny DBVB składał się z daunorobicyna, bleomycyną, winkrystyny oraz bendamustyny w dawce 50mg/m^2 w 1, 5 i 28 dniu cyklu. OR wynosiło 69% oraz 83% dla ABVD.

2) Lenalidomid w leczeniu C 81

W wyniku opisanej powyżej strategii nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych i/lub meta-analiz dotyczących przedmiotowej sprawy. Odnaleziono natomiast kilkanaście prac poglądowych bez wskazania na zastosowaną metodologię, co wykluczyło możliwość ich uwzględnienia w raporcie. Niemniej jednak analityk zapoznał się z opisywanymi w przeglądach badaniami pierwotnymi. Istotne wyniki tych badań opisano w dalszej części raportu, w dziale skuteczności klinicznej lenalidomidu ocenionej na podsatwie badań pierwotnych.

6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

1) Bendamustyna w leczeniu C 81 wraz z rozszerzeniami

W wyniku opisanej powyżej strategii odnaleziono **9** badań pierwotnych (w tym 2 badania retrospektywne oraz 8 badań 1-2 fazy klinicznej) opisujących wstępną skuteczność bendamustyny w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Wyniki badań zostały opisane w formie pisemnej, jak również zestawione w formie tabelarycznej. Odnalezione badania przedstawiono zgodnie z rokiem ich publikacji.

Wnioski z przeprowadzonej analizy: odnalezione badania pierwotne są albo badaniami retrospektywnymi albo badaniami 1-2 fazy klinicznej. Brak jest obecnie wystarczających dowodów naukowych potwierdzających w sposób jednoznaczny efektywność bendamustyny zarówno jako monoterapii jak również części schematu terapeutycznego w leczeniu C 81 wraz z ew. rozszerzeniami choroby. Odnalezione badanie sugerują potencjalnie korzystny wpływ bendamustyny podawanej w schemacie terapeutycznym BeEAM (a więc łącznie z etopozydem, cytarabina i mefalanem) w leczeniu opornego/nawrotowego chłoniaka Hodgkina. Terapia ta służy wówczas jako terapia pomostowa do planowanego przeszczepu komórek macierzystych. Najczęściej planuje się przeszczep allogeniczny (alloSCT, NMT), gdyż wcześniej zastosowany przeszczep autogeniczny (ASCT) nie był możliwy bądź nie przyniósł oczekiwanych rezultatów.

Moskowitz 2013 [17]

Obecnie istnieją ograniczone dane dotyczące aktywności bendamustyny w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Autorzy publikacji przeprowadzili badanie klinicznej II fazy w celu oceny skuteczności bendamustyny w leczeniu opornego/nawrotowego HL.

Do badania włączono pacjentów z nawrotem chłoniaka Hodgkina bądź chłoniakem Hodgkina opornym na dotychczas zastosowane leczenie, którzy nie zostali zakwalifikowani do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT) bądź u których dotychczasowa terapia nie przyniosła oczekiwanych efektów klinicznych. Pacjenci otrzymali bendamustynę w dawce 120 mg/m^2 w postaci 30 minutowej infuzji dożylnej, w 1 i 2 dniu 28-dniowego cyklu chemioterapeutycznego. Dodatkowo podano czynnik stymulujący wzrost komórek (G-CSF). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był całkowity odsetek odpowiedzi (ORR). Drugorzędowym punktem końcowym była częstość skierowań pacjentów na allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (alloSCT), których uznano za spełniających kryteria do tego przeszczepu w momencie ich kwalifikacji do badania klinicznego.

Z 36 pacjentów włączonych do badania, 34 mogło zostać ocenionych pod kątem odpowiedzi na zastosowane leczenie. Mediana terapii dotychczas zastosowanych u włączonych do badania pacjentów wyniosła 4. U 75% zakwalifikowanych pacjentów stwierdzono nawrót choroby po przeprowadzeniu ASCT. ORR w analizie intent-to-treat, a więc zgodnej z zaplanowanym leczeniem, wyniosło 53%, w tym uzyskano 12 całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR=33%) i siedem częściowych odpowiedzi (PR=19%). Częstość odpowiedzi wśród wszystkich zakwalifikowanych do badania pacjentów wyniosła 56%. Odpowiedź na zastosowane leczenie była przede wszystkim widoczna u pacjentów, którzy mieli nawrót choroby w ciągu 3 miesięcy po zastosowanym ASCT. Mediana czasu potrzebnego na wywołanie odpowiedzi wyniosła 5 miesięcy. 5 pacjentów (a więc 20% wszystkich zakwalifikowanych do badania pacjentów) zostało poddanych alloSCT po leczeniu bendamustyną. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 występowały rzadko. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: trombocytopenia (20%), anemia (14%), zakażenia (14%).

Badanie to potwierdziło skuteczność bendamustyny w leczeniu pacjentów o ciężkim przebiegu choroby HL, u których wcześniej zastosowane leczenie nie przyniosło oczekiwanych efektów. Wyniki tego badania stanowią wsparcie dla obecnych i przyszłych badań oceniających schematy terapeutyczne zawierające bendamustynę, w leczeniu opornego/nawrotowego chłoniaka Hodgkina.

Corazzelli 2013 [18]

Celem badania była ewaluacja kliniczna pacjentów z ciężką oporną/nawrotową postacią chłoniaka Hodgkina. W tym celu autorzy publikacji przeprowadzili wieloośrodkowe badanie retrospektywne i przeanalizowali dane 41 pacjentów. 85% pacjentów włączonych do badania przeszło zabieg ASCT.

Pacjenci leczenie byli bendamustyną w dawce od 90-120 mg/m^2, podawaną co 21 lub 28 dni. Podczas pierwszej oceny (2-4 cykl terapii), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 78%. 12 pacjentów uzyskało całkowitą remisję choroby (CR=29%), a 20 częściową remisję choroby (PR=49%). Przy wydłużeniu leczenia do 6-8 cykli, 40% PR uległo progresji, tym samym przyczyniając się do ostatecznego ORR równego 58%, z CR=31%. 8 pacjentów (2 CR oraz 6 PR) skierowano następnie do zabiegu alloSCT. U tych pacjentów wydłużono okres wolny od progresji choroby kolejno o 11 i 21 miesięcy. Mediana przeżycie bezobjawowego pacjentów włączonych do badania wyniosła ponad 9 miesięcy. Częstość nawrotów wyniosła 30%.

Wyniki analizy były niezależne od chemosensytywności choroby, poprzednio zastosowanego przeszczepu czy podanej dawki bendamustyny. Nie stwierdzono żadnych nieoczekiwanych bądź zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych.

Badanie to jest badaniem retrospektywnym i charakteryzuje się heterogenicznością zebranych danych, stąd możliwe ograniczenia. Niemniej jednak stwierdza się, że bendamustyna jest korzystną opcją terapeutyczną w środowisku opieki paliatywnej i może stanowić strategię pomostową dla wykonania alloprzeszczepu.

Gaudio 2013 [19]

Obecnie nie istnieją terapie standardowe w leczeniu nawrotowego/opornego klasycznego chłoniaka Hodgkina, po nieskutecznym przeszczepie komórek macierzystych, z niekorzystnymi czynnikami rokującymi. W tym celu autorzy przeprowadzili retrospektywną analizę 25 dorosłych pacjentów (15 kobiet/10 mężczyzn). Charakterystyka chorób pacjentów włączonych do badania była następująca: 7 pacjentów pozostawało w całkowitej remisji (28%), wrażliwość chorobową stwierdzono u 14 pacjentów (56%), chorobę oporną u 4 (16%). Mediana czasu potrzebnego do nawrotu choroby od wykonanego przeszczepu komórek macierzystych wyniosła 7 miesięcy (zakres 0,5-72). U 44% pacjentów nawrót choroby nastąpił przed upływem 6 miesięcy. 12 pacjentów (48%) było w stadium 3-4 nawrotu/postępu choroby. 40% pacjentów miało objawy B, u 8% stwierdzono widoczną masę guza, u 56% zajęcie okolic pozawęzłowych. Zastosowane leczenie nawrotu/progresji choroby było następujące: BEACOPP u 11 pacjentów (44%), drugie ASCT u 5 pacjentów (20%), bendamustyna u 9 pacjentów (36%).

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, że całkowity odsetek odpowiedzi klinicznej wyniósł 64%, w tym 36% całkowitych odpowiedzi na leczenie oraz 28% częściowych. 34% pacjentów doświadczyło progresji choroby, a u 12% choroba utrzymała się na poziomie stabilnym. Nie stwierdzono różnicy w odpowiedzi między poszczególnymi schematami terapeutycznymi. Czynnikami wpływającymi na uzyskaną odpowiedź były: oporność choroby, wczesny nawrót choroby (<6 miesięcy) oraz więcej niż 3 wcześniejsze zastosowane linie chemioterapii. 7 pacjentów (5 w całkowitej remisji, 2 w częściowej) przeszło allogeniczny przeszczep komórek macierzystych. 6 z nich, w medianie 11 miesiąca obserwacji (zakres 3-60), pozostawało w całkowitej remisji choroby. W medianie 39 miesiąca obserwacji (zakres 1-80), PFS[6], w 3 lata po nawrocie/progresji choroby po zastosowanym ASCT, wyniósł 18%, całkowita przeżywalność wyniosła 40%.W momencie opisywania badania, 15 (60%) pacjentów żyło, 9 (29%) pozostawało w całkowitej remisji (67% z tych pacjentów przeszła alloSCT).

Wszyscy pacjenci leczeni schematem BEACOPP i drugim cyklem ASCT doświadczyli toksyczności hematologicznej (wg klasyfikacji WHO: stopień 3-4). 2 pacjentów zmarło z powodu wstrząsu septycznego. Wśród pacjentów leczonych bendamustyną, toksyczność związana z podawaną substancją, wystąpiła u 2/9 pacjentów (22%), bez przypadku śmiertelnego.

Na podstawie dokonanej analizy autorzy badania stwierdzili, że pacjenci cierpiący na klasycznego chłoniaka Hodgkina, których stan nie uległ poprawie po ASCT, mają bardzo słabe rokowania i powinni być kierowani na leczenie alloSCT. Bendamustyna wydaje się być użytecznym lekiem w redukcji obciążania chorobą po przeprowadzonym autologiczny przeszczepie komórek macierzystych.

Noesslinger 2013 [20]

W odnalezionym badania klinicznym II fazy, u 22 pacjentów z chłoniakiem nie-Hodgkina (n=18) i Hodgkina (n=4) przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek wraz z zastosowaniem schematu terapeutycznym BeEAM (bendamustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan) w dawce 200 mg/m^2. U 6 pacjentów zdiagnozowano rozlanego chłoniaka z komórek B (stadium choroby IA, IIA, IIIA, IVA), u 7 chłoniaka z komórek płaszcza, (stadium IVA/B), u 2 chłoniaka anaplastycznego z komórek T (stadium IIIA i IVA), u 2 chłoniaka pęcherzykowego i u 1 niesklasyfikowany NHL. Czterech pacjentów chorujących na chłoniaka Hodgkina było w stadium IIA i IVB choroby. Mediana poprzednich zastosowanych linii terapeutycznych wyniosła 1,9 (zakres: 1-4). 20 pacjentów było leczonych schematem BeEAM, a u 2 pacjentów z chłoniakem z komórek płaszcza dodatkowo zastosowano Zevalin. Mediana przeszczepionych komórek wyniosła 4,20x10^6 CD34+komórek/kg (zakres: 2,20-9,96).

Wszyscy pacjenci wykazali przyjęcie przeszczepu, z medianą czasu potrzebną na osiągnięcie całkowitej liczby neutrofilii >1x10^9/L – 8 dni, a płytek krwi >20x10^9/L – 9 dni. Mediana czasu utrzymania się gorączki wyniosła 6 dni (zakres: 0-15). Najczęstszymi toksycznościami stopnia 3-4 podczas całego procesu leczenia były: biegunka (n=7), zapalenie błony śluzowej (n=6), neutropenia z gorączką (n=6), nudności (n=4) i toksyczność kardiologiczna (n=3). Nie zaobserwowano toksyczności płucnych. Mediana czasu obserwacji wyniosła 3 miesiące. Stwierdzono 9 całkowitych remisji klinicznych, 3 częściowe remisje, 3 progresje

[6] z ang. progression-free survival – przeżywalność wolna od progresji choroby

choroby, 1 zgon z powodu progresji choroby po przeszczepie. 6 pacjentów nie poddano obserwacji w tym okresie, gdyż okres po przeszczepie był zbyt krótki.

Schemat terapeutyczny BeEAM wydaje się być możliwy do zastosowania, wywołujący obiecującą odpowiedź kliniczną. Potrzebna są jednak dalsze badania randomizowane.

Gerecitano 2013 [21]

Podstawowym celem odnalezionego badania klinicznego I fazy b, było ustalenie bezpieczeństwa i maksymalnej tolerowanej dawki (MTD) ABT-888 (uwaga analityka: inhibitor PARP) w połączeniu z bendamustyną w leczeniu chłoniaków o różnej etiologii. Drugorzędowym celem badania było ustalenie zakresu odpowiedzi klinicznej i farmakokinetycznych parametrów zastosowanej terapii.

Do badania zostali włączeni pacjenci z guzem litym, chłoniakiem oraz szpiczakiem mnogim, bez możliwości zastosowania standardowej terapii. Pacjentom podana została eskalowana dawka bendamustyny (70-90 mg/m^2 dożylnie, w 1 i 2 dniu cyklu) oraz ABT-888 (30-400 mg doustnie, 2 x dziennie) przez okres 7 dniu podczas 28-dniowego cyklu terapii. Planowany okres leczenie wynosił 6 cykli, z możliwością zastosowania kolejnego cyklu w przypadku osiągnięcia znacznych korzyści klinicznych.

9 pacjentów zostało włączonych do badania, w tym 21 pacjentów z zdiagnozowanym guzem litym i 8 z chłoniakiem. Zaobserwowano wystąpienie czterech niehematologicznych zdarzeń niepożądanych: anemia 4 stopnia (n=1, podczas dawek A=100 i B=90), nudności stopnia 3 (n=1, A=300, B=90), nadciśnienie 3 stopnia (n=1) oraz nadmierne pocenie się (n=1). Ostatnie dwie zdarzenia niepożądane były zauważone przy maksymalnej dawce podanej (MAD: A=400, B=90) i tolerowanej (MTD: A=300, B=90). Toksyczności stopnia 3/4, które pojawiły się u więcej niż jednego pacjenta i prawdopodobnie były związane z zastosowanym leczeniem to: anemia (3), trombocytopenia (3), neutropenii (2), hematuria (2), nudności (2), ból brzucha (2), nadciśnienie (2), zapalenie płuc (2), sepsa (2). Podczas badania nastąpił jeden zgon z powodu sepsy, najprawdopodobniej związany z zastosowanym leczeniem, gdyż rozwinął się podczas okresu neutropenii obecnej po ukończeniu 4 cyklu terapii. Nie zauważono obiektywnej odpowiedzi klinicznej u pacjentów z zdiagnozowanym guzem litym. Z ośmiu pacjentów z nawracającym/opornym chłoniakiem, najlepszą odpowiedź uzyskano u: 3 pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (1 CR i 2 PR), 1 pacjenta z rozlanym chłoniakiem z komórek B (PD), 1 pacjenta z przekształconym chłoniak pęcherzykowy (SD), 2 pacjentów z chłoniakiem pęcherzykowym (1 CR, 1 oczekiwanie), 1 pacjenta z chłoniakiem z komórek płaszcza (1 CR). U jednego pacjenta z zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim uzyskano częściową remisję choroby. Analiza farmakokinetyczna leku nie wykazała znaczącego efektu bendamustyny na Cmax, Tmax, AUC czy objętość dystrybucji ABT-888.

Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdza się, że ABT-888 stosowana razem z bendamustyną jest tolerowana u pacjentów z guzem litym, szpiczakiem mnogim i chłoniakiem, z maksymalną tolerowaną dawką ABT-888 300 mg, podawaną 2x dziennie przez 7 dni oraz bendamustyną w dawce 90 mg/m^2 podawaną w 1 i 2 dniu 28-dniowego cyklu. Ten schemat wykazał skuteczność w leczeniu chłoniaka i szpiczaka, jednakże pozostają kwestią niejasną czy ABT-888 jest wartością dodaną dla samej bendamustyny.

Budde 2012 [22]

W odnalezionym badaniu klinicznym wieloośrodkowym pierwszej fazy badano efektywność i bezpieczeństwo stosowania bendamustyny jako części schematu terapeutycznego, w leczeniu pacjentów z nawrotem chłoniaka bądź chłoniakiem opornym na dotychczas zastosowane leczenie. Tradycyjny schemat terapeutyczny RICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna i etopozyd) został zamieniony na schemat TREC (bendamustyna (Treanda®), rutyksymab, etopozyd, karboplatyna). Badanie przeprowadzono ze względu na fakt, że dotychczas stosowane terapie w leczeniu chłoniaka Hodgkina, takie jak R-CHOP czy BEACOPP, wymagają hospitalizacji pacjenta oraz niosą za sobą ryzyko wystąpienia znacznej toksyczności niehematologicznej.

Do badania włączono pacjentów z nawrotem chłoniaka Hodgkina lub chłoniakiem Hodgkina opornym na leczenie (pacjenci z nieleczonym chłoniakiem nieziarniczym z komórek T, a także chłoniakiem z komórek płaszcza, również byli dopuszczeni do badania podczas pierwszej fazy), w wieku powyżej 18 r.ż., ze stanem sprawności 0-2, mierzalną chorobą, brakiem aktywnego zajęcia centralnego układu nerwowego, całkowitą liczba neutrofilii 1500/µL, płytek 100000/µL, odpowiednią czynnością wątroby i nerek, brakiem aktywnych arytmii oraz niewiadomym statusem HIV.

Celem pierwszorzędowym badania było określenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD) bendamustyny związanej z dawką ograniczającą toksyczność leku (DLT) ≤ 25% . DLT zdefiniowano jako wszelkie niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 4 lub niemożność ukończenia jednego pełnego cyklu terapii z powodu jej toksyczności.

Terapia została dostarczano w warunkach ambulatoryjnych i składała się z bendamustyny w dawce od 60 do 120 mg/m^2 na dobę, podanej 1 i 2 dniu cyklu, w połączeniu z karboplatyną (AUC[7]=5 w 1 dniu), etopozydem (100 mg/m^2 w dniach 1 i 3) i rytuksymabem (375 mg/m^2, 2 lub 3 dzień) podawanymi co 21 dni w ciągu do 2 cykli. Dodatkowo podano stymulator wzrostu komórek G-CSF[8]. Pojedyncze eskalacje dawek miały miejsce gdy zaobserwowano DLT. Dotyczyło to 4 kohort pacjentów, gdzie dawkę zwiększono dwukrotnie maksymalnie do 120 mg/m^2. Odpowiedź na leczenie została zmierzona na podsatwie standardowych kryteriów (*Cheson 2007*). Zdarzenia niepożądane zostały ocenione za pomocą CTCAE v 4,0.

Łącznie leczeniu poddano 24 pacjentów, 4 w stadium 1, oraz 20 w stadium 2, u których nie stwierdzono DLT. Cechy wyjściowe stanowiły mediana wieku = 58 (zakres od 18-72 lat), mediana wcześniejszych terapii = 1 (zakres od 0-2), oporność na poprzednie schematy terapeutyczne = 16 (z 22 dających się ocenić pacjentów, 73%).

U wszystkich pacjentów z chorobą chłoniaka nieziarniczego z komórek B, wystąpiła progresja choroby po uprzednim zastosowaniu rytuksymabu. Wykonane histologie potwierdziły: chłoniaka Hodgkina (HL, n = 8), chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, n = 9), z komórek płaszcza (n = 2), chłoniaka nieziarniczego z komórek T (n = 2), pęcherzykowego (n = 2), limfoplazmocytowego (n = 1). Dwudziestu trzech pacjentów otrzymało 2 cykle terapii. 1 osoba otrzymała 1 cykl terapii z powodu progresji choroby. Wszystkie cykle zostały podane w warunkach ambulatoryjnych. Trzynaście niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 zaobserwowano u 9 pacjentów. Do najczęstszych z nich należały: odwodnienie (2), neutropenia z gorączką (2). Odpowiedzi na leczenie zaobserwowano u 16 pacjentów (67%) – 9 CR i 7 PR. Wskaźniki odpowiedzi w HL i DLBCL wyniosły kolejno 88% (6 CR, 1 PR), a 56%.

Przeszczep komórek macierzystych okazał się sukcesem podczas wszystkich 15 prób, które przeprowadzono po podaniu drugiego cyklu TREC (mediana wydajności: 5.58x10^{6}CD34/kg, zakres 3,96-11,68). Podczas ostatniej obserwacji pacjentów, przeprowadzonej w średnim okresie czasu 8 miesięcy (zakres 2-18), 19 (79%) chorych żyło, a 13 (54%) było wolnych od progresji choroby (w tym 10 z 12 pacjentów którzy przeszli przeszczep).

Badanie to potwierdziło zdolność do bezpiecznego zastąpienia ifosfamidu bendamustyną, podając ją dwukrotnie w dawce 120 mg/m^2 x 2 u pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem.

Krawczyk-Kulis 2012 [23]

Odnaleziono jedno polskie badanie przeprowadzone w Departamencie Hematologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, między styczniem a listopadem 2011 r. Do badania włączono 10 pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem Hodgkina, u których nie uzyskano poprawy stanu zdrowia po co najmniej dwóch zastosowanych wcześniej liniach terapeutycznych (8 mężczyzn, 2 kobiety, mediana wieku 34 lata (zakres: 19-56)). Pacjentom podano eskalowaną dawkę chemioterapii mieloablacyjnej z schematem BeEAM. Stadium choroby wg kalsyfikacji Ann Arbor: II – 3 pacjentów, III – 3 pacjentów, IV – 3 pacjentów. 50% pacjentów prezentowało symptomy B choroby. Pierwotnie zmienione obszary dotyczyły: węzłów chłonnych (n=10), szpiku kostnego (n=1), płuc (n=1). U każdego z pacjentów uzyskano dotychczas częściową remisję choroby (PR) definiowaną jako redukcja choroby mierzalnej ≥50%, bez widocznych nowych zmian po zastosowaniu jednej z następujących terapii: ABVD, BEACOPP, ESHAP, radioterapia. Następnie pacjentów zakwalifikowano do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, używając przy tym dozylnie: bednamustyny w dawce 160 mg/m^2, etopozydu w dawce 200 mg/m^2, AraC w dawce 600 mg/m^2 oraz melfalanu w dawce 140 mg/m^2. Pobrano próbki krwi po podaniu mobilizującego schematu IVE (ifosfamid 3g/m^2, etopozyd 200 mg/m^2, epirubicyna 50mg/m^2). Dodatkowo pacjentom podano G-CSF.

Mediana przeszczepionych komórek CD34+ wyniosła 3,87(zakres:2,1-11,3x10^6/kg). U wszystkich pacjentów przeszczep został przyjęty. Wyniki układu krwiotwórczego były następujące: WBC powyżej 1,0G/l w medianie czasu wynoszącej 12 dni (zakres:9-15), liczba neutrofilii powyżej 0,5G/l 11 dni (zakres:9-14), liczba płytek krwi powyżej 20G/l 11 dni (zakres:9-23). Wczesne komplikacje po przeszczepie były następujące: zakażenia (1 grzybica jamy ustnej, 8 zapaleń błony śluzowej). Wszyscy pacjenci żyli w chwili analizy badania, z medianą obserwacji wynoszącą 111 dni (zakres:43-234). Po kilku miesiącach od wdrożonego leczenia, u 2 pacjentów stwierdzono wczesny nawrót choroby.

Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że eskalowana dawka chemioterapii IVE jako terapia mobilizująca wraz z wspierającym schematem BeEAM i ASCT jest efektywna i nietoksyczna u osób z zdiagnozowanym chłoniakiem Hodgkina, u których nie osiągnięto poprawy stanu klinicznego po zastosowaniu terapii standardowych.

[7] z ang. area under the curve – stopień koncentracji leku w osoczu

[8] czynn k stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

Visani 2011 [24]

Autorzy publikacji przeprowadzili badanie kliniczne 1-2 fazy w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności eskalowanej dawki bendamustyny (160, 180 i 200 mg/m^2, podawanej w dniu – 7 i – 6), wraz z określonymi dawkami etopozydu, cytarabiny i melfalanu (tzw. schemat BeEAM). Terapia ta stanowiła terapię warunkującą dla planowanego autologicznego przeszczepu komórek macierzystych u pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem. Łącznie do badania zakwalifikowano 43 pacjentów (mediana wieku wyniosła 47 lat), z czego 28 pacjentów cierpiało na chłoniaka nie-Hodgkina, a 15 na chłoniaka Hodgkina. 9 pacjentów brało udział w pierwszej fazie badań klinicznych. U żadnego z leczonych pacjentów nie stwierdzono toksyczności związanej z podawaną dawką schematu terapeutycznego. 34 dodatkowych pacjentów było leczonych w fazie 2 badań klinicznych.

Mediana przeszczepionych komórek CD34+ wyniosła 6x10^6 (zakres:2,4-15,5). U wszystkich pacjentów stwierdzono przyjęcie przeszczepu, z medianą czasu 10 dni potrzebną do osiągnięcia całkowitej liczby neutrofilii >0,5x10^{9}L. 100-dniowa śmiertelność związana z przeszczepem wyniosła 0%. Po średnim okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy, 35 z 43 pacjentów (81%) było w stadium całkowitej remisji. U 6 z 43 pacjentów stwierdzono nawrót choroby, 2 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie. Rodzaj choroby (chłoniak nie-Hodgkina vs chłoniak Hodgkina) oraz status choroby w momencie przeszczepu (chemowrazliwość vs chemooporność) znacząco wpłynęła na przeżycie bezobjawowe DFS (kolejno p=0,01, p=0,007). 4 z 43 pacjentów (9%) osiągnęło pierwszą całkowitą remisję choroby po otrzymaniu eskalowanej dawki schematu terapeutycznego i przeszczepie komórek.

Schemat terapeutyczny BeEAM jest uznany za bezpieczny i efektywny w leczeniu ciężkich, wstępnie leczonych chłoniaków.

Powyższe badanie zostało zarejestrowane w procedurze EMA.

Moskowitz 2009 [25]

Odnalezione badanie jest II fazą badań klinicznych oceniającą aktywność bendamustyny jako monoterapii w leczeniu nawrotowego/opornego chłoniaka Hodgkina po nieudanym ASCT, alloSCT lub u pacjentów, u których wykonanie przeszczepu jest przeciwskazane. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość wywołanej odpowiedzi klinicznej dla pacjentów kwalifikujących się do badania, oraz liczba przekazań pacjentów na alloSCT. Pacjentom podano bendamustynę w dawce 120 mg/m^2 przez dwa kolejno następujące po sobie dni, co 28 dni. Pegfilgrastim (uwaga analityka: inaczej G-CFS) był podawany podczas każdego cyklu, a leczenie było odroczone do czasu gdy całkowity poziom neutrofilii wyniósł >1000ul, a liczba płytek krwi >75 000/ul. Dawka bendamustyny była zmniejszana do 100 mg/m^2 w przypadku opóźnień w leczeniu o >5 dni z powodu wystąpienia neutropenii, trombocytopenii lub objawów toksyczności niehematologicznej stopnia 3. Ocena stanu pacjenta odbywała się na podstawie tomografii komputerowej oraz badania PET po zakończeniu 2,4 i 6 cyklu leczenia. Pacjentów uznano za zakwalifikowanych do alloSCT gdy uzyskano u nich maksymalną odpowiedź na leczenie bendamustyną. Inni pacjenci otrzymali maksymalnie 6 cykli schematu terapeutycznego.

18 z planowanych 27 pacjentów włączono ostatecznie do badania II fazy. U 12 z 18 pacjentów wcześniej nie uzyskano poprawy stanu zdrowia po wykonanym ASCT, u 2 po alloSCT. U dwóch z 16 zakwalifikowanych do badania pacjentów stwierdzono zgon na wskutek gwałtownego pogorszenia się choroby HL w porównaniu z wcześniejszą oceną stanu zdrowia. Z pozostałych w badaniu 14 pacjentów, 12 z nich odpowiedziało na zastosowane leczenie: 6 CR (38%), 6 PR (38%); ORR: 75%. U wszystkich pacjentów stwierdzono dowody poprawy klinicznej podczas pierwszej diagnostyki wtórnej. Jeden pacjent wycofał swoją zgodę na udział w badaniu po zakończeniu 1 cyklu terapii. Pacjent ten uzyskał CR i był monitorowany przez kolejnych 10 miesięcy po zakończeniu terapii. W momencie rekrutacji pacjentów do badania, 12 z 16 pacjentów uznano za spełniających kryteria włączenia do terapii alloSCT. Kryterium dyskwalifikacji do tej terapii stanowiły: dodatkowe współwystępowanie (3) lub wcześniejsze alloSCT (1). Z 12 pacjentów zakwalifikowanych do alloSCT, 3 ukończyło terapię i 3 odmówiło terapii. Trzy ukończone terapie alloSCT zostały przeprowadzone po 4 cyklach terapii bendamustyną. Bendamustyna była bardzo dobrze tolerowana. 3 poważne zdarzenia niepożądane zostały zarejestrowane: nudności 3 stopnia występujące po 1 cyklu terapii, grzybicze zapalenie płuc po 2 cyklu terapii, odmiedniczkowe zapalenie nerek po 6 cyklu terapii. Zrejestrowano 6 opóźnień w leczeniu z powodu wystąpienia trombocytopenii (3), neutropenii (1), zapalenia płuc (2) oraz 4 obniżenia dawki z powodu neutropenii (2), nudności (1) i trombocytopenii (1).

Tymczasowe wyniki badan wskazują zatem, ze bendamustyna jest wysoce aktywna u ciężko chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkina i umożliwia skierowanie pacjentów na terapię alloSCT w znaczącej większości przypadków spełniających kryterium włączenia. Przyszłe badania mają na celu połączenie bendamustyny z innymi lekami nowej generacji w leczeniu nawrotowego/opornego chłoniaka Hodgkina.

2) Lenalidomid w leczeniu C 81

W wyniku opisanej powyżej strategii odnaleziono **4** badania pierwotne opisujące wstępną skuteczność lenalidomidu w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Wyniki badań zostały opisane w formie pisemnej, jak również zestawione w formie tabelarycznej. Odnalezione badania przedstawiono zgodnie z rokiem ich publikacji.

Wnioski z przeprowadzonej analizy: Obecnie brak jest wystarczającej ilości danych, które potwierdziłyby skuteczność lenalidomidu w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Dotychczas przeprowadzone badania są badaniami I i II fazy klinicznej, mających na celu ocenę bezpiecznej tolerowanej dawki lenalidomidu. Badania te dotyczą przede wszystkim grupy chorych z chłoniakiem opornym na dotychczas zastosowane leczenie bądź nawrotem choroby. Wskaźnik wstępnej odpowiedzi na zastosowane leczenie nie przekracza 20%, a do najpoważniejszych i najczęściej występujących działań niepożądanych należy neutropenia, która podczas leczenia występuje u ponad połowy chorych.

Boell 2013 [26]

Pacjenci powyżej 60 r.ż. stanowią 1/3 wszystkich pacjentów chorujących na chłoniaka Hodgkina. Schemat terapeutyczny ABVF jest uznany za standard opieki w tej kohorcie pacjentów. Niemniej jednak głównym ograniczeniem tej terapii jest wysoka toksyczność płucna bleomycyny.

Autorzy publikacji przeprowadzili badanie klinicznej I fazy. Bleomycyna została zastąpiona lenalidomidem (Revlimid®, AVD-Rev: doksorubicyna, winblastyna, dakarbazyna). Do badania włączono pacjentów w wieku od 60-76 r.ż., z pierwszą diagnozą choroby, z niekorzystnej grupy ryzyka lub w zaawansowanym stadium choroby HL z dobrym ogólnym stanem sprawności fizycznej (WHO ≤2), bez dowodów na poważne dysfunkcje organów wewnętrznych. Kryterium obowiązkowym uczestnictwa w badaniu była profilaktyka przeciwzakrzepowa (przy użyciu: ASA bądź heparyny).

W zależności od stadium choroby i odpowiedzi na poprzednio zastosowane leczenie, pacjenci otrzymali od 4-8 cykli AVD-Rev (podano standardowe dawki schematu AVD w 1 i 15 dniu 28-dniowego cyklu oraz lenalidomid codziennie począwszy od 1 do 21 dnia cyklu). U pacjentów zastosowane również leczenie radioterapią. Dzienna dawka lenalidomidu wahała się od 5-40 mg. Wszystkie nadchodzące informacje o wystąpieniu zdarzeń niepożądanych były wykorzystywane w celu ustalenia prawidłowej bezpiecznej dawki leku. Do zdarzeń krytycznych zaliczano: chorobę zakrzepowo-zatorową > stopnia 2, toksyczność hematologiczną, taką jak: ciężka cytopenia (<500/µl >7 dni, pomimo stosowania G-CSF) i małopłytkowość (<25 000/µl ≥ 1 dnia). Zdarzenia te skutkowały takimi komplikacjami jak: gorączka z neutropenią czy wydłużenie terapii.

Łącznie do badania zakwalifikowano 25 pacjentów (15 mężczyzn, 10 kobiet) z medianą wieku 67 lat (zakres: 61-76) z uzyskanym CIRS-G[9] do 7 punktów. Podano następujące dawki lenalidomidu: 5 mg (n=1), 10 mg (n=1), 15 mg (n=1), 20 mg (n=6), 25 mg (n=16). 68% pacjentów było w zaawansowanym stadium choroby, 80% miało objawy typu B.

Po ocenie DLT u 20 pacjentów, ustalono zalecaną do II fazy badań klinicznych dawkę lenalidomidu, wynosząca 25 mg.

Dostarczona dawka była wysoka, ze średnią względną intensywnością dawki określoną na 91% (mediana wszystkich poziomów dawek wyniosła 97%, zakres: 63-104%), jednak co najmniej jedno krytyczne zdarzenie niepożądane stopnia 3-4 wystąpiło u wszystkich 22 pacjentów, którzy byli leczeni dawkami w wysokości 20 i 25 mg. U 16 z tych pacjentów wystąpiła toksyczność stopnia 4. Ograniczenie toksyczności leku w miarę obniżenia jego dawki zaobserwowano u 2 z 6 pacjentów (33%) i 8 z 16 (50%) przyjmujących kolejno 20 i 25 mg lenalidomidu. Toksyczności te były głownie hematologiczne, ale również zaobserwowano wystąpienie 3 chorób zakrzepowo-zatorowych pomimo zastosowanej profilaktyki. DLT nie wystąpiło u pacjentów leczonych dawkami niższymi niż 20 mg lenalidomidu. Nie stwierdzono żadnych zgonów związanych z zastosowaną terapią, pomimo dużego obciążenia chorobą pacjentów.

Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 79% dla wszystkich zbadanych pacjentów (19/24) i 86% (18/21) wśród pacjentów leczonych przynajmniej 20 mg lenalidomidu. Po 12 miesiącach obserwacji, 5 pacjentów miało progresję choroby, a 3 chorych zmarło. Roczna prognoza dla braku progresji choroby oraz ogólnego przeżycia została oszacowana na odpowiednio: 69% (95%-CI: 50-91%) i 91% (95%-CI: 79-100%).

Na podsatwie przeprowadzonego badania, schemat terapeutyczny AVD-Rev jest możliwy do wykonania oraz skuteczny w populacji starszych pacjentów chorujących na chłoniaka Hodgkina. Schemat ten zalecany jest do dalszej analizy w fazie II badań klinicznych.

[9] CIRS-G - The Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (geriatryczna skala oceny choroby)

Reeder 2013 [27]

Badanie kliniczne I/II fazy dla pacjentów z opornym/nawrotowym nowotworem układu chłonnego, przeprowadzono między styczniem 2011 a majem 2013 r. w Klinice Mayo. Celem badania było określenie maksymalnej dawki tolerowanej dla terapii łączonej: everolimus i lenalidomid. Kryterium włączenia do badania stanowił: wiek ≥ 18 lat; potwierdzony biopsją nawrót choroby bądź jej oporność (dot. HL i NHL); ECOG PS[10] 0, 1 lub 2; choroba mierzalna; poziom hemoglobiny > 9g/dl; całkowita liczba neutrofilii ≥ 1200/uL i płytek krwi ≥ 50000/uL; poziom kreatyniny ≤ 1.5xULN; wyrażenie świadomej zgody na badanie. Kobietom z potencjałem rozrodczym wykonano testy ciążowe i wszyscy pacjenci przestrzegali zaleceń dotyczących antykoncepcji. DLT zostało zdefiniowane w 1 cyklu terapii jako: neutropenia stopnia 4, występująca ≥ 7 dni; liczba płytek krwi ≤ 25000, występująca ≥ 7 dni; zakażenia 4 stopnia; toksyczność niehematologiczna stopnia ≥ 3 związana choć prawdopodobnie z zastosowanym leczeniem.

Dawka początkowa everolimusu wyniosła 5 mg na dobę, natomiast lenalidomidu 10 mg na dobę. Leki te stosowano przez 21 dni w ciągu 28-dniowego cyklu.

Łącznie do badania włączono 25 pacjentów, z czego 23 pacjentów można było poddać dalszej analizie. Mediana wieku pacjentów wyniosła 63 lata (zakres: 27-82), 18 pacjentów było mężczyznami. 65% pacjentów było w IV stadium choroby, 43% odbyło dotychczas minimum 4 terapie. U 39% pacjentów przeprowadzono dotychczas przeszczep komórek macierzystych. Badanie histologiczne potwierdziło 3 chłoniaki Hodgkina oraz 20 chłoniaków nie-Hodgkina. Dwa DLT (wysypka oraz neutropenia 4 stopnia) były odnotowane na początku terapii, przy zastosowaniu dawki początkowej lenalidomidu. Protokół badawczy został zatem zmieniony pod kątem definicji DLT. Przy zastosowaniu dawki 5 mg zarówno dla everolimusu, jak i lenalidomidu, DLT zostało zaobserwowane jedynie u 1 z 6 pacjentów. Przy dawce 5 mg i 15 mg kolejno dla wspomnianych leków, odnotowano 1 przypadek wysypki skórnej stopnia 3 oraz 2 przypadki neutropenii stopnia 4. Na tej podstawie ustalono, że MTD powinno wynosić 5 mg dla everolimusu i 10 mg dla lenalidomidu. Co najmniej 1 przypadek zdarzenia niepożądanego stopnia ≥ 3 został zaobserwowany u 91% pacjentów. Najczęściej występującymi toksycznościami stopnia ≥ 3 były: neutropenia (57%), leukopenia (52%), trombocytopenia (39%), zmęczenie (22%), anemia (13%). U 8 z 23 pacjentów (35%) stwierdzono zakażenia stopnia ≥ 3. U 5 pacjentów przerwano badanie ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Odnotowano jeden przypadek śmiertelny z powodu progresji choroby. 3 pacjentów kontynuowało terapie. Odpowiedź kliniczna na zastosowaną terapię była widoczna u 4 pacjentów, a 10 pacjentów pozostawało w stanie stabilnym.

Badanie to wykazało, że połączenie tych dwóch leków w leczeniu nowotworów układu chłonnego jest tolerowane, a neutropenia jest główną toksycznością wymagającą zmniejszenia zastosowanej dawki. Zalecanymi minimalnymi dawkami terapeutycznymi są: 5 mg everolimusa i 10 mg lenalidomidu. Zaleca się przeprowadzenie badań kolejnej, II fazy.

Fehniger 2011 [28]

Wielośrodkowe badanie kliniczne II fazy miało na celu ocenę skuteczności lenalidomidu w leczeniu opornego/nawrotowego chłoniaka Hodgkina. Pacjenci zostali poddani ocenie podczas stosowania dawki w wysokości 25 mg dziennie, w okresie od 1-21 dnia 28-dniowego cyklu. Pacjenci kontynuowali leczenie lenalidomidem do czasu progresji choroby bądź wystąpienia nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych. Łącznie do badania włączono 38 pacjentów. Mediana dotychczas zastosowanych terapii wyniosła 4 (zakres:2-9). 87% pacjentów przebyło wcześniej przeszczep komórek macierzystych. 55% pacjentów nie odpowiedziało na ostatnią zastosowaną metodę leczenia, przed włączeniem do badania klinicznego.

Z 36 pacjentów możliwych do oceny, uzyskano: 1 całkowitą remisję choroby, 6 częściowych remisji choroby, a 5 pacjentów pozostawało w stanie stabilnym przez okres ≥ 6 miesięcy. Obiektywny całkowity odsetek uzyskanej remisji wyniósł 19%. ORR cytostatyczne wyniosło 33%. Obniżenie chemokiny (CCL17 i CCL22) w osoczu krwi w 2 tygodniu obserwacji było związane z uzyskaniem odpowiedzi klinicznej. Leczenie było dobrze tolerowane. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 należały: neutropenia (43%), anemia (29%), trombocytopenia (18%). 4 pacjentów przerwało terapię lenalidomidem ze względu na wysypkę, podwyższony poziom transaminaz/bilirubiny, cytopenię.

Badanie to wykazało wstępne dowody na aktywność lenalidomidu w leczeniu opornego/nawrotowego chłoniaka Hodgkina. Połączenie lenalidomidu z innymi lekami jest zatem wskazanie i wymaga prowadzenia dalszych badań.

Boell 2010 [29]

[10] Szczegółowe omówienie uwzględnionej skali stanu sprawności dostępne jest na stronie: http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html

Wielośrodkowe badanie kliniczne I fazy miało na celu ustalenie bezpieczniej dawki i wstępną ocenę skuteczności lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina.

Do badania włączono łącznie 12 pacjentów z nawrotem choroby lub chorobą oporną na dotychczas zastosowane leczenie. Mediana wieku populacji wyniosła 34,5 (zakres: 20-64 lata). 4 pacjentów miało nawrót chłoniaka Hodgkina, a chorobę oporną na leczenie stwierdzono u pozostałych 8 pacjentów. 2 pacjentów cierpiało na HL z przewagą limfocytów, u pozostałych zdiagnozowano klasycznego HL. U wszystkich pacjentów wystąpił nawrót choroby po minimum 4 dotychczas zastosowanych chemioterapiach (średnia: 6, zakres: 4-9). 10 z 12 pacjentów było w stadium zaawansowanym choroby. U 10 z 12 pacjentów stosowano dotychczas eskalowane dawki chemioterapii oraz przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek macierzystych. U 1 pacjenta stwierdzono nawrót choroby po wykonanym przeszczepie. Większość pacjentów (80%) nie odpowiedziała na dotychczas zastosowane terapie.

Kryterium włączenia do badania stanowiły: stan sprawności ≤ 2, prawidłowa funkcja organów wewnętrznych, w tym prawidłowa liczba komórek krwi oraz wyrażenie świadomej zgoda na udział w badaniu. Pacjenci włączeni do badania otrzymali lenalidomid w dawce 25 mg dziennie, przez okres 21 dni w 28-dniowym cyklu leczenia. Dodatkowo pacjentom wykonano badanie tomografii komputerowej pod kątem oceny zmian pierwotnych.

1 pacjent odstąpił od badania z powodu bezobjawowego zatoru płucnego, który został wykryty podczas kontrolnej tomografii komputerowej. Kolejny 1 pacjent odstąpił od badania po dwóch cyklach stosowania lenalidomidu. P ozostałych 10 pacjentów kontynuowało terapię przez co najmniej 4 cykle. 4 pacjentów kontynuowało terapię po ukończeniu 4 cykli, a 3 pacjentów było w trakcie leczenia gdy opracowywano wyniki badań. Średnia ilość przeprowadzonych cykli terapeutycznych wyniosła 7 (zakres: 2-25). Ogólna toksyczność leczenia została uznana za niską (żadna z nich nie przekroczyła stopnia 2). Zaobserwowano 1 toksyczność 2 stopnia – zator płucny, 1 toksyczność 1 stopnia – biegunka (pozytywny wyniki testu dla Norowirusa RNA), a 1 przypadek wysypki ustąpił samoistnie. Do zaobserwowanych toksyczności hematologicznych należały: trombocytopenia (n=1) i leukopenia (n=2). U dwóch pacjentów zwiększono dawkę lenalidomidu do 25 mg dziennie po szóstym cyklu terapii zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego.

U żadnego z 12 pacjentów nie wykazano radiologicznie progresji choroby po 2 cyklach lenalidomidu. Łącznie 6 pacjentów, wcześniej intensywnie leczonych, odpowiedziało na leczenie lenalidomidem (ORR: 50%). Sześciu pacjentów pozostawało w stanie stabilnym, 5 pacjentów uzyskało częściową remisję choroby po ukończeniu drugiego cyklu terapii. Najlepsza odpowiedź kliniczna była widoczna u pacjenta, u którego zdiagnozowano chłoniaka Hodgkina w stadium II A, z zajęciem węzłów chłonnych okolicy przyaortowej, pachwinowej i biodrowej.

Objawy klinicznej odpowiedzi na zastosowane leczenie zostały zaobserwowane u dwóch pacjentów: złagodzenie świądu oraz ustąpienie nocnych potów. Maksymalne zmniejszenie kumulatywne wielkości nowotworu wahało się od 10-100%. Wszyscy pacjenci, poza jedną osobą, uzyskali najlepszą odpowiedź kliniczną na zastosowane leczenie po 2 cyklu terapii lenalidomidem. Niemniej jednak, 2 z 4 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, doświadczyło progresji choroby po 2 i 4 miesiącach od wdrożonego leczenia.

Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że lenalidomid jest bardzo dobrze tolerowany u pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem Hodgkina. Nie zaobserwowano toksyczności wyższej niż 2 stopień. Wszyscy pacjenci leczeni lenalidomidem doświadczyli korzyści klinicznych pod kątem stabilizacji choroby. Zaleca się przeprowadzanie badań kolejnej fazy.

3) Bendamustyna i lenalidomid w leczeniu

W wyniku opisanej powyżej strategii odnaleziono **1** badanie pierwotne II fazy opisujące wstępną skuteczność bendamustyny oraz lenalidomidu w leczeniu chłoniaków, w tym chłoniaka Hodgkina. Wyniki badania zostały opisane w formie pisemnej, jak również zestawione w formie tabelarycznej.

Wnioski z przeprowadzonej analizy: Połączenie lenalidomidu i bendamustyny w 1 schemacie terapeutycznym wydaje się być dobrze tolerowane przez pacjentów z nowotworem układu chłonnego. Zaleca się kontynuację badań w kolejnych fazach.

Cheson 2012 [30]

Pomimo dotychczasowego postępu w leczeniu zarówno chłoniaków Hodgkina, jak i chłoniaków nieziarniczych, wielu pacjentów jest opornych na stosowane dotychczas leczenie. U wielu pacjentów stwierdza się również nawrót choroby, co wymaga dodatkowych rozwiązań terapeutycznych. Celem tego badania było zidentyfikowanie tolerowanej dawki kombinowanej II fazy, w tym bendamustyny, rytuksymabu i lenalidomidu u pacjentów chorych na chorobę Hodgkina lub chłoniaka nieziarniczego, u których dotychczas zastosowane terapie nie przyniosły oczekiwanego efektu.

Pierwszych czterech pacjentów było leczonych bendamustyną w dawce 90 mg/m^2 w 1, 2 i 28 dniu cyklu oraz lenalidomidem w dawce 5 mg w 28 dniu cyklu. Schemat ten był źle tolerowany ze względu na wystąpienie wysypki 3 stopnia (wycofano jako DLT), neutropenii 4 stopnia i niedokrwistości 3 stopnia. Protokół został wobec tego zmieniony. Dawka lenalidomidu została zwiększona z 5 mg stosowanej w schemacie 3x3 w 21/28 dniu cyklu do 20 mg przez okres 6 miesięcznego cyklu, a następnie powrócono do dawki wyjściowej przez kolejnych 6 miesięcy. Odpowiedź na leczenie była oceniana co 3 miesiące, na podsatwie badania fizykalnego oraz tomografii komputerowej. Przy najwyższej dawce bendamustyny i lenalidomidu, podawano rytuksymab w dawce 375 mg/m^2 raz dziennie, dla każdego pacjenta z zdiagnozowanym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B.

Do badania włączono 20 osób: 12 mężczyzn oraz 8 kobiet. Średni wiek oszacowano na 65,5 lat, mediana poprzednich terapii wynosiła 2 (1-7). Wyniki przeprowadzonych badań histologicznych wskazały na 11 rozlanych chłoniaków z komórek B, 2 przekształcenia, 1 ziarniniak grzybiasty, 1 makroglobulinemia Waldenstroma, 3 zmiany strefy marginalnej, 2 chłoniaki Hodgkina, 1 chłoniak z komórek płaszcza. Mediana otrzymanych cykli terapeutycznych wyniosła 5. 2 pacjentów nie ocenionych pod względem toksyczności terapii, zmarło krótko po zastosowaniu pierwszego cyklu. DLT był oparty na toksyczności z pierwszego cyklu: neutropenia stopnia 3/4 stwierdzona została kolejno u 3 i 1 pacjenta, niedokrwistość stopnia 3 u 3 pacjentów, wysypka 3 stopnia u 1 pacjenta, nudności 3 stopnia u 1 pacjenta, ogólne zmęczenie/osłabienie 3 stopnia u 1 pacjenta. Na podsatwie wszystkich cykli terapii: toksyczności 3-4 stopnia dotyczyły neutropenii stopnia 3 u 8 pacjentów i 4 u 9 pacjentów, anemii 3-3 i 4-1, trombocytopenii 3-2, wysypki 3-3, nudności 3-1. Lenalidomid został odstawiony po 4 cyklu terapii u jednego pacjenta z powodu bardzo silnego zmęczenia organizmu. Dawka lenalidomidu została zmniejszona o kolejną dawkę u 3 pacjentów, bendamustyny u 2. Badanie jest obecnie prowadzone. Na dzień wydania publikacji zbadano 16 pacjentów: CR=4, PR=4, PD=5.

Schemat terapeutyczny bendamustyna, lenalidomid, rytuksymab w dawce 20 mg dla lenalidomidu w 21 dniu 28 dniowego cyklu jest dobrze tolerowany i warto kontynuować badania w fazie II oraz III.

Tabela 16.Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
			Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
	Bendamustyna							
1	Moskowitz 2013	n=36	oporny/nawrotowy HL po leczeniu wstępnym >18 r.ż. niepowodzenie terapią ASCT lub nie spełnione kryterium włączenia do ASCT całkowita liczba neutrofilii >1000/µL całkowita liczba płytek >100K/ µL kreatynina ≤ 1,5 mg/dl bilirubina <2 mg/ml	WZW typu B WZW typu C HIV Ciążą/karmienie piersią Aktywne zajęcie CUN	Bendamustyna + alloSCT	Brak	Badanie kliniczne II fazy	ORR Częstość alloSCT
2	Corazzelli 2013	n=41	oporny/nawrotowy HL po nieudanym ASCT	Brak informacji	Bendamustyna + alloSCT	Brak	Badanie retrospektywne	ORR Częstość alloSCT
3	Gaudio 2013	n=25	Klasyczny HL po nieudanym ASCT	Brak informacji	Bendmaustyna BEACOPP alloSCT	Brak	Badanie retrospektywne	Czynniki prognostyczne, odpowiedź kliniczna, przeżywalność
4	Noesslinger 2013	n=22	HL i NHL	Brak informacji	BeEAM	Brak	Badanie kliniczne II fazy	- odpowiedź kliniczna na leczenie - wystąpienie zdarzeń niepożądanych
5	Gerecitano 2013	n=29	Nawrotowe guzy lite, chłoniaki, szpiczak mnogi, bez możliwości zastosowania standardowego schematu terapeutycznego	Brak informacji	ABT-888 + bendamustyna	Brak	Badanie kliniczne I fazy	- bezpieczeństwo i MTD zastosowanej

Lp.	Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
			Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
								terapii - wstępna odpowiedź kliniczna na leczenie
6	Krawczyk-Kulis 2012	n=10	oporny/nawrotowy HL po zastosowaniu terapii standardowych	Brak informacji	IVE+BeEAM+ASCT	Brak	Badanie eksperymentalne, jednoośrodkowe	- wstępna odpowiedź kliniczna na leczenie
7	Budde 2012	n=24	oporny/nawrotowy chłoniak, w tym HL >18 r.ż. stan sprawności 0-2 całkowita liczba neutrofilii 1500/µL i płytek 100000/µL, odpowiednia czynność wątroby i nerek	Nieznany status HIV Aktywne zajęcie CUN Choroba niemierzalna Aktywna arytmia	TREC	brak	Wieloośrodkowe badanie kliniczne, I fazy	- wstępna odpowiedź kliniczna na leczenie - wystąpienie zdarzeń niepożądanych
8	Visani 2011	n=43	Wstępnie leczony, oporny/nawrotowy chłoniak, w tym zarówno HL jak i NHL	Brak informacji	BeEAM + ASCT	brak	Badanie kliniczne I/II fazy	- bezpieczeństwo i skuteczność zastosowanej terapii
9	Moskowitz 2009	n=18	Oporny/nawrotowy chłoniak Hodgkina, brak efektu po zastosowanym ASCT	Wcześniejsze alloSCT	Bendamustyna i alloSCT	brak	Badanie kliniczne II fazy	- odpowiedź kliniczna na leczenie - wystąpienie zdarzeń

Lp.	Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
			Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
								niepożądanych
	Lenalidomid							
10	Boell 2013	n=25	Wiek > 60 r.ż. Chłoniak Hodgkina Stan sprawności 0-2 Profilaktyka p/zakrzepowa	Dysfunkcja organów wewnętrznych	AVD-Rev	Brak	Badanie kliniczne I fazy	- określenie optymalnej dawki leku do dalszych badań - wystąpienie zdarzeń niepożądanych
11	Reeder 2013	n-25	wiek ≥ 18 lat potwierdzony biopsją nawrót choroby bądź jej oporność (dot. HL i NHL) ECOG PS[11] 0, 1 lub 2 choroba mierzalna poziom hemoglobiny > 9g/dl całkowita liczba neutrofilii ≥ 1200/uL i płytek krwi ≥ 50000/uL poziom kreatyniny ≤ 1.5xULN wyrażenie świadomej zgody na badanie	Ciąża / karmienie piersią	Lenalidomid + Everolimus	Brak	Badanie kliniczne I fazy	- określenie optymalnej dawki leku do dalszych badań - wystąpienie zdarzeń niepożądanych
12	Fehinger 2011	n=38	wiek ≥ 18 lat zdiagnozowany cHL (nawrót,	Ciąża / karmienie piersią	Lenalidomid		Badanie kliniczne II fazy	- wstępna odpowiedź kliniczna na

[11] Szczegółowe omówienie uwzględnionej skali stanu sprawności dostępne jest na stronie: http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html

Lp.	Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
			Włączenia	**Wykluczenia**	**Badana**	**Kontrolna**	**Typ badania**	
			oporność) pacjenci po min. 1 terapii, która nie przyniosła oczekiwanych efektów (w tym ASCT) Stan sprawności 0-2 Choroba mierzalna ≥ 1 cm całkowita liczba neutrofilii ≥ 1000/uL i płytek krwi ≥ 50000/uL poziom kreatyniny ≤ 1.5xULN wyrażenie świadomej zgody na badanie					leczenie - wystąpienie zdarzeń niepożądanych
13	Boell 2010	n=12	oporny/nawrotowy HL stan sprawności ≤ 2 prawidłowa funkcja organów wewnętrznych, w tym prawidłowa liczba komórek krwi świadoma zgoda na badanie.	Brak informacji	Lenalidomid (Revlimid)	Brak	Badanie wieloośrodkowe I fazy ? „Named patient program”	- odpowiedź kliniczna na leczenie - wystąpienie zdarzeń niepożądanych
	Bendamustyna i Lenalidomid							
15	Cheson 2012	n=20	Oporny/nawrotowy chłoniak, brak efektu po zastosowanej terapii standardowej	Brak informacji	Bendamustyna, lenalidomid, rituksymab	Brak	Badanie kliniczne I fazy	- określenie optymalnej dawki leku do dalszych badań - wystąpienie zdarzeń niepożądanych

Tabela 17. Wyniki badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Punkty końcowe	Interwencja	Komparator	Wynik analizy
Moskowitz 2013	Wstępna odpowiedź kliniczna Zdarzenia niepożądane MTD	Bendamustyna 120 mg/m^2 + alloSCT	brak	ORR: 53% CR=33%. PR=19% AE: trombocytopenia (20%), anemia (14%), zakażenia (14%)
Corazzelli 2013	Badanie retrospektywne – ocena ogólnie zastosowanego leczenia	Bendamustyna 90-120 mg/m^2 + alloSCT	brak	ORR:78%. CR=29%, PR=49%
Gaudio 2013	Badanie retrospektywne – ocena ogólnie zastosowanego leczenia	Bendmaustyna BEACOPP alloSCT	brak	ORR: 64% CR=36%, PR=28%, PD=34%, SD=12% toksyczność: 22%
Noesslinger 2013	Wstępna odpowiedź kliniczna Zdarzenia niepożądane	BeEAM 200 mg/m2	brak	CR(n)=9; PR(n)=3, PD(n)=3, 1 zgon AE: biegunka (n=7), zapalenie błony śluzowej (n=6), neutropenia z gorączką (n=6), nudności (n=4) i toksyczność kardiologiczna (n=3)
Gerecitano 2013	Wstępna odpowiedź kliniczna Zdarzenia niepożądane MTD	Bendamustyna 70-90 mg/m^2 + ABT-888	brak	Pacjenci z HL: 1 CR i 2 PR AE: anemia (3), trombocytopenia (3), neutropenii (2), hematuria (2), nudności (2), ból brzucha (2), nadciśnienie (2), zapalenie płuc (2), sepsa (2).
Krawczyk 2012	Wstępna odpowiedź kliniczna Zdarzenia niepożądane	IVE+BeEAM+ASCT (w tym bendamustyna 160 mg/m$^{2)}$	brak	PR=100% AE po ASCT: 1 grzybica jamy ustnej, 8 zapaleń błony śluzowej
Budde 2012	Wstępna odpowiedź kliniczna Zdarzenia niepożądane MTD	TREC (w tym bendamustyna 60 do 120 mg/m^2)	brak	ORR: 67% CR(n)=9, PR(n)=7 AE: odwodnienie (2), neutropenia z gorączką (2)
Visani 2011	Wstępna odpowiedź kliniczna Zdarzenia niepożądane MTD	BeEAM + ASCT (w tym bendamustyna 160, 180 i 200 mg/m^2)	brak	CR=81%, PD=6/43 CR=9% przy dawce eskalowanej
Moskowitz 2009	Wstępna odpowiedź kliniczna Zdarzenia niepożądane MTD	Bendamustyna 120 mg/m^2 i alloSCT	brak	ORR: 75%. CR=38%, 6 PR=38%; AE: trombocytopenia (3), neutropenia (1), zapalenie płuc (2)
Boell 2013	Wstępna odpowiedź kliniczna Zdarzenia niepożądane MTD	AVD-Rev (lenalidomid: 5 mg (n=1), 10 mg (n=1), 15 mg (n=1), 20 mg (n=6), 25 mg (n=16)	brak	ORR: 79% dla wszystkich badanych ORR: 86% dla stosujących lenalidomid w dawce min. 20 mg Roczna prognoza dla braku progresji choroby oraz ogólnego przeżycia została oszacowana na odpowiednio: 69% (95%-CI: 50-91%) i 91% (95%-CI: 79-100%).
Reeder 2013	Wstępna odpowiedź kliniczna	Lenalidomid 10 mg + Everolimus	brak	CR(n)=4, SD(n)=10 AE: neutropenia (57%),

Badanie	Punkty końcowe	Interwencja	Komparator	Wynik analizy
	Zdarzenia niepożądane MTD			leukopenia (52%), trombocytopenia (39%), zmęczenie (22%), anemia (13%), zakażenia (35%)
Fehinger 2011	Wstępna odpowiedź kliniczna Zdarzenia niepożądane MTD	Lenalidomid 25 mg	brak	ORR:19% CR(n)=1, PR(n)=6, SD(n)=5 AE: neutropenia (43%), anemia (29%), trombocytopenia (18%).
Boell 2010	Wstępna odpowiedź kliniczna Zdarzenia niepożądane	Lenalidomid (Revlimid) 25 mg	brak	ORR: 50% AE: zator płucny (1) biegunka (1), trombocytopenia (n=1) i leukopenia (n=2).
Cheson 2012	Wstępna odpowiedź kliniczna Zdarzenia niepożądane MTD	Bendamustyna 90mg/m^2 , lenalidomid 5 mg, rituksymab	brak	CR(n)=4, PR(n)=4, PD(n)=5 AE: neutropenia (17), anemia (4), trombocytopenia (2) , wysypka (3), nudności (1)

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Informacje dotyczące bezpieczeństwa bendamustyny na podstawie charakterystyki produktu leczniczego[12]:

Od 1971 r. bendamustyna stosowana była jako lek przeciwnowotworowy w Niemieckiej Republice Demokratycznej. W listopadzie 2007 r. w 13 państwach unijnych firma Astellas Pharma GmbH (aplikant) złożyła wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Levact w drodze procedury zdecentralizowanej w trzech wskazaniach: leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), leczenie pierwszego rzutu zaawansowanych chłoniaków nieziarniczych (NHL) o mniejszej złośliwości u pacjentów opornych na leczenie rytuksymabem i leczenie zaawansowanego szpiczaka mnogiego (MM).

Podczas oceny rejestracyjnej wszystkie zainteresowane państwa członkowskie uznały wskazanie w CLL, jednak nie osiągnięto porozumienia co do wskazań w MM i NHL. Kilka państw wskazało na potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego związane ze skutecznością tego produktu leczniczego w proponowanych wskazaniach, twierdząc, że nie wykazano takiej samej lub większej skuteczności w porównaniu ze skutecznością dobrze ustalonych schematów chemioterapii zalecanych w międzynarodowych wytycznych. W związku z powyższym wszczęto procedurę arbitrażową zgodnie z art. 29 Dyrektywy 2001/83/EC i ostatecznie sprawę zgłoszono 2 października 2009 r. do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi działającego przy Europejskiej Agencji ds. Leków (CHMP – ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

W toku procedury na poparcie stosowania bendamustyny w NHL opornych na leczenie rytuksymabem aplikant przedstawił badanie główne i badanie pomocnicze bez grupy kontrolnej oraz protokół i wstępne wyniki innego badania bez grupy kontrolnej o podobnym projekcie. Ponadto zaproponował przeprowadzenie badania porównawczego po zatwierdzeniu leku u pacjentów z chorobą oporną na leczenie rytuksymabem (bendamustyna w porównaniu z lekiem uznanym za najlepszy wybór przez badacza).

Pierwszoplanowymi punktami końcowymi w przedstawionych badaniach były: ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi. Uzyskano ostatecznie 75% ORR, 58% PR i 14% CR, przy czym mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 40,14 tygodnia. Analiza podgrup pod kątem ORR, częstości choroby i PFS wykazała ogólnie jednolite wyniki. Ponadto, w badaniu pomocniczym u 78% pacjentów obserwowano zmniejszenie guza o ponad 50%.

Aplikant przedstawił także streszczenie końcowej analizy badania StiL dotyczącego oceny leczenia pierwszego rzutu, w którym porównano leczenie skojarzone bendamustyną z rytuksymabem (B-R) z leczeniem R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon), jednak taki schemat postepowania ostatecznie nie został zatwierdzony w ChPL Levact.

CHMP uznał, że brak wystarczających danych dotyczących skuteczności bendamustyny wymaganych przez „Wytyczne w sprawie oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych stosowanych u ludzi"

[12] http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf, dostęp z dnia 16.01.2014r.

opracowanych przez International Committee for Harmonisation, a polegający głównie na braku badań klinicznych z grupa kontrolną, kompensuje dobrze poznany profil bezpieczeństwa leku z przewidywanymi i możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi. CHMP uznał zatem, że stosunek korzyści do ryzyka we wszystkich proponowanych wskazaniach jest korzystny, aczkolwiek przy różnym stopniu pewności. W odniesieniu do wskazania w NHL opornym na leczenie rytuksymabem brak badań z grupą kontrolną jest dopuszczalny pod warunkiem, że sformułowanie tego wskazania będzie wyraźnie odzwierciedlać oporny charakter choroby. Pomimo to CHMP zaznaczył, że w ramach zobowiązania po zatwierdzeniu leku należy przeprowadzić badanie potwierdzające, w którym bendamustyna zostanie porównana z lekiem uznanym za najlepszy wybór przez badacza z zastosowaniem oceny czasu do wystąpienia zdarzenia. Na podstawie przedstawionych danych i w świetle odpowiednich zobowiązań CHMP zatwierdził omawiane wskazania.

Ostatecznie, Decyzją Komisji Europejskiej Levact uzyskał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu – w Aneksie do tej decyzji wskazano, że w ramach zobowiązania po dopuszczeniu do obrotu podmiot odpowiedzialny przeprowadzi wieloośrodkowe badanie porównawcze fazy III z randomizacją w celu zbadania skuteczności bendamustyny w leczeniu pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym o mniejszej złośliwości opornym na leczenie rytuksymabem.

Podstawowe informacje na temat bendamustyny pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego znajdują się w tabeli poniżej.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa lenalidomidu na podstawie charakterystyki produktu leczniczego:

Tabela 18. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi leczonych lenalidomidem

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) Często Posocznica, zapalenie zatok	Często Zapalenie płuc◊+, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) ◊
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy)	Niezbyt często Rak podstawno-komórkowy Rak płaskonabłonkowy*	Rzadko Zespół rozpadu guza†
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Trombocytopenia, neutropenie, niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne, leukopenie Często Pancytopenia Niezbyt często Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna	Bardzo często Trombocytopenia◊, neutropenie◊, leukopenie Często Gorączka neutropeniczna◊, niedokrwistość◊ Niezbyt często Nadkrzepliwość, koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często Reakcja nadwrażliwości	
Zaburzenia endokrynologiczne	Często Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Hipokaliemia, obniżony apetyt Często Hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie, przeciążenie żelazem	Często Hipokaliemia, hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperglikemia ◊, zmniejszone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często Utrata popędu płciowego	Często Depresja, zmiany nastroju ◊~
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Neuropatie obwodowe (z wyłączeniem neuropatii ruchowej),	Często Epizody mózgowo – naczyniowe, zawroty głowy, omdlenia

	zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy Często Ataksja, zaburzenia równowagi	Niezbyt często Krwotok wewnątrzczaszkowy, przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny
Zaburzenia oka	Bardzo często Niewyraźne widzenie Często Zmniejszona ostrość widzenia, zaćma	Często Zaćma Niezbyt często Ślepota
Zaburzenia ucha i błędnika	Często Głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne	
Zaburzenia serca	Często Migotanie przedsionków, bradykardia Niezbyt często Zaburzenia rytmu, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe	Często Zawał mięśnia sercowego◊, migotanie przedsionków◊, zastoinowa niewydolność serca◊, tachykardia, niewydolność serca◊
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często Epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej Często Niedociśnienie, nadciśnienie, wybroczyny, krwiaki	Bardzo często Epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej◊ Niezbyt często Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często Duszność, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa	Często Ostre wyczerpanie oddechowe, zapalenie oskrzeli Nieznana Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych†
Zaburzenie żołądka i jelit	Bardzo często Zaparcia, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty Często Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)^, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, utrudnione połykanie, niestrawność Niezbyt często Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy	Często Biegunka◊, zaparcia, nudności, ból zęba Nieznana Zapalenie trzustki†
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby Niezbyt często Niewydolność wątroby Nieznana Ostra niewydolność wątroby†, toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby†, cholestatyczne zapalenie wątroby†, mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby†	Często Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby Niezbyt często Niewydolność wątroby Nieznana Ostra niewydolność wątroby†, toksyczne zapalenie wątroby†
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często Wysypki, sucha skóra, świąd Często Pokrzywka, nadmierna potliwość,	Często Wysypki, świąd Niezbyt często Obrzęk naczynioruchowy†

	nadmierna pigmentacja skóry, egzema Niezbyt często Odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło	Rzadko Zespół Stevensa-Johnsona†, Toksyczna rozpływna martwica naskórka†
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często Kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną, ból stawów, ból mięśni Często Obrzęki stawów	Często Osłabienie mięśniowe, ból kości, ból pleców◊ Niezbyt często Obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często Krwiomocz, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu Niezbyt często Nabyty zespół Fanconiego	Często Niewydolność nerek◊ Niezbyt często Martwica kanalików nerkowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często Zaburzenia wzwodu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, mięśnioból, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, drżenia) Często Ból w klatce piersiowej, letarg	Często Zmęczenie, gorączka, upadki
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często Stłuczenie	

†zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu
◊ zdarzenia niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych dotyczących zespołów mielodysplastycznych.
+W badaniu klinicznym fazy II dotyczącym zespołów mielodysplastycznych zgłaszano zapalenie płuc jako bardzo częste, ciężkie zdarzenie niepożądane
~ W badaniu klinicznym fazy III dotyczącym zespołów mielodysplastycznych zgłaszano zmiany nastroju jako częste zdarzenie niepożądane; nie było zgłaszane jako zdarzenie 3. lub 4. stopnia
# Algorytm stosowany w przypadku zespołów mielodysplastycznych:

- Badanie fazy III dotyczące zespołów mielodysplastycznych (w podwójnie zaślepionej populacji ocenianej pod kątem bezpieczeństwa, różnica pomiędzy lenalidomidem 5/10mg i placebo, i przy początkowym schemacie stosowania, występowała u przynajmniej 2 pacjentów)

o Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, z częstością występowania ≥ 5% wśród pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz niemniejsza niż 2% różnica w częstości występowania pomiędzy grupami przyjmującymi lenalidomid i placebo
o Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz nie mniejsza niż 1% różnica w częstości występowania pomiędzy grupami przyjmującymi lenalidomid i placebo
o Wszystkie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz nie mniejsza niż 1% różnica w częstości występowania pomiędzy grupami przyjmującymi lenalidomid i placebo

- Badanie fazy II dotyczące zespołów mielodysplastycznych

o Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, z częstością występowania ≥ 5% wśród pacjentów przyjmujących lenalidomid
o Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid
o Wszystkie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid

- Zastosowany algorytm włączenia do ChPL: wszystkie działania niepożądane wychwycone przez algorytm dla badania fazy III zostały włączone do Charakterystyki Produktu Leczniczego dla Unii Europejskiej. Dla tych działań niepożądanych przeprowadzono dodatkowe sprawdzenie częstości występowania z wykorzystaniem algorytmu dla badania fazy II. Jeżeli częstość występowania działań niepożądanych w badaniu fazy II była wyższa niż w badaniu fazy III, zdarzenie włączano do ChPL z częstością zarejestrowaną w badaniu fazy II.

6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Bendamustyna

Gafter-Gvili 2013 [31]

Uwaga analityka: opisane poniżej badanie nie dotyczyło pacjentów chorych na chorobę Hodgkina.

Cel i metodologia: Celem przeglądu systematycznego i meta-analizy była ocena zwiększonego ryzyka powstawania infekcji u pacjentów leczonych bendamustyną. Autorzy porównali ze sobą wyniki wszystkich randomizowanych badań kontrolowanych porównujących schematy chemioterapeutyczne zawierające bendamustynę (wyłącznie bendamustyna, bendamustyna z rytuksymabem/winkrystyną i

prednizonem/metotreksatem/prednizonem) z innymi schematami (chlorambucyl, R-CHOP, cyklofosfamid, metotreksat, 5-FU, MP, fludarabina) stosowanymi w leczeniu wybranych schorzeń (tj. chłoniak nieziarniczy, przewlekła białaczka limfatyczna, szpiczak mnogi). Łącznie odnaleziono 10 badań klinicznych (łączna liczba pacjentów: 2360), przeprowadzonych w latach 1998-2013.

Wyniki i wnioski: ocenianymi punktami końcowymi były jakiekolwiek powstałe zakażenia, zakażenia 3-4 stopnia, zakażenia śmiertelne, neutropenia 3-4 stopnia, limfopenia 3-4 stopnia.
Przeprowadzona analiza nie wykazała znaczącej różnicy statystycznej w wywoływaniu przez bendamustynę jakiegokolwiek typu infekcji (RR=1,06, 95%CI=0,83-1,34). Ta analiza dotyczyła wyłącznie badań klinicznych prowadzonych na pacjentach chorujących na nowotwory hematologiczne. Nie wykazano wzrostu w liczbie infekcji 3-4 stopnia (RR=1,45, 95%CI=0,83-1,34) czy zakażeń śmiertelnych (RR=0.69, 95%CI=0.30=1,58). Odnalezione dane były zbyt ograniczone, aby można było przeprowadzić osobne obliczenia dla poszczególnych typów zakażeń. Nie wykazano wzrostu w liczbie neutropenii 3-4 stopnia w grupie stosującej bendamustynę (RR=0,9, 95%CI=0,58-1,42), zarówno gdy komparatorem był środek alkilujący, jak i fludarabina (kolejno: RR=0,87, 95%CI=0,52-1,48; RR-1,02, 95%CI=0,54-1,91). W analizie stwierdzono natomiast znaczący statystycznie wzrost w liczbie stwierdzonych limfopenii 3-4 stopnia w grupie pacjentów stosujących bendamustynę w porównaniu z środkiem alkilującym (RR=1,95, 95%CI=1,54-2,47).
Przeprowadzony przegląd systematyczny nie wykazał zatem efektu bendamustyny na częstość wystąpienia zakażeń gdy porównywana z jakimikolwiek środkiem alkilującym czy fludarabiną, zarówno w nowotworach układu krwiotwórczego, jak w guzach litych, pomimo faktu zaobserwowanej limfopenii. Bendamustyna uznana jest zatem za bezpieczną opcję terapeutyczną. Główną wadą przeprowadzonej meta-analizy jest różnorodność w analizowanych zmianach nowotworowych oraz metodach leczenia.

Prescrire International 2012 [32]

Bendamustyna uznana jest za lek wywołujący wiele poważnych i zagrażających życiu działań niepożądanych, w tym zahamowanie czynności szpiku, infekcje oraz wtórne nowotwory.

American Society of Clinical Oncology dla *National Guidline Clearinghouse2011* [33]

Bendamustyna zostało określona jako lek przeciwnowotworowy o umiarkowanym potencjale emetycznym gdy stosowana u dzieci, młodzieży oraz osób dorosłych leczonych chemioterapią lub radioterapią.

Pediatric Oncology Group of Ontario dla *National Guidline Clearinghouse 2010* [34]

Bendamustyna zostało określona jako lek przeciwnowotworowy o umiarkowanym potencjale emetycznym gdy stosowany u dzieci chorujących na raka w wieku od 1 miesiąca życia do 18 lat.

Adis International Limited 2001 [16]

W odnalezionym badaniu farmakodynamicznym bendamustyny przedstawiono następujące informacje dotyczą bezpieczeństwa tego leku (dopuszczonego do stosowania na terenie Niemiec w chorobie Hodgkina):

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów stosujących bendamustynę w połączeniu z innymi terapiami bądź samą, są: zdarzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia, anemia) oraz żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej).

Hematologiczne zdarzenia niepożądane:

- leukopenia i trombocytopenia została udokumentowana u 58 i 42% pacjentów (każdy stopień zmian), u 17 i 6% (stopień 3/4) z 36 pacjentów stosujących bendamustynę jako monoterapię (150 mg/m^2 w 2 dniu cyklu) w leczeniu raka piersi (*Hoffken 1998*)

- leukopenia stopnia 3/4 pojawiła się u 39 z 74 pacjentów stosujących bendamustynę jako monoterapię (50 lub 60 mg/m^2) w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej. 3 pacjentów, z powodu obciążenie immunologicznego na tle choroby, zmarło (*Kath 2001*)

- stosowanie bendamustyny z prednizolonem wiązało się z podobną częstością występowania leukopenii i trombocytopenii, jak w przypadku stosowania prednizonu z melfalanem. Leukopenia stopnia 1-2 oraz 3-4 wystąpiła kolejno u 38 i 40% pacjentów chorujących na szpiczaka mnogiego, trombocytopenia 1-2, 3-4 stopnia kolejno u 18 i 13% pacjentów, leczonych schematem z bendamustyną. Dla porównania wartości te w grupie stosującej melfalan wyniosły: 39 i 33% oraz 27 i 15% (*Ponisch 1999*)

- schemat terapeutyczny zawierający w swoim składzie bendamustynę (BOP; bendamustyna 60 mg/m^2) był związany z znacznie rzadszym występującej leukopenii stopnia 3/4. (19 vs 34%; p<0,0001), ale ze znacznie częstszą trombocytopenią stopnia 3/4 (4,0 vs 0,9%; p<0,001) w porównaniu z pacjentami leczonymi standardowym schematem COP, chorującymi na chłoniaki nieziarniczego (n=162) (*Herold 1999*)

- w leczeniu raka piersi, przy zmianie cyklofofsfamidu na bendmaustynę, zaobserwowano więcej hematologicznych działań niepożądanych. Leukopenia, neutropenia z gorączką, anemia, trombocytopenia, pojawiły się kolejno u 28 vs 23, 13 vs 2, 11 vs 0 oraz 11 vs 2 pacjentów. Analiza ta doprowadziło do koniecznych zmian w protokole postępowania (*von Minckwitz 2000*)

Żołądkowo-jelitowe zdarzenie niepożądane:

- nudności/wymioty 1-3 stopnia pojawiły się u 50% z 83 pacjentów stosujących bendamustynę/prednizon, w porównaniu z 25% z 75 pacjentów otrzymujących melfalan/prednizon (*Ponisch 1999*)

- zapalenie błony śluzowej zostało odnotowane u kolejno 16 vs 4 pacjentów stosujących bendamustynę w dawce 120 mg/m^2, zamiast cyklofosfamidu w leczeniu raka piersi (*von Minckwitz 2000*)

- **nudności oraz wymioty stopnia 2 wystąpiły u 11 z 34 pacjentów, a stopnia 3 u 3 z 34 pacjentów chorujących na chłoniaki, leczonych bendamustyną z lub bez mitoksantronu** (*Preiss 1999*)

Reakcje alergiczne/nadwrażliwości

- reakcje alergiczne i nadwrażliwości występują znacznie rzadziej. Reakcje alergiczne skóry wystąpiły u 25% z 16 pacjentów otrzymujących bendamustynę w dawce 50 lub 60 mg/m^2 w 5 dniu 28-dniowego cyklu oraz u 9% z 43 pacjentów otrzymujących bendamustynę w dawce 120 mg/m^2 w kolejnych 2 dniach 3-tygodniowego cyklu (*Heider 1997*)

- umiarkowane reakcje alergiczne skóry (stopień ≤ 2) były częstsze u pacjentów stosujących bendamustynę niż cyklofosfamid w leczeniu chłoniaka nieziarniczego (30 vs 14%; p=0,02) (*Herold 1999*)

Łysienie

- bendamustyna ma stosunkowo niską skłonność to wywoływania łysienia. W kilku badaniach łysienie w ogóle nie wystąpiło (*Ruffert 1989, Gnad 1999, Ruffert 1999, Heider 1997*) lub było nieznaczne (max. stopień I w klasyfikacji WHO) (*Hoffken 1998, Jamitzky 1996, Schmidt 1999*)

- łysienie stopnia 3 była występowało znacznie rzadziej u pacjentów stosujących bendamustynę, niż cyklofosfamid (3,6 vs 48%, p<0,0001), chorujących na chłoniaka nieziarniczego (*Herold 1999*)

Podlewski 2010 [5]

Interakcje: Inhibitory CYP1A2 mogą zwiększać stężenie bendamustyny i obniżać stężenie jej aktywnych metabolitów. Natomiast induktory CYP1A2 mogą obniżać stężenie bendamustyny i zwiększać stężenie jej metabolitów.

Przeciwskazania i ostrzeżenia specjalne: Nadwrażliwość na bendamustynę. Ze względu na ryzyko mielotoksyczności w trakcie terapii należy monitorować obraz morfologiczny krwi, w szczególności liczbę neutrofilów i płytek krwi. Podczas leczenia mogą wystąpić: infekcje, reakcje nadwrażliwości, objawy zespołu rozpadu guza mogące prowadzić do niewydolności nerek i zgonu. Leku nie należy podawać w przypadku stwierdzonej u pacjenta niewydolności nerek i/lub klirensu kreatyniny < 40 mL/min.

Nie zaleca się stosowania bendamustyny w ciąży oraz podczas karmienie piersią.

Bezpieczeństwo jak i skuteczność dotyczące stosowanie tego leku u dzieci nie zostały dotychczas określone na podsatwie badań naukowych.

Działania niepożądane:

- objawy ogólne, takie jak: osłabienie, uczucie zmęczenia, gorączka, ból głowy, zmniejszenie masy ciała,
- mielotoksyczność: neutropenia, małopłytkowość, gorączka neutropeniczna, leukopenia, niedokrwistość.
- zakażenia: zapalenie jamy ustnej, płuc.
- zespół rozpadu guza
- reakcje nadwrażliwości na lek
- zmiany skórne
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, zgaga, zaburzenia smaku, brak apetytu
- senność
- odwodnienie

- hipokaliemia
- niepokój
- bóle stawowo-kostne oraz w klatce piersiowej, ból w miejscu podania
- nocne poty
- obrzęk twarzy, kończyn
- kaszel, dreszcze
- bezpłodność (trwała/przemijająca) u mężczyzn
- rozwój nowotworów wtórnych

Lenalidomid

Prescrire International 2013 [35]

Lenalidomid, jako lek przeciwnowotworowy, może wywoływać u pacjentów go stosujących neuropatię obwodową, na którą często składają się: bolesna neuropatia czuciowa, neuropatia czuciowo-ruchowa wraz z zajęciem lub bez zajęcia autonomicznego układu nerwowego.

Prescrire 2012 [36]

Podczas stosowania lenalidomidu we wskazaniach innych niż zarejestrowane, należy zachować szczególną ostrożność. W przeprowadzonych badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano, że kumulatywna częstość wystąpienia wtórnych nowotworów wynosiła 7% u pacjentów stosujących lenalidomid, w porównaniu z 1,8% stosującymi placebo.

Prescrire 2012 [37]

W 2010r. francuskie centrum ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zaraportowało, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania lenalidomidu są: zaburzenia hematologiczne takie jak neutropenia i trombocytopenia (45 przypadków, 21,7% wszystkich odnotowanych działań niepożądanych), reakcje skórne takie jak wysypka i świąd (31 przypadków, 15% wszystkich odnotowanych działań niepożądanych), zaburzenia płucne takie jak: zapalenie płuc i zator (20 przypadków, 9,7% wszystkich odnotowanych działań niepożądanych). W około ¼ przypadków lenalidomid był stosowany poza wskazaniami zarejestrowanymi.

Pediatric Oncology Group of Ontario dla *National Guidline Clearinghouse 2010* [34]

Lenalidomid został określony jako lek przeciwnowotworowy o minimalnym potencjale emetycznym gdy stosowany u dzieci chorujących na raka w wieku od 1 miesiąca życia do 18 lat.

Prescrire International 2010 [38]

Stosowanie lenalidomidu jednocześnie z digoksyną powoduje niebezpieczny dla organizmu wzrost stężenia digoksyny w osoczu krwi.

Prescrire International 2010 [39]

W marcu 2010r. EMA odnotowała 314 potwierdzonych przypadków zawału lub niedokrwienia mięśnia sercowego u osób stosujących lenalidomid, w pierwszych fazach badan klinicznych prowadzonych w grudniu 2008 r. Wcześniej potwierdzono, że substancja ta powoduje zaburzenia rytmu serca, a szczególnie migotanie przedsionków.

Prescrire International 2009 [40]

W 2008r. FDA odnotowała 7 przypadków, a w 2009r. EMA odnotowała 13 przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz zespołu Lyella, u pacjentów stosujących lenalidomid.

Podlewski 2010 [5]

Interakcje: lenalidomid podawany z digoksyną powoduje wzrost maksymalnego stężenia digoksyny w surowicy krwi o 14%.

Przeciwskazania i ostrzeżenia specjalne: Lek wykazuje silne działanie mielotoksyczne powodując: neutropenię i małopłytkowość. Pacjenci stosujący ten lek wymagają regularnego monitorowania parametrów morfologicznych krwi i dostosowania jego dawkowania w zależności od wyników badań kontrolnych. Lenalidomid ma działanie teratogenne.

Nie zaleca się stosowania lenalidomidu w ciąży. Powoduje deformacje płodu lub jego śmierć. Nie wiadomo czy lek jest wydzielany z mlekiem matki, stąd też decyzja o zaprzestaniu karmienia piersią lub przyjmowania leku powinna zostać podjęta po przeanalizowaniu konieczności stosowania leku przez matkę.

Bezpieczeństwo jak i skuteczność dotyczące stosowanie tego leku u dzieci nie zostały dotychczas określone na podsatwie badań naukowych.

Działania niepożądane:

- objawy ogólne: gorączka, osłabienie, utrata masy ciała
- mielotoksyczność (małopłytkowość, neutropenia)
- biegunka
- świąd skóry, wysypka skórna
- zmęczenie
- niedokrwistość, leukopenia
- zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego: zaparcia, nudności, wymioty, bóle jamy brzusznej
- zaburzenia ze strony układu oddechowego: zapalenia nosogardła, kaszel, duszność, zapalenie krtani, krwawienie z nosa, zapalenie nosa i oskrzeli
- bóle kostno-stawowe i mięśniowe
- neurotoksyczność: bóle i zawroty głowy, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, niedoczulica
- zakażenia: górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie dróg moczowych
- jadłowstręt
- hipokaliemia i hipomagnezemia
- wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej i glukozy w surowicy krwi
- depresja
- bezsenność
- nadciśnienie tętnicze
- niedoczynność tarczycy
- obrzęki obwodowe
- zaburzenia widzenia
- zakrzepica żylna, zatorowość płuc

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W trakcie prac nad niniejszym raportem analityk AOTM wystąpił z prośbą o stanowisko do 14 ekspertów klinicznych. Otrzymano odpowiedzi jedynie od dwóch ekspertów, w tym konsultanta wojewódzkiego ds. hematologii. Konsultant był przeciwny finansowaniu ze środków publicznych obu ocenionych technologii w podanych wskazaniach, ze względu na brak dotychczas przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych w przedmiotowej sprawie.

Druga z opinii, przekazana przez [redacted] zalecała finansowanie bendamustyny w leczeniu nawrotowych/opornych postaci chłoniaka Hodgkina w przypadku braku skuteczności standardowych zestawów terapeutycznych, takich jak DHAP, IGEV. Według pana profesora, w tej grupie chorych nadal brakuje skutecznych leków. Taka sytuacja chorobowa dotyczy zazwyczaj pacjentów młodych i w niektórych przypadkach zastosowanie tej substancji może stanowić „pomost" do allotransplantacji. Jednocześnie stwierdzono, że ze względu na słaba skuteczność, lenalidomid nie powinien być finansowany w terapii chłoniaka Hodgkina.

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczyło przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: bendamustyna we wskazaniu C81 Choroba Hodgkina wraz z rozszerzeniami oraz lenalidomid we wskazaniu C81 Choroba Hodgkina. Zlecenie było rozpatrywane w trybie art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Pismem z dnia 02.10.2013 roku 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: 27 substancji czynnych, w tym Bendamustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C81 wraz z rozszerzeniami oraz Lenalidomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C81. 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 17.10.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-33/DJ/13.

Problem zdrowotny

W dostępnej literaturze medycznej nie odnaleziono danych objaśniających znaczenia następujących klasyfikacji: C81.7 – inna choroba Hodgkina; C81.9 – choroba Hodgkina nie określona. Zgodnie z otrzymaną opinią konsultanta wojewódzkiego ds. hematologii stwierdza się, że w praktyce klinicznej rozpoznanie chłoniaka Hodgkina opiera się na histologicznym badaniu pobranego węzła chłonnego i mieści się w zakresie C81.0 do C81.3. Pozostałe przypadki wynikają raczej z trudności w ocenie przez patomorfologa i w codziennej praktyce występują sporadycznie lub wcale.

Od kilku lat obowiązuje nowe podejście do klasyfikacji chłoniaka Hodgkina. Anglojęzyczne klasyfikacje histopatologiczne obecnie używają określenia *Hodgkin lymphoma*. Zgodnie z klasyfikacją WHO/REAL wprowadzoną w 1999 roku, choroba ta została podzielona na dwie jednostki podkliniczne: postać guzkową z przewagą limfocytów i postać klasyczną, obejmującą typ włóknienia guzkowy, mieszanokomórkowy, z dużą ilością limfocytów bądź ich zanikiem.
Występują dwa szczyty zachorowań choroby: pierwszy około 25 r.ż. i drugi po 50 r.ż. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety. Dzieci poniżej 10 r.ż. chorują natomiast bardzo rzadko. Chłoniak Hodgkina stanowi około 5–7% chorób nowotworowych u dzieci, a roczna częstość zachorowań wynosi 5/100 000 osób poniżej 15 lat. Chłoniak ten częściej występuje również u osób z niedoborami odporności, zarówno wrodzonymi (m.in. ataksja-teleangiektazja, zespół Wiskotta-Aldricha i agammaglobulinemia typu szwajcarskiego), jak i nabytymi. W Polsce zgłasza się do rejestrów około 800 nowych zachorowań rocznie, co stanowi 0,8% wszystkich nowotworów i ok. 25% chłoniaków.

Dotychczas nie poznano przyczyn tej choroby. Pod uwagę brane są predyspozycje genetyczne i wpływ czynników środowiskowych lub infekcyjnych, szczególnie w dzieciństwie i młodym wieku. Coraz liczniejsze dowody wskazują na to, że zakażenie wirusem Epsteina-Barr wiąże się patogenetycznie z rozwojem tej choroby.
Choroba ta, zwana też ziarnicą złośliwą, jest chorobą nowotworową węzłów chłonnych. U ponad 80% pacjentów umiejscawia się powyżej przepony. Objawy ogólne występują u około 30% chorych. Mogą to być: gorączka (powyżej 38°C), nocne poty oraz ubytek masy ciała.
Podstawę rozpoznania stanowi ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub innej nacieczonej tkanki. Natomiast podstawę klasyfikacji stanowią różnice w morfologii komórek nowotworowych oraz w otaczających je środowiskach. Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka Hodgkina musi być zawsze uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds. Według tej klasyfikacji stopień zaawansowania obejmuje liczbę i lokalizację zajętych węzłów chłonnych lub narządów pozalimfatycznych, oraz obecność objawów ogólnych.
Ziarnica złośliwa jest rozrostem o dużej chemio- i promieniowrażliwości, stąd leczenie opiera się połączeniu wybranego schematu chemioterapeutycznego wraz z zastosowaniem radioterapii. W zależności od stopnia zaawansowania choroby wyleczalność ziarnicy złośliwej wynosi od 50 do 95%.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych, a także nadesłanych opinii eksperckich stwierdza się, że obecnie opcjami alternatywnymi najczęściej stosowanymi w wskazaniu C 81 wraz z rozszerzeniami są schematy chemioterapii linii BEACOPP, ABVD, a także schematy DHAP/IGEV/ICE stosowane u tzw. populacji obciążonej (*vulnerable*). Dodatkowo eksperci wskazują na możliwe zastosowanie substancji brentuksymab vedotin. Ponadto, w leczeniu chłoniaka Hodgkina stosuje się radioterapię miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT) jako monoterapię bądź terapię wspomagającą leczenie chemioterapeutykami.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych i/lub meta-analiz dotyczących przedmiotowej sprawy. Odnalezione badania wtórne były badaniami o nieokreślonej metodologii i z tego względu nie zostały włączone do powyższej analizy.

Odnalezione i omówione w raporcie analityka badania pierwotne były albo badaniami retrospektywnymi albo badaniami 1-2 fazy klinicznej. Brak jest obecnie wystarczających dowodów naukowych potwierdzających w sposób jednoznaczny efektywność bendamustyny zarówno jako monoterapii jak również części schematu terapeutycznego w leczeniu C 81 wraz z ew. rozszerzeniami choroby. Odnalezione badanie sugerują potencjalnie korzystny wpływ bendamustyny podawanej w schemacie terapeutycznym BeEAM (a więc łącznie z etopozydem, cytarabina i mefalanem) w leczeniu opornego/nawrotowego chłoniaka Hodgkina. Terapia ta służy wówczas jako terapia pomostowa do planowanego przeszczepu komórek macierzystych. Najczęściej planuje się przeszczep allogeniczny (alloSCT, NMT), gdyż wcześniej zastosowany przeszczep autogeniczny (ASCT) nie był możliwy bądź nie przyniósł oczekiwanych rezultatów.

Obecnie brakuje również wystarczającej ilości danych, które potwierdziłyby skuteczność lenalidomidu w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Dotychczas przeprowadzone badania I i II fazy klinicznej miały na celu ocenę bezpiecznej tolerowanej dawki lenalidomidu w leczeniu grupy chorych z chłoniakiem opornym na dotychczas zastosowane leczenie bądź nawrotem choroby. Wskaźnik wstępnej odpowiedzi na zastosowane leczenie nie przekraczał 20%, a do najpoważniejszych i najczęściej występujących działań niepożądanych należała neutropenia, występująca u ponad połowy badanych.

Bezpieczeństwo stosowania

W 2010 r. Europejska Agencja Leków zakończyła procedurę arbitrażu w wyniku braku porozumienia między państwami członkowskimi Unii Europejskiej (UE) w kwestii dopuszczenia do obrotu preparatu bendamustyny – Levact i produktów z nim związanych. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Levact przewyższają ryzyko oraz że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu można przyznać w Niemczech i w następujących państwach członkowskich: w Austrii, Belgii, Danii, Finlandii, Francji, Hiszpanii, Irlandii, Luksemburgu, Norwegii, Polsce, Wielkiej Brytanii i we Włoszech. CHMP ocenił dwa badania kliniczne przedstawione przez firmę na poparcie wskazań do stosowania w szpiczaku mnogim i chłoniaku nieziarniczym. Na podstawie oceny tych danych i w wyniku dyskusji naukowej przeprowadzonej wewnątrz Komitetu CHMP uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Levact przewyższają ryzyko w tych dwóch wskazaniach, w odniesieniu do których wniesiono sprzeciw. Komitet zalecił więc przyznanie pozwolenia na dopuszczenie preparatu Levact do obrotu w Niemczech i wszystkich zainteresowanych państwach członkowskich w odniesieniu do wszystkich proponowanych we wniosku wskazań.

Większość odnalezionych informacji dotyczących bezpieczeństwa substancji bendamustyny dotyczyła jej stosowania w wskazaniach zarejestrowanych. Niemniej jednak, bendamustyna uznana jest za lek wywołujący wiele poważnych i zagrażających życiu działań niepożądanych, w tym zahamowanie czynności szpiku kostnego, infekcje oraz wtórne nowotwory. Bendamustyna zostało określona jako lek przeciwnowotworowy o umiarkowanym potencjale emetycznym u osób leczonych chemioterapią lub radioterapią. Nie zaleca się stosowania bendamustyny w ciąży oraz podczas karmienie piersią. Co więcej, bezpieczeństwo jak i skuteczność dotyczące stosowanie tej substancji u dzieci, nie zostały dotychczas określone na podsatwie badań naukowych. W leczeniu chłoniaka Hodgkina, do głównych zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych podczas badań klinicznych I i II fazy należały: silna neutropenia i trombocytopenia, jak również zakażenia/zapalenia oraz anemia. Niejednokrotnie stwierdzano przypadki śmiertelne podczas prowadzonych badan klinicznych, które mogły być jednak związane z samą progresją chorobą, a nie z zastosowanym leczeniem bendamustyną.

Lenalidomid jako lek przeciwnowotworowy, może z kolei wywoływać u pacjentów go stosujących neuropatię obwodową, na którą często składają się: bolesna neuropatia czuciowa, neuropatia czuciowo-ruchowa wraz z zajęciem lub bez zajęcia autonomicznego układu nerwowego. W przeprowadzonych badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano, że kumulatywna częstość wystąpienia wtórnych nowotworów była niemal siedmiokrotnie częstsza niż u pacjentów leczonych placebo, i to gdy stosowana we wskazaniach innych niż zarejestrowane. W 2010r. francuskie centrum ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zaraportowało, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania lenalidomidu są: zaburzenia hematologiczne takie jak neutropenia i trombocytopenia, reakcje skórne takie jak wysypka i świąd, zaburzenia płucne takie jak: zapalenie płuc i zator. W około ¼ przypadków lenalidomid był stosowany poza wskazaniami zarejestrowanymi, stąd zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania tego leku w chorobach innych niż wskazane w charakterystyce produktu leczniczego.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Łącznie odnaleziono 11 rekomendacji, dotyczących leczenia choroby Hodgkina. Wszystkie odnalezione rekomendacje poza jedną, nie uwzględniły stosowania bendamustyny/lenalidomidu w chorobie Hodgkina.

Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby, z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia.

Odnalezione zalecenia dotyczące chorych w stadium wczesnym i pośrednim choroby chłoniaka Hodgkina wskazują, że leczeniem z wyboru jest chemioterapia skojarzona z radioterapią. U chorych z grupy tzw. niskiego ryzyka wystarczające jest dwukrotne zastosowanie schematu chemioterapeutycznego ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) oraz radioterapii miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT) w dawce 20 Gy. U chorych z tzw. grupy niekorzystnego ryzyka powinno się stosować ten sam schemat chemioterapeutyczny, ale czterokrotnie oraz IFRT w dawce 30 Gy. Alternatywę w tej grupie pacjentów stanowią dwa cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) oraz 2 cykle ABVD, a następnie IFRT w dawce 30 Gy.

Odnalezione zalecenia dotyczące chorych w stadiach zaawansowanych chłoniaka Hodgkina wskazują z kolei, że leczeniem z wyboru jest zastosowanie chemioterapii według protokołu ABVD, podając 6 cykli u chorych z całkowitą remisją choroby lub 8 cykli u tych, którzy osiągają jedynie częściową remisję choroby. Alternatywnie można zastosować 4 cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP, a po uzyskaniu całkowitej remisji choroby kolejne 4 cykle BEACOPP w dawkach standardowych.

Warto zauważyć, że schemat BEACOPP nie powinien być stosowany u chorych powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną tego schematu.

W przypadku nawrotu lub opornej postaci chłoniaka Hodgkina standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii. To właśnie tych przypadków najczęściej dotyczyło ewentualne leczenie bendamustyną lub lenalidomidem, oceniane w odnalezionych przez analityka badaniach pierwotnych. Obecnie, optymalny protokół chemioterapii w tych wskazaniach powinien cechować się skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec krwiotwórczych komórek macierzystych, umożliwiając tym samym ich mobilizację i późniejsze przeszczepienie. Wobec braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się jednak schematy oparte na cisplatynie, takie jak DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon) oraz inne, jak np. IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina). Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność

okołoprzeszczepową. Inną opcją jest także użycie nowych leków, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych, takich jak brentuksymab vedotin.

Odnaleziona rekomendacja Brytyjskiego Komitetu ds. Hematologii, wydana w 2013 r., a dotycząca schematów chemioterapii stosowanych jako terapia ratunkowa u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych, wskazała że wybór schematu chemioterapeutycznego powinien zostać oparty o rozpoznane u pacjenta czynniki ryzyka oraz od prowadzonych w danym ośrodku metod leczenia. Między innymi wskazała na możliwe zastosowanie bendamustyny, która w odnalezionym badaniu klinicznym Moskowitz et al. wykazała ogólną odpowiedź kliniczną badanych na poziomie 53%, a uzyskaną całkowitą remisję choroby u 33% chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkina.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianych substancji w wskazaniach pozarejestracyjnych. Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestracyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidulanej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestracyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

Status i warunki finansowania w Polsce

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52): wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014, bendamustyna oraz lenalidomid są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach następujących programów lekowych:

- Bendamustyna (załącznik programu B 51): *Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rutyksymab (ICD-10: C82, C83, C85, C88.0)*
- Lenalidomid (załącznik programu B 54): *Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90)*

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA bendamustyna w rozpoznaniu: C81 wraz z rozszerzeniami oraz lenalidomid w rozpoznaniu C81, są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.
Dane przekazane przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji wskazują, że w latach 2012 - 2013 wydano łącznie 1 zgodę na leczenie lenalidomidem oraz 10 zgód na leczenie bendamustyną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach.
Liczba wniosków na leczenie bendamustyną w 2012 r. – 5 wniosków, oraz w 2013 r. – 4 wnioski. Liczba wniosków na leczenie lenalidomidem w 2012 r. – wniosków oraz w 2013 r. – 1 wniosek

8. Piśmiennictwo

Lp.	Autor, publikacja	
1	Wróbel 2013	Wróbel Tomasz. Chłoniak Hodgkina. Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013; 2(2):981-990.
2	Szczeklik 2013	Szczeklik. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; 1713-1719.
3	Balwierz 2011	Balwierz Walentyna. Chłoniak Hodgkina. Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2011; 809-819.
4	Kordka 2007	Kordka Radzisława. Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Via Medica 2007; ISBN 978-83-7555-016-0
5	Podlewski 2010	Podlewski K.J., Chwalibogowska-Podlewska A. Leki współczesnej terapii. Wydanie XX, tom I. Medical Tribune Polska 2010; str. 86, 501.
6	Prescrire 1992	Hodgkin's disease in 1993. Prescrire International 1993; 2(8).
7	NHMRC 2005	Australian Government. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma. The Cancer Council Australia / Australian Cancer Network 2005; 147-170.
8	GHSG 2005	Klimm B., Diehl V., Pfistner B., Engert A. Current treatment strategies of the German Hodgkin Study Group (GHSG). European Journal of Haematology 2005; 75(66):125-134.
9	Brusamolino 2009	Brusamolino E., Bacigalupo A., Barosi G., Biti G., Gobbi G.P., Levis A., Marchetti M., Santoro A., Zinzani L.P., Tura S. Classical hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Heamtology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow up. Haematologica 2009; 94(4):550-565.
10	ESMO 2009	D.A. Eichenauer, A. Engert, M. Dreyling. Clinical Practice Guidelines. Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2011; 22(6):55-58
11	CHMG 2010	Bauer K. Herbst C., Brillant C., Kluge S., Skoetz N., Engert A. Eleventh Biannual report of the Cochrane Malignancies Group: Focus on Hodgkin Lymphoma. Journal of the National Cancer Institute 2010; 102(12).
12	NGC 2012	Alberta Provincial Hematology Tumour Team. Lymphoma. Edmonton (Alberta): Alberta Health Services, Cancer Care; 2012 Sep. 78 p. (Clinical practice guideline; no. LYHE-002).
13	NGC 2012	Terezakis SA, Metzger ML, Constine LS, Hodgson DC, Schwartz CL, Advani R, Flowers CR, Hoppe BS, Ng A, Roberts KB, Shapiro R, Wilder RB, Yunes MJ, Expert Panel on Radiation Oncology-Lymphoma. ACR Appropriateness Criteria® pediatric Hodgkin lymphoma. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2012. 16 p.
14	BCSH, BSBMT 2013	Collins P.G., Parker N.A., Pocock C., Kayani I., Sureda A., Illidge T., Ardeshna K., Linch C.D., Peggs S.K., on behalf of British Committee for Standards in Haematology, and the British Society of Blood and Marrow Trabsplantation. Guidline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. British Journal of Haematology 2014; 164:39-52.
15	NCCN 2009	National Comprehensive Caner Network. NCCN Clinical Practice Guideline Hodgkin Lymphoma. 2013.
16	Balfour Barman 2001	Balfour Barman A.J., Goa L.K. Bendamustine. Adis International Limited. Drugs 2001; 61(5):631-638.
17	Moskowitz 2013	Moskowitz,A.J., Hamlin,P.A., Jr., Perales,M.A., Gerecitano,J., Horwitz,S.M., Matasar,M.J., Noy,A., Palomba,M.L., Portlock,C.S., Straus,D.J., Graustein,T., Zelenetz,A.D., Moskowitz,C.H. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2013, 31(4):456-460.
18	Corazzelli 2013	Corazzelli,G., Angrilli,F., D'Arco,A., Ferrara,F., Musto,P., Guarini,A., Cox,M.C., Stelitano,C., Storti,S., Iannitto,E., Falorio,S., Califano,C., Amore,A., Arcamone,M., De,F.R., Pinto,A. Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma. British Journal of Haematology 2013, 160(2):207-215.
19	Gaudio 2013	Gaudio,F.P. Hodgkin's lymphoma patients relapsed/refractory after autologous stem cell transplantation: Prognostic factors, clinical outcome and survival. Hematological Oncology, 2013; abstrakt konferencyjny.
20	Noesslinger 2013	Noesslinger,T.K. Autologous stem cell transplantation with beeam (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) in aggressive nhl and hodgkin lymphoma. Hematological Oncology, 2013; abstrakt konferencyjny
21	Gerecitano 2013	Gerecitano,J.F.S. ABT-888 plus bendamustine is safe and has shown preliminary efficacy in patients with lymphoma. Blood, 2013; abstrakt konferencyjny
22	Budde. 2012	Budde,L.E.A. Full dose bendamustine (treanda) can be safely combined with rituximab,

		etoposide and carboplatin (TREC): Results of a phase I trial in patients with relapsed or refractory lymphoma. Blood 2012; abstrakt konferencyjny
23	Krawczyk-Kuliz 2012	Krawczyk-Kulis,M.K. AHSCT preceded by IVE and BEAM as effective treatment in HD patients who didn't achieved CR: A single-centre experience. Bone marrow transplantation, 2012; abstrakt konferencyjny
24	Visani 2011	Visani,G., Malerba,L., Stefani,P.M., Capria,S., Galieni,P., Gaudio,F., Specchia,G., Meloni,G., Gherlinzoni,F., Giardini,C., Falcioni,S., Cuberli,F., Gobbi,M., Sarina,B., Santoro,A., Ferrara,F., Rocchi,M., Ocio,E.M., Caballero,M.D.,Isidori,A. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. Blood 2011; 118(12): 3419-3425.
25	Moskowitz 2009	Moskowitz J.A. Bendamustine is highly active in heavily pre-treated relapsed and refractory Hodgkin lymphoma and serves as a bridge to allogeneic stem cell transplant. Blood 2009; abstrakt konferencyjny
26	Boell 2013	Boll,B.P. German hodgkin study group phase I trial of doxorubicin, vinblastine, dacarbazine, and lenalidomide (AVD-REV) for older hodgkin lymphoma patients. Blood, Conference 2013; abstract konferencyjny
27	Reeder 2013	Reeder,C.D. A phase I/II combination of RAD001 (everolimus) and lenalidomide for relapsed lymphoid malignancy: Phase I results. Blood 2013; abstrakt konferencyjny
28	Fehniger 2011	Fehniger A.T., Larson S., Trinkaus K., Siegel J.M., Cashen F.A., Blum A.K., Fenske S.T., Hurd D.D., Hoy A., Schneider E.S., Keppel R.C., Wagner-Johnston D.N., Carson R.K., Bartlett L.N. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Blood 2001: 188(19):51195125.
29	Boell 2010	Boell B., Borchmann P., Topp S.M., Hanel M., Reiners S.K., Engert A., Naumann R. Lenalidomide in patients with refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma. British Journal of haematology 2010; 148:480-490
30	Cheson 2013	Cheson,B.D.C. 2013. A dose-finding study of bendamustine, rituximab and lenalidomide in relapsed and refractory lymphoma. Hematological Oncology, 2013; abstrakt konferencyjny
31	Gafter-Gvili 2013	Gafter=Gvili A., Gurion R., Raanani P., Shpilberg O., Vidal L. Bendamustine is not associated with an increase in infections – systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Blood 2013; 122(21).
32	Prescrire 2012	Bendamustine. Prescrire International 2012; 21(125): 64-65.
33	NGC 2011	Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2011 Nov 1;29(31):4189-98
34	NGC 2010	POGO Antineoplastic-Induced Nausea and Vomiting Guideline Development Panel. Guideline for classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. Toronto (ON): Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO); 2010 Aug 11. 84 p.
35	Prescrire 2013	Drug-induced peripheral neuropathies. Prescrire Interantional 2013; 22(141).
36	Prescrire 2012	Lenalidomid: second cancers. Prescrire International 2012; 21(127):130: 208-212.
37	Prescrire 2012	Thalidomide and lenalidomide: overview of the French pharmacovigilance database. Prescrire International 2012; 21(125): 72.
38	Prescrire 2010	Digoxin:serious drug interactions. Prescrire International 2010; 19(106):68-70.
39	Prescrire 2010	Lenalidomide: myocardial infarction. Prescrire International 2010; 19(109).: 217.
40	Prescrire 2009	Lenalidomide: Stevens-Johnsons syndrome. Prescrire International 2010; 19(107):125

9. Załączniki

Strategia wyszukiwania dla bendamustyny i lenalidomidu we wskazaniu C81 z rozszerzeniami

PubMed (Medline) – data dostępu: 08.01.2014 r.

Lp	Zapytanie	Wyniki	
35	Search ((((((("bendamustine" [Supplementary Concept]) OR bendamustine[Title/Abstract]) OR (((((((bendamustin[Title/Abstract]) OR Cytostasan[Title/Abstract]) OR Zimet 3393[Title/Abstract]) OR Ribomustin[Title/Abstract]) OR Treanda[Title/Abstract]) OR bendamustine hydrochloride[Title/Abstract]) OR IMET 3393[Title/Abstract])) OR ((((Treakisym[Title/Abstract]) OR Levact[Title/Abstract]) OR Treanda[Title/Abstract]) OR SDX-105[Title/Abstract])) AND hasabstract[text] AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang])) AND ((((((((((((((((lymphoma[Title/Abstract]) AND hodgkin*[Title/Abstract])) AND adult[Title/Abstract])) OR ((Mixed Cellularity Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Lymphocyte Depletion Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract])) OR ((Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Lymphocyte Rich Classical Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract])) OR (((Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Nodular Sclerosing Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract])) OR ((granuloma[Title/Abstract]) AND Malignant[Title/Abstract])) OR ((lymphoma[Title/Abstract]) AND hodgkin*[Title/Abstract])) OR ((Malignant[Title/Abstract]) AND Lymphogranuloma*[Title/Abstract])) OR ((granuloma[Title/Abstract]) AND hodgkin*[Title/Abstract])) OR ((Granuloma[Title/Abstract]) AND disease[Title/Abstract])) OR Hodgkin Disease[Title/Abstract]) OR Hodgkin Disease[MeSH Terms])) OR ((hodgkin*[Title/Abstract]) AND disease[Title/Abstract])) Filters: Abstract available; published in the last 5 years; Humans; English	59	Bendamustyna – wynik końcowy
34	Search ((("bendamustine" [Supplementary Concept]) OR bendamustine[Title/Abstract]) OR (((((((bendamustin[Title/Abstract]) OR Cytostasan[Title/Abstract]) OR Zimet 3393[Title/Abstract]) OR Ribomustin[Title/Abstract]) OR Treanda[Title/Abstract]) OR bendamustine hydrochloride[Title/Abstract]) OR IMET 3393[Title/Abstract])) OR ((((Treakisym[Title/Abstract]) OR Levact[Title/Abstract]) OR Treanda[Title/Abstract]) OR SDX-105[Title/Abstract]) Filters: Abstract available; published in the last 5 years; Humans; English	185	
33	Search ((((((((((((((((((lymphoma[Title/Abstract]) AND hodgkin*[Title/Abstract])) AND adult[Title/Abstract])) OR ((Mixed Cellularity Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Lymphocyte Depletion Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract])) OR ((Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Lymphocyte Rich Classical Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract])) OR (((Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Nodular Sclerosing Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract])) OR ((granuloma[Title/Abstract]) AND Malignant[Title/Abstract])) OR ((lymphoma[Title/Abstract]) AND hodgkin*[Title/Abstract])) OR ((Malignant[Title/Abstract]) AND Lymphogranuloma*[Title/Abstract])) OR ((granuloma[Title/Abstract]) AND hodgkin*[Title/Abstract])) OR ((Granuloma[Title/Abstract]) AND disease[Title/Abstract])) OR Hodgkin Disease[Title/Abstract]) OR Hodgkin Disease[MeSH Terms])) OR ((hodgkin*[Title/Abstract]) AND disease[Title/Abstract]))) AND ((((((((((3-(4-Amino-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione[Title/Abstract]) OR IMiD3 cpd[Title/Abstract]) OR 2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H- isoindol-2-yl)-[Title/Abstract]) OR Revlimid[Title/Abstract]) OR Revimid[Title/Abstract]) OR CC 5013[Title/Abstract]) OR CC5013[Title/Abstract]) OR CC-5013[Title/Abstract])) OR lenalidomide[Title/Abstract])	72	Lenalidomid – wynik końcowy
32	Search ((((((((((((((((lymphoma[Title/Abstract]) AND hodgkin*[Title/Abstract])) AND adult[Title/Abstract])) OR ((Mixed Cellularity Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Lymphocyte Depletion Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract])) OR ((Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Lymphocyte Rich Classical Hodgkin's	63618	

	Lymphoma[Title/Abstract])) OR (((Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Nodular Sclerosing Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract])) OR ((granuloma[Title/Abstract]) AND Malignant[Title/Abstract])) OR ((lymphoma[Title/Abstract]) AND hodgkin*[Title/Abstract])) OR ((Malignant[Title/Abstract]) AND Lymphogranuloma*[Title/Abstract])) OR ((granuloma[Title/Abstract]) AND hodgkin*[Title/Abstract])) OR ((Granuloma[Title/Abstract]) AND disease[Title/Abstract])) OR Hodgkin Disease[Title/Abstract]) OR Hodgkin Disease[MeSH Terms])) OR ((hodgkin*[Title/Abstract]) AND disease[Title/Abstract])		
31	Search (hodgkin*[Title/Abstract]) AND disease[Title/Abstract]	27886	
30	Search ((((((((((((lymphoma[Title/Abstract]) AND hodgkin*[Title/Abstract])) AND adult[Title/Abstract])) OR ((Mixed Cellularity Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Lymphocyte Depletion Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract])) OR ((Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Lymphocyte Rich Classical Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract])) OR (((Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Nodular Sclerosing Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract])) OR ((granuloma[Title/Abstract]) AND Malignant[Title/Abstract])) OR ((lymphoma[Title/Abstract]) AND hodgkin*[Title/Abstract])) OR ((Malignant[Title/Abstract]) AND Lymphogranuloma*[Title/Abstract])) OR ((granuloma[Title/Abstract]) AND hodgkin*[Title/Abstract])) OR ((Granuloma[Title/Abstract]) AND disease[Title/Abstract])) OR Hodgkin Disease[Title/Abstract]) OR Hodgkin Disease[MeSH Terms]	61627	
29	Search (((lymphoma[Title/Abstract]) AND hodgkin*[Title/Abstract])) AND adult[Title/Abstract]	1296	
28	Search (Mixed Cellularity Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Lymphocyte Depletion Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]	9	
27	Search (Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Lymphocyte Rich Classical Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]	10	
26	Search ((Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]) OR Nodular Sclerosing Hodgkin's Lymphoma[Title/Abstract]	70	
25	Search (granuloma[Title/Abstract]) AND Malignant[Title/Abstract]	958	
24	Search granuloma[Title/Abstract]	20420	
23	Search (lymphoma[Title/Abstract]) AND hodgkin*[Title/Abstract]	33697	
22	Search lymphoma[Title/Abstract]	110986	
21	Search (Malignant[Title/Abstract]) AND Lymphogranuloma*[Title/Abstract]	469	
20	Search Malignant[Title/Abstract]	278244	
19	Search Lymphogranuloma*[Title/Abstract]	3486	
18	Search (granuloma[Title/Abstract]) AND hodgkin*[Title/Abstract]	182	
17	Search (Granuloma[Title/Abstract]) AND disease[Title/Abstract]	3684	
16	Search disease[Title/Abstract]	2009827	
15	Search hodgkin*[Title/Abstract]	52272	
14	Search Hodgkin Disease[Title/Abstract]	1310	
13	Search Hodgkin Disease[MeSH Terms]	30476	
12	Search (((((((((3-(4-Amino-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione[Title/Abstract]) OR IMiD3 cpd[Title/Abstract]) OR 2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H- isoindol-2-yl)-[Title/Abstract]) OR Revlimid[Title/Abstract]) OR Revimid[Title/Abstract]) OR CC 5013[Title/Abstract]) OR CC5013[Title/Abstract]) OR CC-5013[Title/Abstract])) OR lenalidomide[Title/Abstract]	1848	
11	Search (RS)-3-(4-Amino-1-oxo 1,3-dihydro-2H-isoindol- 2-yl)piperidine-2,6-	0	

	dione[Title/Abstract]		
10	Search (((((((3-(4-Amino-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione[Title/Abstract]) OR IMiD3 cpd[Title/Abstract]) OR 2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H- isoindol-2-yl)-[Title/Abstract]) OR Revlimid[Title/Abstract]) OR Revimid[Title/Abstract]) OR CC 5013[Title/Abstract]) OR CC5013[Title/Abstract]) OR CC-5013[Title/Abstract]	127	
9	Search lenalidomide[Title/Abstract]	1809	
8	Search lenalidomide[MeSH Terms] Schema: all	0	
7	Search lenalidomide[MeSH Terms]	0	
6	Search 4-[5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methylbenzimidazol-2-yl]butanoic acid Schema: all	0	
5	Search (((Treakisym[Title/Abstract]) OR Levact[Title/Abstract]) OR Treanda[Title/Abstract]) OR SDX-105[Title/Abstract]	13	
4	Search ((((((bendamustin[Title/Abstract]) OR Cytostasan[Title/Abstract]) OR Zimet 3393[Title/Abstract]) OR Ribomustin[Title/Abstract]) OR Treanda[Title/Abstract]) OR bendamustine hydrochloride[Title/Abstract]) OR IMET 3393[Title/Abstract]	77	
3	Search bendamustine[Title/Abstract]	401	
2	Search bendamustine[MeSH Terms]	0	
1	Search "bendamustine" [Supplementary Concept]	294	

Embase (Ovid) – data dostępu: 09.01.2014r.

Lp	Zapytanie	Wyniki	
1	exp bendamustine/	1929	
2	bendamustine.ti,ab,kw.	1030	
3	"4 [5 [bis(2 chloroethyl)amino] 1 methylbenzimidazol 2 yl]butyric acid".ti,ab,kw.	0	
4	"5 [bis(2 chloroethyl)amino] 1 methyl 2 benzimidazolebutyric acid".ti,ab,kw.	0	
5	bendamustine hydrochloride.ti,ab,kw.	45	
6	cimet 3393.ti,ab,kw.	0	
7	cytostasan.ti,ab,kw.	16	
8	cytostasan r.ti,ab,kw.	1	
9	cytostasane.ti,ab,kw.	1	
10	imet 3393.ti,ab,kw.	5	
11	levact.ti,ab,kw.	3	
12	ribomustin.ti,ab,kw.	10	
13	treanda.ti,ab,kw.	29	
14	1 or 2 or 5 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1978	
15	exp lenalidomide/	7875	
16	lenalidomide.ti,ab,kw.	4382	
17	"3 (4 amino 1 oxo 1,3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2,6 piperidinedione".ti,ab,kw.	0	
18	"3 (4 amino 1,3 dihydro 1 oxo 2h isoindol 2 yl)glutarimide".ti,ab,kw.	0	
19	cc 5013.ti,ab,kw.	76	
20	cc5013.ti,ab,kw.	12	
21	cdc 501.ti,ab,kw.	1	
22	cdc 5013.ti,ab,kw.	0	
23	cdc501.ti,ab,kw.	0	
24	cdc5013.ti,ab,kw.	0	
25	"enmd 0997".ti,ab,kw.	2	

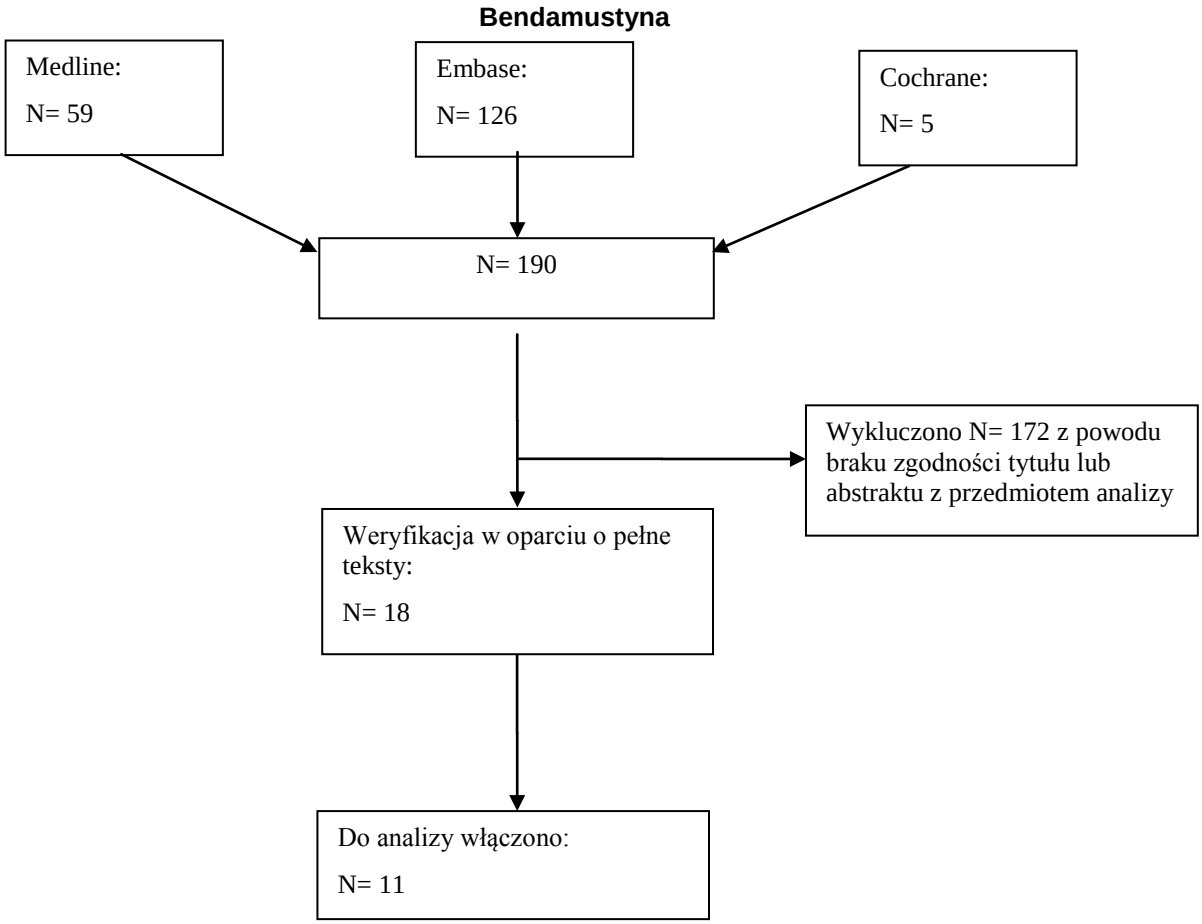
26	enmd0997.ti,ab,kw.	0	
27	imid 3.ti,ab,kw.	8	
28	imid3.ti,ab,kw.	5	
29	revimid.ti,ab,kw.	12	
30	revlimid.ti,ab,kw.	246	
31	15 or 16 or 19 or 20 or 21 or 25 or 27 or 28 or 29 or 30	8172	
32	exp Hodgkin disease/	27513	
33	hodgkin disease.ti,ab,kw.	1629	
34	hodgkin.ti,ab,kw.	20628	
35	malignant.ti,ab,kw.	279942	
36	granulomatosis.ti,ab,kw.	8262	
37	35 and 36	246	
38	sclerosis.ti,ab,kw.	106949	
39	34 and 38	529	
40	lymphoma.ti,ab,kw.	127668	
41	34 and 40	17194	
42	lymphomagranuloma.ti,ab,kw.	0	
43	"malign*".ti,ab,kw.	433804	
44	42 and 43	0	
45	lymphogranulomatosis.ti,ab,kw.	229	
46	morbus.ti,ab,kw.	796	
47	34 and 46	38	
48	reed hodgkin disease.ti,ab,kw.	0	
49	reed sternberg disease.ti,ab,kw.	0	
50	32 or 33 or 37 or 39 or 41 or 45 or 47	38787	
51	14 and 50	289	Bendamustyna
52	31 and 50	441	Lenalidomid
53	exp "systematic review"/	68239	
54	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	90948	
55	53 or 54	120802	
56	exp meta analysis/	78745	
57	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	67951	
58	56 or 57	104400	
59	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	480406	
60	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	3345722	
61	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	5602263	
62	60 and 61	1729213	
63	59 or 62	1926506	
64	exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/	643754	
65	(consensus and development).ti,ab,kw.	15056	
66	(outcomes and research).ti,ab,kw.	76514	
67	(evidence and based and medicine).ti,ab,kw.	24896	
68	64 or 65 or 66 or 67	725458	
69	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	311335	

70	"consensus* ".ti,ab,kw.	120572	
71	"standard* ".ti,ab,kw.	941732	
72	"recommendation* ".ti,ab,kw.	176816	
73	"Guidance* ".ti,ab,kw.	76624	
74	"guideline* ".ti,ab,kw.	257471	
75	70 or 71 or 72 or 73 or 74	1428798	
76	68 or 69 or 75	2149237	
77	55 or 58 or 63 or 76	3519813	
78	51 and 77	126	Bendamustyna – wynik końcowy
79	52 and 77	149	Lenalidomid – wynik końcowy

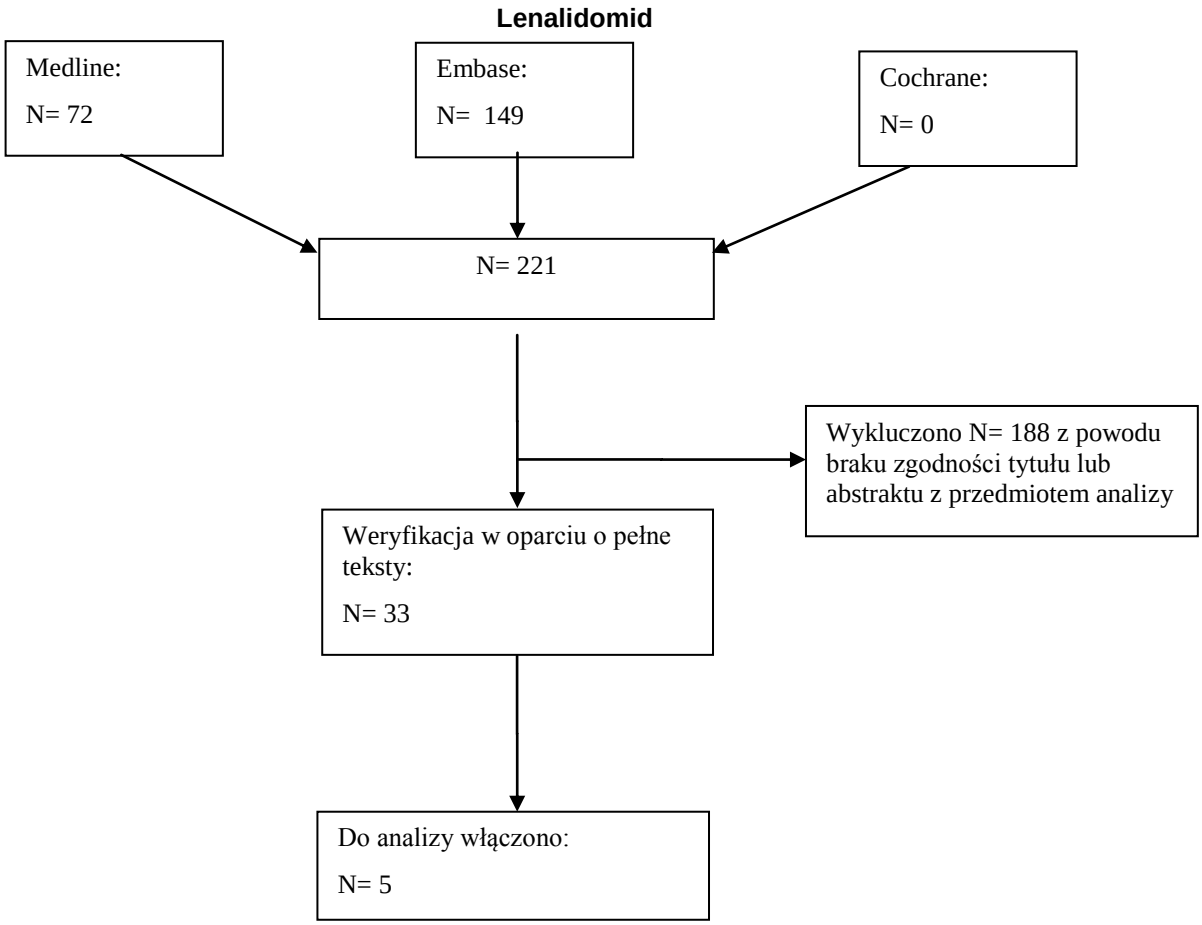
Cochrane Database Review – data dostępu: 09.01.2014r.

Lp	Zapytanie	Wyniki	
1	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees	632	
2	hodgkin lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2085	
3	bendamustine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38	
4	lenalidomide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	129	
5	#1 or #2	2423	
6	#5 and #3	5	Bendamustyna – wynik końcowy
7	#5 and #4	0	Lenalidomid – wynik końcowy

Strategia wykluczenia publikacji dla analizy klinicznej bendamustyny i lenalidomidu we wskazaniu C81 i C81 z rozszerzeniami



Lp.	Autor, tytuł publikacji	Powód wykluczenia
1	Ramchandren,R. 2012. Advances in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Oncologist, 17(3): 367-376.	Brak opisanej metodologii przeglądu.
2	Moskowitz,A.J. 2012. Novel agents in Hodgkin lymphoma. Curr.Oncol.Rep., 14(5): 419-423.	Brak opisanej metodologii przeglądu
3	Magyari,F., Simon,Z., Barna,S., Udvardy,M., Varoczy,L., and Illes,A. 2012. Successful administration of rituximab-bendamustine regimen in the relapse of Hodgkin lymphoma after autologous hemopoietic stem cell transplantation. Hematol.Oncol., 30(2): 98-100.	Opis przypadku
4	Gafter-Gvili,A.G. 2013. Bendamustine is not associated with an increase in infections-systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Blood, Conference(var.pagings)	Dotyczy wskazań innych niż C 81 wraz z rozszerzeniami. Artykuł wykorzystano przy opisie bezpieczeństwa substancji.
5	Dougherty,D.W. and Friedberg,J.W. 2010. Gemcitabine and other new cytotoxic drugs: will any find their way into primary therapy? Curr.Hematol.Malig.Rep., 5(3): 148-156.	Brak opisanej metodologii przeglądu
6	Canamares,I.G.-B. 2012. Bendamustine in lymphomas: A review of its use. European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice, Conference(var.pagings): 182-183.	Brak artykułu w bazach medycznych
7	Bauer,K.H. 2010. Eleventh biannual report of the Cochrane Haematological Malignancies Group: Focus on Hodgkin lymphoma. Journal of the National Cancer Institute, 102(12): E1.	Dotyczy substancji innych niż omawiane w raporcie. Artykuł wykorzystano przy opisie rekomendacji dotyczących leczenia C 81.



Lp.	Autor, tytuł publikacji	Powód wykluczenia
1	Eichenauer,D.A.E. 2012. Advances in the treatment of Hodgkin lymphoma. International Journal of Hematology, 96(5): 535-543.	Brak opisanej metodologii przeglądu.
2	Ramchandren,R. 2012. Advances in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Oncologist, 17(3): 367-376.	Brak opisanej metodologii przeglądu.
3	Zago,M., Adam,P., Goldschmidt,H., Fend,F., Kanz,L., and Weisel,K. 2013. Classical Hodgkin Lymphoma as De Novo B-Cell Malignancy After Treatment of Multiple Myeloma in the Pre-Lenalidomide Era. Clin.Lymphoma Myeloma Leuk.,	Opis przypadku
4	Engert,A. 2010. Current therapy strategies of the German Hodgkin Study Group (GHSG). Onkologe, 16(1): 28-34.	Opisano przy rekomendacjach
5	Wildes,T.M.B. 2009. Drug development for recurrent and refractory classical Hodgkin lymphoma. Leukemia and Lymphoma, 50(4): 529-540.	Brak opisanej metodologii przeglądu.
6	Tempescul,A., Ianotto,J.C., Eveillard,J.R., Guillerm,G., and Berthou,C. 2011. ESHAP chemotherapy regimen associated to lenalidomide induces complete isotopic remission in Hodgkin's lymphoma relapsing after autologous stem cell transplantation. Ann.Hematol., 90(8): 971-973.	List do edytora
7	Boell,B.P. 2013. Ghsh phase I/II trial of AVD-REV (adriamycin, vinblastin, dacarbacin and lenalidomide) for older hodgkin lymphoma	Założenia badania klinicznego – brak wyników

	patients. Hematological Oncology, Conference(var.pagings): June.	
8	Chiappella,A., V. 2011. Highlights in lymphoma: Overview of the 11th International Conference on Malignant Lymphoma. Expert Review of Hematology, 4(5): 491-494.	Opinia ekspercka; raport z konferencji
9	Chim,C.S., Choi,P.T., and Lee,W.K. 2013. Hodgkin's lymphoma as a second cancer in multiple myeloma never exposed to lenalidomide. Ann.Hematol., 92(6): 855-857.	List do edytora
10	Eichenauer,D.A.F. 2008. Hodgkin's lymphoma: current treatment strategies and novel approaches. Expert Review of Hematology, 1(1): 63-73.	Brak opisanej metodologii przeglądu.
11	Gobbi,P.G.F. 2013. Hodgkin lymphoma. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 85(2): 216-237.	Brak opisanej metodologii przeglądu.
12	Ansell,S.M. 2012. Hodgkin lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American Journal of Hematology, 87(12): 1096-1103. Reference ID: 50	Brak opisanej metodologii przeglądu.
13	Mandac,I.K. 1920. Lenalidomide induced good clinical response in a patient with multiple relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. Journal of Hematology and Oncology, 3 , 2010. Article Number: 20.	Letter to the editor
14	Amit,R.J.S. 2013. Lenalidomide induced good clinical response in 3 patients with multiple relapsed and refractory hodgkin's lymphoma. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion, Conference(var.pagings): 315.	Brak artykułu w bazach medycznych
15	Galustian,C. and Dalgleish,A. 2009. Lenalidomide: a novel anticancer drug with multiple modalities. Expert Opin.Pharmacother., 10(1): 125-133.	Opinia ekspercka. Brak opisanej metodologii przeglądu.
16	Daw S.Wynn. 2011. Management of relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents. British Journal of Haematology, 152(3): 249-260.	Brak opisanej metodologii przeglądu.
17	Stathis,A.G. 2012. New agents for the treatment of lymphoma. Annals of Oncology, 23(SUPPL. 10): x92-x98. Provencio,M., Sanchez,A., and Sanchez-Beato,M. 2013. New drugs and targeted treatments in Hodgkin's lymphoma. Cancer Treat.Rev.,	Brak opisanej metodologii przeglądu.
18	Ventre,M.B.F. 2012. Novel agents for lymphomas: The hopeful puzzle. International Journal of Hematologic Oncology, 1(1): 11-14.	Brak artykułu w bazach medycznych
19	Moskowitz,A.J. 2012. Novel agents in Hodgkin lymphoma. Curr.Oncol.Rep., 14(5): 419-423.	Artykuł zamówiono, ale nie otrzymano na czas
20	Muneer S.Ranganathan. 2010. The 51st annual meeting of the American society of hematology: New Orleans, LA; December 5-8, 2009. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, 10(2): 90-97.	Raport z konferencji
21	Siddiqui,M.R. 2012. The high cost of cancer drugs and what we can do about it. Mayo Clinic Proceedings, 87(10): 935-943.	Komentarz
22	McNamara,C.R. 8658. The management of classical Hodgkin's lymphoma: Past, present, and future. Advances in Hematology, 2011 , 2011.	Brak opisanej metodologii przeglądu.

	Article Number: 865870.	
23	Halbsguth,T.V.B. 2011. The unique characteristics and management of patients over 60 years of age with classic Hodgkin lymphoma. Current Hematologic Malignancy Reports, 6(3): 164-171.	Brak opisanej metodologii przeglądu.
24	Cashen,A.F.B. 2007. Therapy of Relapsed Hodgkin Lymphoma. Blood Reviews, 21(5): 233-243.	Brak opisanej metodologii przeglądu.
25	Halbsguth,T.B. 2010. Therapy strategies for the treatment of Hodgkin's lymphoma in elderly patients. Onkologe, 16(1): 55-62.	Język niemiecki. Brak opisanej metodologii przeglądu.
26	Uhm,J.K. 2012. Treatment of newly diagnosed advanced stage Hodgkin lymphoma. Blood Reviews, 26(4): 167-174.	Brak opisanej metodologii przeglądu.
27	Currin,E.S. and Gopal,A.K. 2012. Treatment strategies for Hodgkin lymphoma recurring following autologous hematopoietic stem cell transplantation. Korean J.Hematol., 47(1): 8-16.	Brak opisanej metodologii przeglądu.
28	Corazzelli,G., De,F.R., Capobianco,G., Frigeri,F., De,R., V, Iaccarino,G., Russo,F., Arcamone,M., Becchimanzi,C., Crisci,S., Marcacci,G., Amoroso,B., Lastoria,S., and Pinto,A. 2010. Tumor flare reactions and response to lenalidomide in patients with refractory classic Hodgkin lymphoma. Am.J.Hematol., 85(1): 87-90.	Dotyczy jednostki chorobowej innej niż opisywanej w raporcie: niedokrwistość siepowatokrwinkowa.

Tabela Substancje refundowane w ramach kategorii C (chemioterapia) we wnioskowanych wskazaniach

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Bleomycini sulphas									
Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fio kę	1 fio ka a 10 ml	5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,2	102,06	102,06	C.3.	bezpłatne	0
Cisplatinum									
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	22,68	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	39,69	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	70,88	70,88	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31	70,31	C.11.	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum									
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatne	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	C.13.	bezpłatne	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatne	0
Cytarabinum									
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990181223	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990624935	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,9	176,9	C.14.	bezpłatne	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	5909990640188	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909991028084	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991028091	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991028107	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991028138	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,9	176,9	C.14.	bezpłatne	0
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	C.14.	bezpłatne	0
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990219278	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6633,9	6633,9	C.15.	bezpłatne	0
Doxorubicinum									
Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatne	0
Adr blastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatne	0
BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,41	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	C.22.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	45,36	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	90,72	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	181,44	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	18,14	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	38,57	C.20.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4512,19	4512,19	C.21.a.; C.21.b.	bezpłatne	0
Gemcitabinum									
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	72,36	75,98	75,98	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	140,4	147,42	147,42	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	179,03	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	1020.0, Gemcitabinum	36,78	38,62	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	1020.0, Gemcitabinum	372,6	391,23	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	1020.0, Gemcitabinum	20,74	21,78	20,87	C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	1020.0, Gemcitabinum	64,1	67,31	67,31	C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	1020.0, Gemcitabinum	19,87	20,86	20,86	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	99,36	104,33	104,33	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	198,72	208,66	208,66	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	378	396,9	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Ifosfamidum									
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatne	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5	C.31.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Vinblastini sulfas									
Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	C.60.	bezpłatne	0
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	C.61.	bezpłatne	0
Vincristini sulfas									
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,5	27,5	C.61.	bezpłatne	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,71	132	132	C.61.	bezpłatne	0
Dacarbazinum									
DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	C.16.	bezpłatne	0
DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji,	200 mg 10 fiol.	5909990467020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	77,5	81,38	81,38	C.16.	bezpłatne	0
Vinorelbinum									
Nave bine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	648	680,4	612,36	C.63.	bezpłatne	0
Nave bine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	2916	3061,8	3061,8	C.63.	bezpłatne	0
Nave bine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32	C.63.	bezpłatne	0
Nave bine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	274,97	C.63.	bezpłatne	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	745,2	782,46	612,36	C.63.	bezpłatne	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1490,4	1564,92	1564,92	C.63.	bezpłatne	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	64,8	68,04	61,24	C.63.	bezpłatne	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	291,6	306,18	306,18	C.63.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Bleomycini sulphas									

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fio kę	1 fio ka a 10 ml	5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,2	102,06	102,06	C.3.	bezpłatne	0
Cisplatinum									
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	22,68	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	39,69	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	70,88	70,88	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31	70,31	C.11.	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum									
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatne	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	C.13.	bezpłatne	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatne	0
Cytarabinum									
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990181223	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990624935	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,9	176,9	C.14.	bezpłatne	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	5909990640188	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909991028084	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991028091	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991028107	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991028138	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,9	176,9	C.14.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	C.14.	bezpłatne	0
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990219278	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6633,9	6633,9	C.15.	bezpłatne	0
Doxorubicinum									
Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatne	0
Adr blastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatne	0
BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,41	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	C.22.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	45,36	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	90,72	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	181,44	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	18,14	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	38,57	C.20.	bezpłatne	0
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4512,19	4512,19	C.21.a.; C.21.b.	bezpłatne	0
Gemcitabinum									

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	72,36	75,98	75,98	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	140,4	147,42	147,42	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	179,03	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	1020.0, Gemcitabinum	36,78	38,62	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	1020.0, Gemcitabinum	372,6	391,23	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	1020.0, Gemcitabinum	20,74	21,78	20,87	C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	1020.0, Gemcitabinum	64,1	67,31	67,31	C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	1020.0, Gemcitabinum	19,87	20,86	20,86	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	99,36	104,33	104,33	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	198,72	208,66	208,66	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	378	396,9	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Ifosfamidum									
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatne	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5	C.31.	bezpłatne	0
Vinblastini sulfas									
Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	C.60.	bezpłatne	0
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	C.61.	bezpłatne	0
Vincristini sulfas									
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,5	27,5	C.61.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,71	132	132	C.61.	bezpłatne	0
Dacarbazinum									
DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	C.16.	bezpłatne	0
DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji,	200 mg 10 fiol.	5909990467020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	77,5	81,38	81,38	C.16.	bezpłatne	0
Vinorelbinum									
Nave bine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	648	680,4	612,36	C.63.	bezpłatne	0
Nave bine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	2916	3061,8	3061,8	C.63.	bezpłatne	0
Nave bine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32	C.63.	bezpłatne	0
Nave bine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	274,97	C.63.	bezpłatne	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	745,2	782,46	612,36	C.63.	bezpłatne	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1490,4	1564,92	1564,92	C.63.	bezpłatne	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	64,8	68,04	61,24	C.63.	bezpłatne	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	291,6	306,18	306,18	C.63.	bezpłatne	0

Tabela Substancje refundowane w ramach kategorii A leki na recepetę we wnioskowanych wskazaniach

Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Prednisolonum **82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon**										
Encortolon, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990170715	4,54	4,77	6,68	6,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby lub trzustki, eozynofilowe zapalenie jelit, stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,2
Prednisonum 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison										
Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	5909990170616	3,5	3,68	3,92	0,79	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	3,13

Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	5909990170616	3,5	3,68	3,92	0,79	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby lub trzustki, eozynofilowe zapalenie jelit, stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia; Miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne; Obturacyjne choroby płuc, choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego; Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku	ryczałt	3,92
Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990297016	4,54	4,77	5,96	3,95	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	2,01
Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990297016	4,54	4,77	5,96	3,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby lub trzustki, eozynofilowe zapalenie jelit, stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia; Miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne; Obturacyjne choroby płuc, choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego; Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku	ryczałt	5,21
Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	5909990297023	15,44	16,21	20,69	19,74	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	0,95
Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	5909990297023	15,44	16,21	20,69	19,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby lub trzustki, eozynofilowe zapalenie jelit, stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia; Miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne; Obturacyjne choroby płuc, choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego; Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku	ryczałt	6,28
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405329	8,53	8,96	11,25	7,9	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	3,35
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405329	8,53	8,96	11,25	7,9	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby lub trzustki, eozynofilowe zapalenie jelit, stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia; Miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne; Obturacyjne choroby płuc, choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego; Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku	ryczałt	6,55
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405428	11,34	11,91	15,79	15,79	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	0
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405428	11,34	11,91	15,79	15,79	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby lub trzustki, eozynofilowe zapalenie jelit, stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia; Miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne; Obturacyjne choroby płuc, choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego; Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku	ryczałt	4,27

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2013&act=52 (20.01.2014 r.)