



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej

Erwinia I-asparaginazy,
W rozpoznaniach zakwalifikowanych
do kodów ICD-10: C82.9, C83.5
Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki
zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-14/2014

Warszawa, kwiecień 2014 r.

Zastosowane skróty:

ACLCLC – anaplastyczne chłoniaki wielkokomórkowe

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna;

Allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Ara-C – cytarabina;

Asp – asparaginaza;

Auto-HSCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

BL - chłoniak Burkitta

B-NHL – chłoniaki B-komórkowe

CLL/SLL - przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów

CR – całkowita remisja

CRmol – CR molekularna;

Cy – cyklofosfamid;

Cy/HD-Ara-C – cyklofosfamid/wysokie dawki cytarabiny;

Dexa – deksametazon;

DGN – rozpoznanie;

DNR – daunorubicyna;

FC – cytometria przepływowa;

FL – chłoniak nieziarniczny guzkowy

FLAM – fludarabina, cytarabina, mitoksantron;

FLAM-CAMP – fludarabina, cytarabina, mitoksantron, alemtuzumab;

HD-Mtx – wysokie dawki metotreksatu;

HyperCVAD – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon;

i.v. – dożylnie;

ID-Mtx – pośrednie dawki metotreksatu;

IF-RT – radykalna radioterapia obszarów pierwotnie zajętych

IM – imatynib;

KT – tomografia komputerowa

LBL – chłoniak limfoblastyczny;

LPL/MW - chłoniak limfoplazmocytowy/choroba Waldenstroma

MCL - chłoniak z komórek płaszczka

MP – merkaptopuryna;

MRD – minimalna choroba resztkowa;

Mtx – metotreksat;

NHL – chłoniak nieziarniczny

NR – brak odpowiedzi

p.o. – doustnie;

PCR – reakcja łańcuchowej polimerazy;

PDN – prednizon;

PEG-Asp – pegylowana asparaginaza;

Ph – chromosom Filadelfia;

PLL – białaczka prolimfocytowa

PR – częściowa odpowiedź

R – rytuksymab

R-B – rytuksymab, bendamustyna

R-CCdA – rytuksymab, cyklofosfamid, kladrybina

R-CHOP – rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon

R-CVP – rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon

R-F – rytuksymab, fludarabina

R-FC – rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid

RIC – kondycjonowanie o zredukowanej intensywności

RIC-allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych z przygotowaniem niemieloablacyjnym;

RIT – radioimmunoterapia

RQ-PCR – ilościowe badanie PCR w czasie rzeczywistym;

Sib/MUD – dawca spokrewniony/niespokrewniony zgodny;

SMZL - chłoniak z komórek strefy brzeżnej

T-PLL - białaczka prolimfocytowa T-komórkowa

VCR – winkrystyna;

Vep – wepezid

W&W – strategia uważnej obserwacji

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	5
2.	Problem decyzyjny	6
2.1.	Problem zdrowotny	6
2.1.1.	Opis świadczeń alternatywnych	9
2.1.2.	Liczebność populacji wnioskowanej	10
2.2.	Interwencje wnioskowane i komparatory	10
2.2.1.	Interwencje	10
2.2.2.	Komparatory	12
3.	Opinie ekspertów	12
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	12
4.1.	Rekomendacje kliniczne	12
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	20
5.	Analiza kliniczna	20
5.1.	Metodologia analizy klinicznej	20
5.2.	Wyniki analizy klinicznej	21
5.2.1.	Chłoniak niezłośliwy, nie określony C82.9	21
5.2.2.	Chłoniaki niezłośliwe rozlane: limfoblastyczny (rozlany) C83.5	21
5.3.	Ograniczenia analizy klinicznej	22
5.4.	Bezpieczeństwo	22
5.5.	Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa	24
6.	Analiza ekonomiczna	24
6.1.	Opublikowane analizy ekonomiczne	24
6.2.	Metodyka i model analizy ekonomicznej	25
6.2.1.	Chłoniak niezłośliwy, nie określony C82.9	25
6.2.2.	Chłoniaki niezłośliwe rozlane: limfoblastyczny (rozlany) C83.5	25
6.3.	Wyniki analizy ekonomicznej	26
6.3.1.	Analiza kosztów konsekwencji	26
6.3.2.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów	26
6.3.3.	Wyniki analizy wrażliwości	26
6.4.	Podsumowanie analizy ekonomicznej	26
7.	Analiza wpływu na budżet	27
7.1.	Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii	27
7.2.	Oszacowanie wielkości kosztów na jednego pacjenta	27
7.3.	Ograniczenia i wnioski	28
8.	Podsumowanie	28
8.1.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	28
9.	Piśmiennictwo	31

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

28-03-2014
MZ-PLD-460-19199-98/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie erwinia l-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C82.9, C83.5 (chłoniak nieziarniczny, nie określony i chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany)) w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Wnioskowana technologia medyczna:

erwinia l-asparaginazy

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

C82.9, C83.5 (chłoniak nieziarniczny, nie określony i chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany))

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania erwinia l-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C82.9, C83.5 (chłoniak nieziarniczny, nie określony i chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany)).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o 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.)

Zlecenie z dnia 25 marca 2014 roku przekazane pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLD-460-19199-89/DJ/14. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań erwinia l-asparaginazy oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C83.5 Chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności (NK). Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, NHL są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów. Większość stanowią rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%), natomiast chłoniaki wywodzące się z komórek NK stanowią 2%. U dzieci dystrybucja podtypów histopatologicznych jest inna niż u dorosłych. Występują 3 dominujące grupy NHL: chłoniaki B-komórkowe (B-NHL), w tym chłoniaki Burkitta (białaczki z dojrzałych komórek B; 30–50%); limfoblastyczne chłoniaki prekursorowe pre-T i pre-B (LBL) (20–30%) oraz anaplastyczne chłoniaki wielkokomórkowe (ALCL) (10–20%). Chłoniaki strefy brzeżnej typu MALT stanowią około 8%, węzłowe strefy brzeżnej – około 2%, śledzionowe – około 1%, limfoplazmocytowe – około 1% NHL.

Epidemiologia

Częstość występowania NHL jest zmienna zależnie od stref geograficznych i wynosi odpowiednio 2-18 przypadków na 100 000 mężczyzn i 1-11 przypadków na 100 000 kobiet. W Polsce odsetek nowych zachorowań szacuje się na kilkanaście nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. NHL są szóstym z kolei nowotworem pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. Częstość zachorowań stale rośnie (3-4% w skali roku). W Europie i Stanach Zjednoczonych NHL występują z częstością 7–9,1/mln dzieci/rok, a w Polsce – 11/mln dzieci/rok. W populacji między 1. a 15. rokiem życia NHL są trzecią grupą nowotworów pod względem częstości występowania po białaczkach i guzach ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Szczyt zachorowań przypada na okres między 7. a 10. rokiem życia. Występowanie NHL przed 2. rokiem życia jest zjawiskiem rzadkim. Podobnie jak w przypadku dorosłych, częściej chorują chłopcy; stosunek płci męskiej do żeńskiej wynosi 1,3:1. Specyficzną populację o wysokim ryzyku zachorowania na NHL stanowią chorzy z pierwotnymi oraz wtórnymi zespołami niedoborów odporności oraz z zakażeniami wirusem HIV i EBV.

Etiologia i patogenez

Etiologia NHL nie jest poznana, wśród domniemyanych czynników sprzyjających powstawaniu nowotworów układu chłonnego wymienia się: wiek (częściej chorują dzieci niż dorośli); płeć (częściej chorują chłopcy niż dziewczynki); występowanie pierwotnych lub wtórnych niedoborów odporności; zakażenie wirusem HIV, EBV, HCV, HTLV1 lub HHV8; leki cytostatyczne i immunologiczne, związki chemiczne i czynniki fizyczne - częściej chorują osoby związane m.in. z przemysłem chemicznym, rolniczym, osoby mające kontakt z azbestem, benzenem, promieniowaniem jonizującym.

Obraz kliniczny

NHL mogą mieć przebieg łagodny lub agresywny:

Postać indolentna występuje głównie u osób w starszym wieku, zwykle od początku przebiega z uogólnioną limfadenopatią, nacieczeniem szpiku kostnego i obecnością komórek chłoniakowych we krwi obwodowej oraz nierzadko z zajęciem wątroby i śledziony. Rzadziej występują objawy ogólne choroby. Do

grupy tej zaliczamy większość chłoniaków B-komórkowych, w tym chłoniak nieziarniczny guzkowy (FL), przewlekłą białaczkę limfocytową/**chłoniak z małych limfocytów** (CLL/SLL), białaczkę prolimfocytową (PLL), **chłoniak limfoplazmocytowy**/chorobę Waldenstroma (LPL/MW), **chłoniak z komórek strefy brzeżnej** (SMZL), w tym systemu MALT oraz niektóre chłoniaki linii T: ziarniak grzybiasty, zespół Sézary'ego, białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T, białaczka prolimfocytowa T-komórkowa (T-PLL) oraz przewlekłe choroby limfoproliferacyjne z komórek NK (CLPD-NK). Wspólną cechą większości chłoniaków powolnych jest możliwość ich histopatologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, które wymagają leczenia jak postacie agresywne.

Do NHL agresywnych zalicza się chłoniaki B-komórkowe, w tym chłoniaka rozlanego z dużych komórek (DLCL) i jego warianty histopatologiczne oraz chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) oraz większość obwodowych chłoniaków T-komórkowych. Większość z nich występuje z podobną częstością u osób młodych, w średnim i starszym wieku. Chłoniakom agresywnym często towarzyszą objawy ogólne choroby. Rzadziej natomiast, z wyjątkiem MCL i chłoniaków T-komórkowych, dochodzi do naciekania szpiku kostnego i krwi obwodowej.

Do bardzo agresywnych NHL zalicza się **B- i T-komórkowe ostre białaczki limfoblastyczne/chłoniaki limfoblastyczne (ALL/LBL)** oraz chłoniaka Burkitt'a (BL).

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania NHL jest badanie histopatologiczne fragmentu tkanki nowotworowej pobranej drogą biopsji operacyjnej z guza węzłowego lub pozawęzłowego lub ocena szpiku kostnego/płynu wysiękowego. W celu zdefiniowania podtypu NHL wykonuje się badania immunocytochemiczne lub immunofenotypowe komórek NHL metodą cytometrii przepływowej. W niektórych typach chłoniaków w celu doprecyzowania diagnozy lub monitorowania choroby resztkowej przydatne jest zastosowanie badań molekularnych i cytogenetycznych.

Leczenie i cele leczenia

Postępowanie terapeutyczne opiera się głównie na wielolekowej chemioterapii dostosowanej do postaci histopatologicznej, immunofenotypu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz grupy ryzyka.

Powolne NHL: W 85% przypadków chłoniaków powolnych choroba jest od początku zaawansowana (III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor AW-3). Nie wszystkie przypadki wymagają natychmiastowego leczenia – z rozpoczęciem leczenia w takich przypadkach należy się wstrzymać do czasu progresji choroby. Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące lub analogi puryn stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Zastosowanie znajduje także autologiczny lub allogeniczny SCT. Remisje NHL są częste (>50%) jednak zwykle trwają krótko (od kilku do kilkunastu miesięcy). W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji procesu chorobowego stosuje się różne formy immunoterapii.

Agresywne NHL: Leczenie chłoniaków agresywnych, w przeciwieństwie do chłoniaków powolnych, powinno być wdrożone jak najwcześniej z intencją uzyskania CR i wyleczenia. Standardowa chemioimmunoterapia w oparciu o schemat CHOP lub cykle pochodne w połączeniu z rytuksymabem jest wystarczającym postępowaniem leczniczym u chorych bez względu na wiek i z niskim ryzykiem wg IPI. W grupie chorych wysokiego ryzyka możliwa jest intensyfikacja leczenia I linii wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą auto-HSCT. W chłoniakach T-komórkowych zaleca się podobny schemat postępowania, ale bez immunoterapii.

Bardzo agresywne NHL: leczenie w oparciu o chemioterapię wielolekową i profilaktykę zmian w OUN należy rozpocząć jak najszybciej. We wszystkich podtypach ALL/LBL stosuje się podobną chemioterapię indukującą i konsolidującą. Dalsza intensyfikacja leczenia wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą HSCT wskazana jest u chorych z niepełną odpowiedzią na leczenie I linii. Jest to również postępowanie z wyboru w przypadkach nawrotu choroby.

Źródło: Warzocha 2011, Wróbel 2011, Szczeklik 2013, Walewski 2011

ICD-10: C82.9 Chłoniak nieziarniczny guzkowy, nieokreślony

Chłoniak grudkowy jest chorobą nowotworową wywodzącą się z limfocytów B grudek chłonnych. Jest najbardziej typowym przykładem chłoniaków o przebiegu przewlekłym. Jest to nowotwór limfocytów B wywodzących się z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych węzła chłonnego o charakterystycznej budowie guzkowej w obrazie mikroskopowym.

Odrębną jednostką chorobową jest chłoniak z ośrodków rozmnażania pierwotny skórny – najczęstsza (60%) postać skórnej chłoniaka z komórek B. Wiąże się z bardzo dobrym rokowaniem i rzadko wymaga leczenia chemioterapią.

Charakterystyczną cechą komórek tego chłoniaka jest przemieszczenie genów i nadmierna aktywność genu BCL-2, który blokuje mechanizmy programowanej śmierci komórki (apoptoza – biologiczny mechanizm eliminujący komórki niebezpiecznie uszkodzone) i powoduje nadmierne wydłużenie życia zmienionych nowotworowo komórek. Istotnym czynnikiem wpływającym na przebieg choroby jest wzajemne oddziaływanie między komórkami chłoniaka a komórkami układu odpornościowego w mikrośrodkowisku węzła chłonnego. Przewaga komórek T, w tym komórek o funkcji regulatorowej, wiąże się z przebiegiem łagodnym, natomiast przewaga komórek o funkcjach zapalnych (monocyty, komórki wspomagające, np. dendrytyczne) wiąże się z przebiegiem bardziej agresywnym.

Aktualna klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia na podstawie obrazu morfologicznego stopniowanie od stopnia I do IIIB na podstawie liczby komórek pobudzonych (centroblastów) w polu widzenia mikroskopu oraz ich układu tkankowego (komórki w rozproszeniu lub tworzące lite pola komórek). Chłoniak grudkowy w stopniu IIIB wykazuje cechy podobne do chłoniaków agresywnych i powinien być traktowany tak jak chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Pozostałe stopnie morfologiczne chłoniaka grudkowego nie mają znaczenia praktycznego.

Epidemiologia

Stanowi on 20-30% wszystkich chłoniaków w krajach zachodnich, w Polsce – do ok. 10% (przyczyna tej różnicy występowania nie jest wyjaśniona). Średnia wieku w czasie zachorowania przekracza 60 lat.

Diagnostyka

Rozpoznanie ustala się na podstawie badania mikroskopowego i immunohistochemicznego (barwienie specyficznych znaczników komórek) węzła chłonnego. Węzeł chłonny powinien być pobrany w całości wraz z torebką. Jeżeli jest możliwość wyboru, należy pobrać węzeł szyjny lub nadobojczykowy. Punkcja aspiracyjna cienkoigłowa (pobranie cienką igłą komórek nowotworu) i badanie cytologiczne (komórkowe) uzyskanego materiału nie powinny być podstawą rozpoznania chłoniaka, bowiem badanie to nie pozwala na ocenę struktury tkankowej nowotworu, co jest najczęściej niezbędne do sprecyzowania typu chłoniaka. Jednak punkcja cienkoigłowa jest bardzo przydatna w odróżnianiu zmian przetrwałych po leczeniu i nawrotu choroby, a także może być podstawą ustalenia rozpoznania w połączeniu z wykonaniem cytometrii przepływowej i ustalenia immunofenotypu komórek nowotworowych (oznaczanie specyficznych znaczników na powierzchni pojedynczych komórek przepływających przed cienką wiązką laserową za pomocą specjalistycznego badania). Ta metoda jest wysoce precyzyjna, czuła i wiarygodna, a ponadto może być wykonana w krótkim czasie (kilka godzin) w przeciwieństwie do rutynowego badania mikroskopowego. Rozpoznanie mikroskopowe nie powinno sprawiać trudności i opiera się na stwierdzeniu nowotworowych komórek B z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych i budowy guzkowej nacieku nowotworowego w węzle chłonnym.

Po ustaleniu rozpoznania chłoniaka grudkowego zgodnie z wymogami aktualnej klasyfikacji należy ocenić stan zaawansowania choroby.

Badania diagnostyczne niezbędne do ustalenia stopnia zaawansowania chłoniaka obejmują: wywiad lekarski, ocenę stanu sprawności, badanie lekarskie, badania krwi: morfologia krwi z rozmazem, badania biochemiczne (dehydrogenaza mleczanowa, beta-2-mikroglobulina, enzymy wątrobowe, wskaźniki nerkowe, glukoza, kwas moczowy, proteinogram – szczegółowe badanie białek krwi), badania obrazowe, biopsję (pobranie) szpiku.

W celu wykrycia wszystkich zmian węzłowych i ewentualnych narządowych wykonuje się badania obrazowe – optymalnie tomografię komputerową szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Badanie tomograficzne PET nie jest zalecane w przypadku chłoniaka grudkowego.

Ponadto przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania wirusologiczne krwi w kierunku wirusów wątrobowych (zapalenia wątroby typu B i C) oraz wirusa HIV.

Objawy kliniczne

Charakterystyczną cechą tych chłoniaków jest długotrwały, często bezobjawowy przebieg naturalny choroby. Około połowa chorych w chwili rozpoznania nie wykazuje objawów lub oznak aktywności choroby, które nakazywałyby podjęcie leczenia, a rozpoznanie jest ustalane w wyniku przypadkowego zwrócenia uwagi na powiększone węzły chłonne. U ponad połowy chorych objawy lub dolegliwości spowodowane chorobą nigdy nie występują i nie wpływa ona na naturalny czas życia chorego. W przeważającej większości przypadków choroba jest uogólniona w chwili rozpoznania, zajęcie szpiku występuje u około 60% chorych. Średnia przeżyca chorych wynosi 7-10 lat, ale blisko 20% chorych przeżywa 20 lat i więcej. Jednak charakterystyczne jest występowanie nawrotów choroby ze stałą częstością w dowolnie długim czasie obserwacji. W około 20% przypadków następuje przemiana chłoniaka w postać o większej złośliwości – sytuacja ta wiąże się ze znacznym pogorszeniem rokowania.

Leczenie

Niezależnie od stadium zaawansowania i czynników rokowniczych, decyzja o podjęciu leczenia przeciwnowotworowego powinna zależeć od ewentualnego występowania objawów, dolegliwości lub powikłań choroby. Należą do nich: objawy ucisku na inne narządy ze strony masywnych zmian węzłowych, niewydolność szpiku z powodu jego zajęcia chłoniakiem, masywne zajęcie śledziony, postępujący szybko przebieg choroby, upośledzenie funkcji narządów wewnętrznych z powodu chłoniaka i rzadko występujące objawy systemowe (gorączka powyżej 38 °C, ubytek masy ciała powyżej 10%, zlewne poty nocne).

Jeżeli te objawy lub powikłania nie występują, leczenie przeciwnowotworowe nie jest wskazane, a jedynie czujna obserwacja – badania kontrolne co 3-4 miesiące.

W rzadkich przypadkach rozpoznania chłoniaka grudkowego w stadium ograniczonym (I-II) bez zmiany masywnej (wielkość powyżej 7 cm) uznanym postępowaniem standardowym jest napromienianie okolicy zajętej. W przeważającej większości przypadków napromienianie prowadzi do wieloletniego, niekiedy całkowitego i trwałego ustąpienia choroby.

W przypadkach, w których leczenie systemowe (chemioterapią) jest konieczne, optymalną metodą jest immunochemioterapia (chemioterapia stosowana łącznie z przeciwciałem o nazwie rytuksymab, wiążącym się z limfocytami B za pośrednictwem cząsteczki CD20). Najczęściej jest stosowana chemioterapia wg programu (o skrócie od pierwszych liter stosowanych leków) CVP lub CHOP (cytostatyki – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon z lub bez doksorubicyny). Leczenie to pozwala na uzyskanie całkowitego lub częściowego cofnięcia się choroby u większości chorych, które wynosi przeciętnie 3-5 lat. Najmniej dokuczliwym leczeniem jest stosowanie jednego leku doustnie – cyklofosfamidu lub chlorambucylu, które jest dobrym rozwiązaniem dla chorych w zaawansowanym wieku lub z licznymi schorzeniami towarzyszącymi. Takie leczenie można stosować łącznie z podawaniem przeciwciała anty-CD20.

W nawrocie choroby, podobnie jak w leczeniu początkowym, decyzja o wdrożeniu leczenia powinna być podjęta w razie występowania objawów lub powikłań choroby, po podsumowaniu korzyści i możliwych działań niepożądanych u poszczególnych chorych. W leczeniu pierwszego nawrotu można stosować ten sam program immunochemioterapii co w leczeniu pierwotnym, o ile czas do nawrotu był dłuższy niż 12 miesięcy. Przy oporności nowotworu na uprzednio stosowane leki istnieje szereg możliwych opcji: przeciwciało przeciwko CD20 i programy chemioterapii z zastosowaniem leków, takich jak fludarabina, kładrybina, bendamustyna lub inne programy wielolekowe.

U chorych w wieku poniżej 65 lat, u których istotną rolę w kwalifikacji do leczenia odgrywa możliwość uzyskania jak najdłuższego wycofania choroby, dobrą opcję stanowi konsolidacja (utrwalenie efektu leczniczego) z zastosowaniem chemioterapii w wysokich dawkach połączonej z przeszczepieniem własnych komórek krwiotwórczych. Wówczas w leczeniu pierwszego nawrotu wskazane jest unikanie fludarabiny i kładrybiny, które zmniejszają szansę zebrania odpowiedniej liczby komórek krwiotwórczych do przeszczepienia.

Zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych próbach leczenia, wykazano ostatnio w wyniku badań, że zastosowanie leczenia podtrzymującego przeciwciałem anty-CD20 (rytuksymab) w rytmie 1 podania co 2-3 miesiące przez 2 lata znacząco wydłuża czas wolny od nawrotu choroby. Jest to leczenie stosunkowo mało obciążające, które istotnie wpływa pozytywnie na jakość życia przez znaczące wydłużenie wycofania się chłoniaka.

W leczeniu konsolidującym wycofanie się (remisję) chłoniaka może mieć również zastosowanie przeciwciała sprzężonego z pierwiastkiem promieniotwórczym (na przykład z itrem 90 – ibritumomab tiuksetanu), które stosuje się jednorazowo po podaniu 2 dawek rytuksymabu w celu zablokowania krążących komórek z receptorem CD20. Itr 90 wytwarza promieniowanie beta o wysokiej energii, penetrujące na odległość kilku milimetrów i powodujące zniszczenie komórek, z którymi łączy się przeciwciało, a także komórek w sąsiedztwie. Jest to leczenie bardzo skuteczne, ale obciążone ryzykiem długotrwałego uszkodzenia szpiku; chorzy po licznych chemioterapiach mogą nie odnieść korzyści z tego leczenia. Przeszkodą w jego zastosowaniu jest też zajęcie szpiku przez chłoniaka w stopniu większym niż 25%.

Istotnym elementem opieki nad chorym po leczeniu jest wsparcie psychologiczne w celu ułatwienia powrotu do normalnego życia, rozwiązania przewlekłego stresu i wznowienia pełnienia ról społecznych.

Obecnie nie ma jednoznacznie określonych metod zapobiegania powstawaniu tego nowotworu.

2.1.1. Opis świadczeń alternatywnych

Podsumowując zawartość Załącznika 1. do niniejszego raportu, w przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe:

Tabela 1. Leki refundowane w ramach chemioterapii.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
C82.9 chłoniak niezziarniczy, nie określony	Asparaginasum , Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Chlorambucilum, Cisplatinum, Cladribinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Fludarabini phosphas, Ifosfamidum, Interferonum alfa-2b, Melphalanum, Mercaptopurinum, Methotrexatum, Pegasparagasum , Thiotepa, Tioguaninum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas
C83.5 chłoniaki niezziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlane)	Asparaginasum , Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Chlorambucilum, Cisplatinum, Cladribinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Fludarabini phosphas, Hydroxycarbamidum, Ifosfamidum, Melphalanum, Mercaptopurinum, Methotrexatum, Pegasparagasum , Thiotepa, Tioguaninum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas

L-asparaginaza rozkłada aminokwas L-asparaginy w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, co prowadzi do śmierci zmienionych nowotworowo limfoblastów. Spośród leków stosowanych w ocenianych wskazaniach lekami o podobnym mechanizmie działania co erwinia są asparaginaza i pegasparagaza.

2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Chłoniaki nie-Hodgkina (populacja szersza od wnioskowanej obejmująca obaw skazania) są ósmą przyczyną zachorowań na nowotwory na świecie u mężczyzn i jedenastą u kobiet. Szacuje się, że chłoniaki te diagnozuje się rocznie u ponad 350000 osób. Liczba zgonów wynosi około 200000. Chłoniaki nie-Hodgkina stanowią około 3% zachorowań i zgonów na choroby nowotworowe u mężczyzn i 2.5% u kobiet. Około 40% zachorowań notuje się w krajach Ameryki Północnej i Unii Europejskiej.

Najwyższe współczynniki zachorowalności notuje się w USA, Australii i Europie Zachodniej (powyżej $10/10^5$). W Europie Środkowej zachorowalność utrzymuje się na poziomie około $4/10^5$. Najniższa zachorowalność charakteryzuje środkową i południowo-wschodnią Azję ($<3/10^5$). W Europie najniższą częstość obserwuje się na Bałkanach i w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, w tym w Polsce. W 2010 roku zanotowano ponad 2 800 zachorowań na te schorzenia

Tabela 2. Zachorowalność na nowotwory układu chłonnego (C82-C85) w Polsce w latach 1980-2010

Rok	Ogółem		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	699	2,0	1,7
1985	782	2,1	1,9
1990	1142	3,0	2,5
1995	1646	4,3	3,4
2000	1871	4,8	3,6
2005	2409	6,3	4,4
2010	2819	7,3	4,7

Wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2011 zarejestrowano 310 zachorowań zgodnych ze wskazaniem opisanych kodem ICD-10: C82 oraz 1483 zachorowania zgodnych ze wskazaniem opisany kodem ICD-10: C83.

2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.2.1. Interwencje

Erwinia l-asparaginazy

Postać farmaceutyczna: 10,000 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do iniekcji

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: brak pozwolenia.

Dawkowanie: Erwinase może być podawana dożylnie, domięśniowo lub podskórnice. Zazwyczaj stosuje się w dawce $10\ 000\ \text{j.m./m}^2$.

Mechanizm działania: L-asparaginaza rozkłada aminokwas L-asparaginy w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Patologiczne limfoblasty wskazują bardzo niską aktywność syntetazy asparaginy, stąd też ich proliferacja zależy od dostępności tego aminokwasu w płynie zewnątrzkomórkowym. Eliminacja asparaginy z

otoczenia nowotworowych limfoblastów prowadzi do zahamowania w nich biosyntezy białek, następnie syntezy DNA i śmierci komórki (Zalewska-Szewczyk 2003).

Produkt leczniczy Erwinase nie jest obecnie zarejestrowany na terenie Polski. Ponadto nie jest on dopuszczony do obrotu w Europie na drodze procedury centralnej [Źródło: strony internetowe: URPL, EMA (data dostępu 17.10.2013r.)].

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji rządowych w innych państwach stwierdzono, iż oceniany lek Erwinase w dawce 10 000 IU/fiolkę jest dopuszczony do obrotu na terenie:

- Holandii (numer dopuszczenia do obrotu: RVG 16986, data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 16 września 1997 r.) [Źródło: strona internetowa MEB (data dostępu: 17.10.2013 r.)];
- Irlandii (numer dopuszczenia do obrotu: PA1020/002/001, data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 18 września 1998 r.; data przedłużenia pozwolenia: 18 września 2008 r.) [Źródło: ChPL Erwinase, strona internetowa IMB (data dostępu: 17.10.2013 r.)];
- USA (nazwa handlowa: Erwinaze; numer dopuszczenia do obrotu: (BLA) 125359; data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 18 listopada 2011 r.; rejestracja jako lek sierocy, we wskazaniu: leczenie chorych na ALL, u których rozwinęła się reakcja nadwrażliwości na *E.coli*-asparaginazę) [Źródło: strona internetowa FDA (data dostępu: 17.10.2013 r.)].

Producent:

EUSA Pharma SAS
Les Jardins d'Eole
3 Allée des Séquoias
69760 Limonest, Francja

Wskazania zarejestrowane

Erwinase jest stosowany w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej.

Pacjenci otrzymujący L-asparaginazę z *Escherichia coli* u których rozwija się nadwrażliwość na ten enzymu mogą kontynuować leczenie z zastosowaniem Erwinase jako enzymem immunologicznie odrębnym.

Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Nie odnaleziono wcześniejszych opinii Rady Przejrzystości dotyczących przedmiotowej technologii w przedmiotowych wskazaniach. Odnaleziono stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendację Prezesa AOTM dla erwinazy l-asparaginowej we wskazaniu innym niż aktualnie oceniane.

Tabela 3. Rekomendacje Prezesa AOTM i stanowiska/opinie Rady Przejrzystości dotyczące wnioskowanej technologii medycznej

Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 219/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0”</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0”.</p> <p>Uzasadnienie: L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, zarówno w fazie indukcji jak i w dalszych fazach leczenia. Najczęściej stosowaną postacią L-asparaginazy jest asparaginaza pochodząca z bakterii <i>E. coli</i>, jednakże podczas jej stosowania dosyć często dochodzi do pojawiania się reakcji nadwrażliwości, łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym. W przypadku wystąpienia tego typu reakcji, zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, zaleca się podawanie L-asparaginazy o innym pochodzeniu biologicznym. Produkt leczniczy Erwinase jest uzyskiwany z bakterii <i>Erwinia chryzantemii</i> co pozwala na uniknięcie reakcji nadwrażliwości i kontynuowanie leczenia L-asparaginazą.</p> <p>Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że Erwinase charakteryzuje się nieco odmienną farmakokinetyką (krótszy okres półtrwania) w</p>	<p>Rekomendacja nr 144/2013 z dnia 21 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie leku Erwinase w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.91.0</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej polegającego na podaniu produktu leczniczego Erwinase (Erwinia asparaginaza) 10 000 jednostek/fiolkę, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10 C.91.0).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, zarówno w fazie indukcji jak i w dalszych fazach leczenia. Z uwagi na dużą częstotliwość występowania reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymywaną z <i>E.coli</i>., Erwinia L-asparaginaza stanowi alternatywę w terapii chorych, którzy rozwinęli reakcję immunologiczną na wcześniej stosowaną formę enzymu. Również dostępne rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie Erwinase w przypadku stwierdzenia reakcji nadwrażliwości z uwagi na jego odrębność immunologiczną. Dodatkowo produkt leczniczy ma korzystny</p>

Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa
stosunku do L-asparaginazy pochodzącej z <i>E. coli</i> , dlatego wskazana jest odpowiednia modyfikacja jej dawkowania.	profil bezpieczeństwa w porównaniu z asparaginazą pochodzącą z <i>E.coli</i> .

2.2.2. Komparatory

Aktualnie dostępne są trzy preparaty asparaginazy:

- Asparaginase (L-asparaginase izolowana z *E.coli*)
- Erwinia asparaginase (L-asparaginase izolowana z *Erwinia chrysanthemi*, zwanej wcześniej *Erwinia carotova*)
- Pegaspargase (L-asparaginase izolowana z *E.coli* i pegylowana).

Mimo iż mechanizm działania wszystkich preparatów jest identyczny, różnią się one spektrum działań niepożądanych oraz skutecznością. Zgodnie z wytycznymi leczenia preparaty te stanowią dla siebie interwencje alternatywne, w związku z tym mogą stanowić dla siebie komparatory.

3. Opinie ekspertów

Żaden z ekspertów, do których wysłano prośbę o opinię, nie odpowiedział na prośbę o opinię ekspercką.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono łącznie 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chłoniaka limfoblastycznego lub grudkowego, w tym dwie rekomendacje polskie z 2013 roku. Żadna z rekomendacji dotyczących terapii chłoniaka grudkowego nie odnosiła się do stosowania L-asparaginazy jakiegokolwiek pochodzenia.

Dwie rekomendacje dotyczące terapii chłoniaka limfoblastycznego odnosiły się do stosowania L-asparaginazy. NCCN 2011 zaleca stosowanie schematu leczenia BFM (Berlin-Frankfurt-Munster), w którym asparaginaza stosowana jest w fazie indukcji oraz w fazie opóźnionego wzmocnienia leczenia oraz stosowanie schematu CALGB, w którym asparaginaza stosowana jest w fazie indukcji oraz w fazie wczesnej intensyfikacji leczenia. Rekomendacja nie wskazuje pochodzenia L-asparaginazy (*Erwinia* lub *E. coli* asparaginaza). Polskie wytyczne rekomendują stosowanie asparaginazy w schemacie leczenia PALGALL6 w fazie indukcji +/- fazie konsolidacji.

4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 4. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w nowotworach złośliwych mózgu.

Autorzy, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok – Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne (PUO 2013)	<p>Ze względu na stosunkowo małą liczbę chorych i brak stosownych badań randomizowanych nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia ALL/LBL. Poszczególne narodowe grupy badawcze wypracowały oryginalne protokoły dostosowane do własnych doświadczeń i specyficznych dla kraju uwarunkowań. W Polsce protokoły leczenia ALL/LBL u dorosłych są opracowywane, a ich realizację koordynuje Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, Polish Adult Leukemia Group). Aktualny program jest oznaczony akronimem PALG ALL6.</p> <p>Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy.</p> <p>Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10⁻³. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej 10⁻³ w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej 10⁻⁴ w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, total body irradiation) w skojarzeniu z chemioterapią. U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza, a w przypadku wskazań do allo-HSCT przygotowanie powinno mieć charakter niemieloablacyjny.</p> <p>U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, tyrosine kinase inhibitors), w pierwszej kolejności imatinib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatinibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.</p>

Autorzy, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
	<p>Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(-) poniżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6</p> <p>Przedleczenie: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥ 40. rż. 40 mg/m²) w dniach -7. do -1. (przy braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach – przerwać; przy spadku WBC < 1,0 g/l – przerwać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach)</p> <p>Indukcja I: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥ 40. rż. 40 mg/m²) w dniach 1.-28.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna i.v. 50 mg/m² (≥ 40. rż. 40 mg/m²) w dniach 1., 8., 15., 22.; PEG-Asparaginaza i.v. 1000 j.m./m² w dniu 13.</p> <p>Indukcja II (FLAM): fludarabina 2 × 15 mg/m² w dniach 1., 2., 8., 9.; cytarabina i.v. 8 × 100 mg/m² w dniach 1., 2., 8., 9.; mitoksantron i.v. 10 mg/m² w dniach 3., 10.</p> <p>Indukcja II (miniFLAM): f ludarabina 2 × 15 mg/m² w dniach 1., 2.; cytarabina i.v. 8 × 100 mg/m² w dniach 1., 2.; mitoksantron i.v. 10 mg/m² w dniu 3.</p> <p>Indukcja II (FLAM-CAMP): fludarabina 2 × 15 mg/m² w dniach 1., 2.; cytarabina i.v. 8 × 100 mg/m² w dniach 1., 2.; mitoksantron i.v. 10 mg/m² w dniu 3.; alemtuzumab i.v. 15 mg w dniu 10., 11.</p> <p>Konsolidacja I: metotreksat i.v. 1500 mg/m² (wariant HD-Mtx) lub 500 mg/m² (wariant ID-Mtx) w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m² w dniach 1.-5., 8.-12.; etopozyd i.v. 100 mg/m² w dniach 1., 8.</p> <p>Konsolidacja II: cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m² w dniach 1., 18.; cytarabina i.v. 2 × 2 g/m² w dniach 2., 3., 19., 20.; PEG-Asparaginaza i.v. 1000 j.m./m² w dniach 5., 22.</p> <p>Konsolidacja III: metotreksat i.v. 1500 mg/m² (≥ 40. rż. 500 mg/m²) w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m² w dniach 1.-5., 8.-12.; etopozyd i.v. 100 mg/m² w dniach 1., 8.</p> <p>Podtrzymywanie: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥ 40. rż. 40 mg/m²) w dniach 1.-7.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniu 1.; daunorubicyna i.v. 50 mg/m² (≥ 40. rż. 40 mg/m²) w dniu 1.; merkaptopuryna p.o. 90 mg/m² od dnia 8.; metotreksat p.o. 15 mg/m² w dniach 8., 15., 22., 29., 36.; cykle powtarzane co 6 tygodni, od 7. cyklu bez daunorubicyny</p> <p>Podtrzymywanie po auto-HSCT: merkaptopuryna p.o. 90 mg/m² codziennie + metotreksat p.o. 15 mg/m² co 7 dni</p> <p>Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. Po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz.</p> <p>Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(-) powyżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6</p>

Autorzy, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
	<p>Przedleczenie: deksametazon p.o. 10 mg/m² w dniach -5. do -1. Indukcja I: deksametazon p.o. 10 mg/m² w dniach 1.-7., 15.-21.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna i.v. 30 mg/m² w dniach 1., 8., 15., 22.; PEG-Asparaginaza i.v. 1000 j.m./m² w dniu 10. Indukcja II: cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m² w dniach 1., 21.; cytarabina i.v. 75 mg/m² w dniach 3.-6., 10.-13., 17.-20.; merkaptopuryna p.o. 30 mg/m² w dniach 8.-28. Konsolidacja I, II, III: metotreksat i.v. 1000 mg/m² w dniu 1.; cytarabina i.v. 4 g/m² w dniu 1. Podtrzymywanie: prednizon p.o. 40 mg/m² w dniach 1.-7.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniu 1.; daunorubicyna i.v. 40 mg/m² w dniu 1.; merkaptopuryna p.o. 90 mg/m² od dnia 8.; metotreksat p.o. 15 mg/m² w dniach 8., 15., 22., 29., 36.; cykle powtarzane co 6 tygodni, od 7. cyklu bez daunorubicyny Podtrzymywanie po auto-HSCT: merkaptopuryna p.o. 90 mg/m² codziennie + metotreksat p.o. 15 mg/m² co 7 dni Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) poniżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6</p> <p>Przedleczenie: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥ 40. rż. 40 mg/m²) w dniach -7. do -1. (przy braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach – przerwać; przy spadku WBC < 1,0 g/l – przerwać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach) Indukcja I: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥ 40. rż. 40 mg/m²) w dniach 1.-28.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna i.v. 40 mg/m² w dniach 1., 8., 15.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1. Konsolidacja I: metotreksat i.v. 500 mg/m² w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m² w dniach 1.-5., 8.-12.; etopozyd i.v. 100 mg/m² w dniach 1., 8.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1. Konsolidacja II: cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m² w dniach 1., 18.; cytarabina i.v. 2 × 2 g/m² w dniach 2., 3., 19., 20.; imatyn b p.o. 600 mg dziennie od dnia 1. Podtrzymywanie po auto-HSCT: imatynib p.o. 600 mg dziennie lub dazatynib p.o. 100-140 mg dziennie (leczenie</p>

Autorzy, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
	<p>do wystąpienia ewentualnego nawrotu lub nietolerancji)</p> <p>Na każdym etapie obowiązuje dokałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz.</p> <p>Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) powyżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6</p> <p>DGN: Immunofenotyp, kariotyp, BCR-ABL, zabezpieczenie materiału genetycznego</p> <p>PALG ALL6 Ph(+) > 55. rż.</p> <p>PRZEDLECZENIE: DEXA/IM</p> <p>INDUKCJA: DEXA/VCR/IM</p> <p>MRD-I → CR</p> <p>NR → Dazatynib/PDN</p> <p>KONSOLIDACJA I: ID-Mtx/Asp/IM</p> <p>MRD-II → KONSOLIDACJA II: Ara-C/IM</p> <p>KONSOLIDACJA III: ID-Mtx/Asp/IM</p> <p>MRD-III → KONSOLIDACJA IV: Ara-C/IM</p> <p>KONSOLIDACJA V: ID-Mtx/Asp/IM</p> <p>MRD-IV → KONSOLIDACJA VI: Ara-C/IM</p> <p>PODRZYMYWANIE: IM</p> <p>Rozważyć RIC-allo-HSCT Rozważyć auto-HSCT (gdy CRmoI)</p> <p>Przedleczenie: deksametazon p.o. 10 mg/m² w dniach -5. do -1. Indukcja I: deksametazon p.o. 10 mg/m² w dniach 1., 2., 8.-11., 15.-18., 22.-25.; winkrystyna i.v. 1 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1. Konsolidacja I, III, V: metotreksat i.v. 1000 mg/m² (> 70. rż. 500 mg/m²) w dniu 1.; asparaginaza i.v. 10 000 j.m./m² w dniu 2.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1. Konsolidacja II, IV, VI: cytarabina i.v. 1000 mg/m² w dniach 1., 3., 5. (> 70. rż. 500 mg/m²); imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1. Podtrzymywanie: imatyn b p.o. 600 mg dziennie</p> <p>Na każdym etapie obowiązuje dokałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz.</p> <p>Istotnym elementem terapii chorych na ALL/LBL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obejmuje ona dokałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego (metotreksat, cytarabina), a także napromienianie, wykonywane zazwyczaj w ramach przygotowania do HSCT. Przy konsekwentnym stosowaniu wymienionych form leczenia znaczenie dodatkowego ukierunkowanego napromieniania OUN jest kwestionowane.</p> <p>Pierwotna oporność lub nawrót ALL/LBL nakazują zastosowanie leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują: czas trwania pierwszej CR, rodzaj wcześniej stosowanego leczenia, wiek chorego i podtyp choroby.</p>
<p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok – Chłoniak grudkowy (PUO 2013)</p>	<p>Decyzję, czy u chorego na FL można zastosować powszechnie używaną w indolentnych NHL strategię uważnej obserwacji (watch and wait), czy też wymaga on włączenia leczenia, należy opierać na kryteriach opracowanych przez Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) lub British National Lymphoma (BNL). Obecność jednego z tych kryteriów stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii. U chorych bezobjawowych z małą masą guza generalnie stosuje się strategię obserwacji bez leczenia, a u 5–25% pacjentów obserwuje się nawet samoistne regresje FL.</p> <p>Wskazania do rozpoczęcia terapii u chorych na chłoniaka grudkowego według Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) i British National Lymphoma (BNL) (Hb – hemoglobina; KT – tomografia komputerowa; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; PLT – liczba płytek krwi; WBC – liczba krwinek białych)</p> <p>GELF: Masa węzłowa lub pozawęzłowa ≥ 7 cm; Zajęcie ≥ 3 miejsc węzłowych i każde ≥ 3 cm; Splenomegalia > 16 cm w badaniu KT; Naciekanie/ucisk na narządy; Wysięk opłucnowy lub do jamy otrzewnej; Objawy ogólne; Cytopenia (Hb < 10 g/dl, WBC < 1,0 g/l, PLT < 100 g/l); Obecność komórek chłoniaka we krwi > 5 g/l; Aktywność LDH > normy lub stężenie b2-mikroglobuliny ≥ 3 g/dl</p> <p>BNL: Objawy ogólne lub świąd skóry; Szybka uogólniona progresja chłoniaka; Naciek w szpiku (Hb ≤ 10 g/dl, WBC < 3 g/l, PLT < 100 g/l); Naciek narządów zagrażający życiu; Naciek nerek lub wątroby; Zmiany w kościach</p>

Autorzy, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
	<p>Leczenie indukujące remisję</p> <p>Strategia terapeutyczna u chorych na FL zależy od klasyfikacji histopatologicznej chłoniaka oraz od stopnia zaawansowania klinicznego według skali Ann Arbor. Pacjenci z FL G3 (G3A i G3B) powinni być leczeni jak chorzy na DLBCL (patrz rozdział Chłoniaki rozlane z dużych komórek B). U chorych w stadium I i II (bez buky tumor) według Ann Arbor należy podjąć próbę radykalnej terapii, mimo że nie mają oni klasycznych wskazań do rozpoczęcia leczenia. Uważa się, że w przypadku zlokalizowanego FL, w przeciwieństwie do stadiów zaawansowanych, jest szansa na całkowite wyleczenie. Postępowaniem rekomendowanym przez większość badaczy, w tym National Comprehensive Cancer Network (NCCN), jest radykalna radioterapia obszarów pierwotnie zajętych (IF-RT, involved field radiotherapy) w dawce 24-30 Gy. Należy jednak podkreślić, że aby mieć pewność, iż u chorego nie są zajęte inne obszary węzłowe lub pozawęzłowe, trzeba przeprowadzić dokładną diagnostykę, włącznie z badaniem PET w wątpliwych przypadkach. W sytuacji kiedy toksyczność radioterapii będzie przewyższała potencjalne korzyści, zaleca się jedynie obserwację.</p> <p>Alternatywną opcją wobec IF-RT jest immunochemioterapia z IF-RT lub bez. Chorzy, którzy uzyskają całkowitą remisję (CR) lub częściową (PR, partial remission), powinni być oceniani (badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne) co 3-6 miesięcy przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy są kliniczne wskazania. Badania KT powinny być wykonywane nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co rok lub kiedy są wskazania kliniczne. Pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie, powinni być poddani takiej terapii jak chorzy z zaawansowanym FL.</p> <p>Chorzy z zaawansowanym FL (stadium II bulky oraz III-IV wg Ann Arbor) powinni być leczeni wówczas, gdy spełnione są kryteria GELF lub BNL. W decyzji o leczeniu należy brać pod uwagę preferencje chorego, ale jeśli zdecydowanie chce on być leczony przy braku wskazań do takiego postępowania, należy raczej kierować takiego chorego do badań klinicznych przeznaczonych dla pacjentów z tej grupy. Rekomendowanym leczeniem pierwszej linii jest immunochemioterapia według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon).</p> <p>W ostatnich latach wykazano, że schemat R-B (rytuksymab, bendamustyna) jest mniej toksyczny i daje dłuższy PFS w porównaniu z R-CHOP, ale odsetki OS są porównywalne. Alternatywę stanowią schematy oparte na rytuksymabie i analogach puryn, takie jak R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron), R-F (rytuksymab, fludarabina), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) czy R-CCdA (rytuksymab, cyklofosfamid, kładrybina). Jednak z uwagi na trudności z uzyskaniem odpowiedniej liczby komórek CD34+ w trakcie mobilizacji schematy te nie powinny być stosowane u młodych chorych, którzy są potencjalnymi kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation). Leczenie analogami puryn należy zarezerwować dla tych chorych na FL, u których procedura auto-HSCT nie będzie w przyszłości brana pod uwagę. Liczba cykli powinna mieścić się w zakresie 4-8, ale wynosić nie więcej niż 2 cykle po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na leczenie. Przy przeciwwskazaniach do systemowej immunochemioterapii można zastosować paliatywnie IF-RT w dawce 4-30 Gy. U starszych chorych, z licznymi chorobami towarzyszącymi preferowanym sposobem leczenia jest monoterapia rytuksymabem. Alternatywą może być monoterapia cyklofosfamidem, leczenie skojarzone cyklofosfamidem lub leukanem z rytuksymabem lub bez.</p> <p>Schemat postępowania w pierwszej linii leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego w stadium I-II według Ann Arbor bez bulky tumor</p> <p>Schemat postępowania w pierwszej linii leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego w stadium II z bulky tumor oraz III-IV według Ann Arbor</p>

Autorzy, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
	<p>Należy pamiętać, że przed zastosowaniem immunochemioterapii trzeba ocenić u chorego status zakażenia HBV, to jest HBsAg i HbcAb. U chorych z pozytywnymi wynkami należy włączyć profilaktykę przeciwwirusową oraz rutynowo monitorować stan wirerii.</p> <p>Leczenie podtrzymujące po uzyskaniu CR lub PR</p> <p>Na podstawie wyników badania PRIMA wykazano, że zastosowanie leczenia podtrzymującego rytuksymabem w dawce 375 mg/m² we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata wpływa na wydłużenie PFS i czasu do kolejnego leczenia cytostatycznego u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po immunochemioterapii pierwszej linii, w porównaniu z chorymi obserwowanymi. Chorzy, którzy otrzymują leczenie podtrzymujące, powinni być oceniani (badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne) co 3–6 miesięcy przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy są kliniczne wskazania. Badania KT powinny być wykonywane nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co rok lub kiedy są wskazania kliniczne.</p> <p>Leczenie nawrotu lub progresji</p> <p>Wskazania do leczenia nawrotu lub progresji FL są takie same jak do leczenia pierwszej linii i opierają się na kryteriach grupy GELF lub BNL. Nawrót chłoniaka powinien być udokumentowany histologicznie, żeby wykluczyć transformację FL w agresywnego chłoniaka, szczególnie jeśli obserwuje się podwyższoną aktywność LDH, nieproporcjonalne powiększenie węzłów chłonnych w jednej lokalizacji, pojawienie się pozawęzłowych ognisk chłoniaka, objawy ogólne. Pomocne w zdiagnozowaniu transformacji jest badanie PET w połączeniu z KT (PET/KT), szczególnie gdy wartość SUV przekracza 13,1. Należy pamiętać, że badanie PET nigdy nie powinno zastępować biopsji z badaniem histopatologicznym.</p> <p>U chorych na FL w pierwszym lub kolejnym nawrocie choroby, którzy wymagają leczenia, mamy do wyboru kilka metod postępowania: immunochemioterapię, radioimmunoterapię (RIT), rytuksymab w monoterapii oraz schematy chemioterapii stosowane u chorych na DLBCL w drugiej linii leczenia (patrz rozdział Chłoniaki rozlane z dużych komórek B). Dotychczas nie wykazano przewagi którejkolwiek rodzaju terapii, chociaż niektóre schematy leczenia mają silniejsze rekomendacje</p> <p>Schematy terapii rekomendowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego: Schematy immunochemioterapii jak w pierwszej linii leczenia (R-CHOP, R-CVP, R-B); R-FCM*; RIT*; R-F; R-FC; R-FMD; Rytuksymab; Schematy jak w drugiej linii leczenia DLBCL</p> <p>*Rekomendacje kategorii 1. według National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</p> <p>R-CHOP – rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; R-CVP – rytuksymab, cyklofosfamid, fludarabina, mitoksantron; R-F – rytuksymab, fludarabina; R-FC – rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid; R-FCM – rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron; R-FMD – rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, deksametazon; RIT – radioimmunoterapia</p> <p>Na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) rekomendowanym postępowaniem u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po leczeniu drugiej linii, jest leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m² we wlewie dożylnym co 3 miesiące przez 2 lata. Wykazano, że leczenie podtrzymujące wpływa na wydłużenie OS w porównaniu z chorymi obserwowanymi. Trzeba jednak zauważyć, że chorzy, u których doszło do progresji FL w trakcie leczenia podtrzymującego rytuksymabem po leczeniu pierwszej linii lub w ciągu 6 miesięcy od jego zakończenia, nie odniosą korzyści z leczenia podtrzymującego tym lekiem zastosowanego po leczeniu drugiej linii.</p> <p>W drugiej i kolejnych remisjach FL rekomenduje się u młodszych chorych konsolidację remisji za pomocą auto-HSCT. Wykazano, że u chorych z nawrotem FL zastosowanie w drugiej linii leczenia immunochemioterapii i konsolidacji auto-HSCT wydłuża OS. Do czynników, które wpływają na wydłużenie OS chorych po auto-HSCT, należą wcześniejsza liczba linii chemioterapii poniżej 3, zachowana wrażliwość chłoniaka na chemioterapię, niskie ryzyko według FLIPI w momencie auto-HSCT. Należy pamiętać, że u pacjentów, u których w przyszłości będą mobilizowane komórki macierzyste, powinno się w pierwszej czy kolejnych liniach leczenia unikać schematów opartych na analogach zasad purynowych. Zastosowanie auto-HSCT jako konsolidacji w pierwszej remisji nie jest zalecane, gdyż w 4 randomizowanych badaniach nie wykazano wpływu tej procedury na wydłużenie OS.</p> <p>Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) jest jedyną metodą terapii dającą szansę na całkowite wyleczenie. Komórki FL są bardzo wrażliwe na reakcję przeszczep przeciwko chłoniakowi (GvL, graft versus lymphoma), która jest silniej wyrażona w chłoniakach indolentnych niż w agresywnych. W badaniach retrospektywnych i prospektywnych wykazano, że chemiowrażliwość nowotworu, a nie rodzaj kondycjonowania [mieloablacyjne vs. zredukowane (RIC, reduced-intensity conditioning)] jest najważniejszym predyktorem przeżycia po allo-HSCT, dlatego też u chorych na FL rekomenduje się RIC-allo-HSCT, a wykonywanie procedury z mieloablacyjnym kondycjonowaniem poza badaniami klinicznymi nie jest zalecane. W badaniach prospektywnych wykazano, że RIC-allo-HSCT jest skuteczne u chorych z chemiowrażliwym nawrotem po auto-HSCT, dlatego większość badaczy uważa, że powinno ono być wykonywane u chorych na FL po wcześniejszym wykorzystaniu procedury auto-HSCT.</p> <p>Chorzy, którzy otrzymują leczenie konsolidujące lub podtrzymujące w drugiej albo kolejnej remisji, powinni być oceniani (badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne) co 3–6 miesięcy przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy są kliniczne wskazania. Badania KT powinny być wykonywane nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co rok lub kiedy są wskazania kliniczne.</p>
Wytyczne praktyki klinicznej European Society for Medical Oncology – Nowo zdiagnozowany i nawrotowy chłoniak grudkowy (ESMO)	<p>Pierwsza linia leczenia</p> <p>Stadia I-II</p> <p>W grupie pacjentów ze stadiem I-II radioterapia (30-36Gy) jest preferowaną metodą leczenia [IIB]. W niektórych przypadkach stosuje się obserwację w celu ograniczania efektów niepożądanych stosowania radioterapii.</p> <p>U pacjentów z guzami o dużych rozmiarach lub z niekorzystnymi prognozami zalecane jest leczenie systemowe [IV, B].</p> <p>Stadia III–IV.</p> <p>Indukcja: W grupie pacjentów z zaawansowanym stadiem choroby nie ustalono spójnych wytycznych leczenia. W</p>

Autorzy, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
2011)	<p>związku z tym, że u części pacjentów (do ponad 25%) choroba ustępuje samoistnie zaleca się wprowadzenie leczenia wyłącznie po wystąpieniu następujących objawów: m.in. zaburzenia krwiotworzenia, progresja choroby, wodobrzusze, wysięk z opłucnej [I, A].</p> <p>W przypadku uzyskania remisji oraz długiego czasu wolnego od progresji choroby rytuksymab w połączeniu z następującymi schematami chemioterapii powinny być rozważone: CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), FC (fludrabina, cyklofosfamid), FM (fludrabina, mitoksantron) lub bendamustyna [I, B]</p> <p>W przypadku pacjentów z podejrzeniem przejścia choroby w formę agresywną zaleca się stosowanie terapii w oparciu o antracykliny.</p> <p>Monoterapia rytuksymabem, radioimmunoterapia lub terapia złożona schematem chlorambucil +rytuksymab pozostaje terapią alternatywną u pacjentów z grupy niskiego ryzyka lub z grupy pacjentów z przeciwwskazaniami do intensywnej chemoimmunoterapii [III, B].</p> <p>Terapia rytuksymabem przez dwa lata skutkuje istotnie statystycznie wyższym współczynnikiem przeżycia wolnego od progresji choroby po 3 latach od rozpoczęcia terapii PFS (75% vs 58%, P<0,0001) [I, B].</p> <p>Stosowanie radioimmunoterapii po chemioterapii wydłuża czas wolny od progresji choroby. Nie ustalono przewagi skuteczności tej metody nad terapią rytuksymabem [I, B].</p> <p>Radioterapia mieloablacyjna a następnie autonomiczny przeszczep komórek krwiotwórczych wydłuża PFS, lecz nie wpływa na OS (na podstawie 4 badań randomizacyjnych) w związku z czym taka terapia nie może stanowić alternatywy leczenia [I, A].</p> <p>Nawroty choroby</p> <p>Zaleca się cykliczne biopsje guza w celu wykluczenia transformacji choroby to formy agresywnej.</p> <p>Wybór leczenia zależy od wcześniej stosowanych terapii. W przypadku pacjentów z wczesnymi nawrotami <12 miesięcy zaleca się schematy oparte o bendamustynę i CHOP. Rytuksymab powinien być włączany w sytuacji gdy okres remisji osiągnięty w poprzedniej linii leczenia nie przekraczał 6-12 miesięcy [IV, C].</p> <p>Radioimmunoterapia stanowi efektywną formę leczenia szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku z przeciwwskazaniami do stosowania chemioterapii.</p> <p>Terapia rytuksymabem przez dwa lata w oparciu o wyniki metaanalizy przeglądu systematycznego wykazała przewagę w profilu występowania działań niepożądanych a także wydłużała PFS i OS u pacjentów, u których nie był on stosowany w pierwszej linii leczenia [I, A].</p> <p>Chemioterapia w wysokich dawkach w połączeniu z autologicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych wydłużała PFS i OS i powinna być rozważana szczególnie u pacjentów z krótkimi okresami remisji osiągniętymi w pierwszej linii leczenia [I, B].</p>
British Committee for Standards in Haematology, Wytyczne leczenia chłoniaka grudkowego, przegląd systematyczny literatury (McNamara 2011) Siła rekomendacji zgodnie ze skalą GRADE	<p>Nowozdiagnozowany chłoniak grudkowy</p> <p>Radioterapia o mocy 24Gy w 12 dziennych dawkach stanowi standard leczenia pacjentów [1A].</p> <p>Obserwacja pacjenta może być rozważona w przypadku pacjentów, u których niemożliwe jest prowadzenie radioterapii ze względów medycznych lub z woli pacjenta. Pacjenci Ci powinni uzyskać konsultację onkologa radiologa [2C].</p> <p>Immunoterapia oraz łączone metody leczenia należą do metod eksperymentalnych i powinny być rozważane wyłącznie jak opcja leczenia w badaniach klinicznych [2C].</p> <p>Zaawansowana choroba</p> <p>Obserwacja jest rekomendowana u pacjentów z bezobjawową zaawansowaną chorobą w celu opóźnienia stosowania chemioterapii [1B].</p> <p>Rytuksymab w kombinacji z chemioterapią powinien być rozważony u pacjentów z nowozdiagnozowanym zaawansowanym chłoniakiem grudkowym, którzy wymagają leczenia [1A]. Nie udowodniono przewagi jakiegokolwiek schematu chemioterapii nad innymi [1A].</p> <p>Kontynuacja terapii rytuksymabem jest zalecana u pacjentów u których wystąpiła odpowiedź na leczenie chemioterapią w oparciu o rytuksymab. Terapia taka wydłuża PFS[1B]</p> <p>Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych nie wykazuje skuteczności w terapii chłoniaka grudkowego[1B].</p> <p>Nie dowiedziono aby radio-immunoterapia wydłużała OS, w związku z tym nie powinna być rutynowo stosowana po terapii chemioterapią w oparciu o rytuksymab [2C].</p> <p>Pacjenci z brakiem odpowiedzi na poprzednie leczenie lub nawrotem choroby</p> <p>Chemioterapia w oparciu o rytuksymab powinna być standardem terapii w przypadku pacjentów, u których rytuksymab nie był do tej pory stosowany [1A]</p> <p>Chemioterapia oraz rytuksymab powinny stanowić podstawę terapii również u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali rytuksymab i uzyskali odpowiedź na leczenie [1C].</p> <p>Chemioterapia powinna być dobierana zależnie od charakterystyki choroby pacjenta. Chemioterapia oparta o antracykliny oraz analogi nukleozydów powinna być rozważona u pacjentów z nawrotem choroby oraz u pacjentów z brakiem odpowiedzi na poprzednie leczenie [1A].</p> <p>Rytuksymab wydłuża PFS u pacjentów z nawrotem/brakiem odpowiedzi na leczenie, u których nie był on wcześniej stosowany, a którzy odpowiedzieli na monoterapię rytuksymabem lub terapię złożoną (całkowita lub częściowa odpowiedź) [1A]</p> <p>⁹⁰Y- britumomab tiuksetanu stanowi opcję leczenia u pacjentów z nawrotowym chłoniakiem grudkowym i powinien zostać rozważony u starszych pacjentów opornych lub nietolerujących chemioterapii w oparciu o rytuksymab [2B]</p> <p>Korzyści wynikające z zastosowania chemioterapii w wysokich dawkach oraz autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych powinny być rozważone przy uwzględnieniu długoterminowego ryzyka wynikającego z zastosowania takiej procedury [1B].</p> <p>Pacjenci ze zlokalizowaną chorobą, dającą objawy powinni zostać poddani radioterapii paliatywnej w dawce 4-</p>

Autorzy, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
	<p>24Gy [1B]. Pacjenci z histologiczną transformacją chłoniaka grudkowego w postać agresywną Pacjenci, u których nie stosowano wcześniej rytuksymabu powinni być leczeni chemioterapią opartą o rytuksymab [1B]. Również pacjenci, u których stosowano wcześniej rytuksymab powinni być leczeni chemioterapią w oparciu o rytuksymab [1C] Pacjenci, u których nie stosowano wcześniej leczenia opartego o pochodne antracykliny powinni otrzymywać chemioterapię w oparciu o doksorubicynę [1B]. Leczenie wysokimi dawkami oraz autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych powinny być rozważane wyłącznie u młodych pacjentów w dobrej kondycji [2B]</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network Uwzględniono jedynie rekomendacje dotyczące leczenia farmakologicznego o chłoniaków (NCCN 2011)</p>	<p>Chłoniak grudkowy <u>Pierwsza linia leczenia:</u> Bendamustyna + rytuksymab (kat. 1); RCHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) (kat. 1); RCVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) (kat. 1); Fludarabina + rytuksymab; RFND (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, deksametazon); Radioimmunoterapia (2B); Rytuksymab Pierwsza linia leczenia pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych (jeśli żadna z zaproponowanych wyżej terapii nie jest możliwa): Radioimmunoterapia; Rytuksymab; Chlorambucil lub cyklofosfamid + rytuksymab <u>Faza konsolidacji i wydłużonej terapii</u> Chemioterapia a następnie radioimmunoterapia (kat1); Rytuksymab aż do 2 lat stosowania (kat. 1) <u>Druga linia leczenia:</u> Chemoimmunoterapii; FCMR (fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron, rytuksymab) (kat. 1); Radioimmunoterapia <u>Druga linia fazy konsolidacji i wydłużonej terapii</u> Chemioterapia wysokimi dawkami + autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych; Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych u niektórych pacjentów; Rytuksymab (kat. 1) Chłoniak limfoblastyczny <u>Standardowy schemat leczenia BFM (Berlin-Frankfurt-Munster)</u> Faza indukcji: winkrystyna, daunomycyna, prednizon, L-asparaginaza, cytarabina, metotreksat Faza konsolidacji (5 tygodni): prednizon, cyklofosfamid, merkaptopuryna, winkrystyna, cytarabina, metotreksat, radioterapia Faza podtrzymująca (8 tygodni): merkaptopuryna, metotreksat Faza opóźnionego wzmocnienia (7 tygodni): faza reindukcji (4 tygodnie): deksametazon, winkrystyna, doksorubicyna; faza rekonsolidacji (3 tygodnie): L-asparaginaza, winkrystyna, cyklofosfamid, tioguanina, cytarabina, metotreksat dokanałowo Leczenie długoterminowe podtrzymujące (12 tygodni): winkrystyna, prednizon, merkaptopuryna, metotreksat <u>Rozszerzony schemat leczenia BFM (Berlin-Frankfurt-Munster)</u> Faza indukcji I: prednizon winkrystyna, daunorubicyna, L-asparaginaza, metotreksat Faza indukcji II: cyklofosfamid, cytarabina, 6-merkaptopuryna, metotreksat Faza konsolidacji I: cytarabina, mitoksantron, asparaginaza, 6-merkaptopuryna Faza reindukcji I: prednizon, winkrystyna, doksorubicyna lub metotreksat, cytarabina, deksametazon Faza reindukcji II: cyklofosfamid, cytarabina, 6-tioguanina lub metotreksat, cytarabina, deksametazon Faza konsolidacji II: etopozyd, cytarabina lub cyklofosfamid, cytarabina <u>Schemat CALGB:</u> Faza indukcji (4 tygodnie): cyklofosfamid, daunorubicyna, winkrystyna, prednizon L-asparaginaza. U pacjentów powyżej 60 roku życia: modyfikacja dawek w/w leków Faza wczesnej intensyfikacji (4 tygodnie): metotreksat, cyklofosfamid, 6 merkaptopuryna, cytarabina, winkrystyna, L-asparaginaza Faza podtrzymująca: radioterapia, metotreksat, 6-merkaptopuryna, metotreksat Faza późnej intensyfikacji (8 tygodni): doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon, cyklofosfamid, 6-tioguanina, cytarabina Faza podtrzymująca przedłużona (do 24 miesięcy od diagnozy): winkrystyna, prednizon, metotreksat, 6-merkaptopuryna <u>Schemat HyperCVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) lub metotreksat, cytarabina</u> Faza podtrzymująca: 6-merkaptopuryna, metotreksat, winkrystyna, prednizon W przypadku pacjentów CD20 pozytywnych (>20%) z ostrym chłoniakiem limfoblastycznym można rozważyć włączenie rytuksymabu W przypadku pacjentów z mutacją chromosomu Philadelphia należy rozważyć włączenie imatynibu. Schemat LMB-86 Faza cytoredukcyjne: COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) Faza indukcji: COPADM (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, doksorubicyna, metotreksat w wysokich dawkach) Faza konsolidacji: CYVE (cytarabina, etopozyd) Faza podtrzymująca: do 2 lat</p>

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia w zakresie informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych erwinia l-asparaginazy w przedmiotowych wskazaniach.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- 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.

Data ostatniego wyszukiwania: 08.04.2014.

Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji dotyczących finansowania Erwinia L-asparaginazy.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library 28 marca 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne stanowiły podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostały do analizy badania obserwacyjne, badania typu case series (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję.

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym, rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategia wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

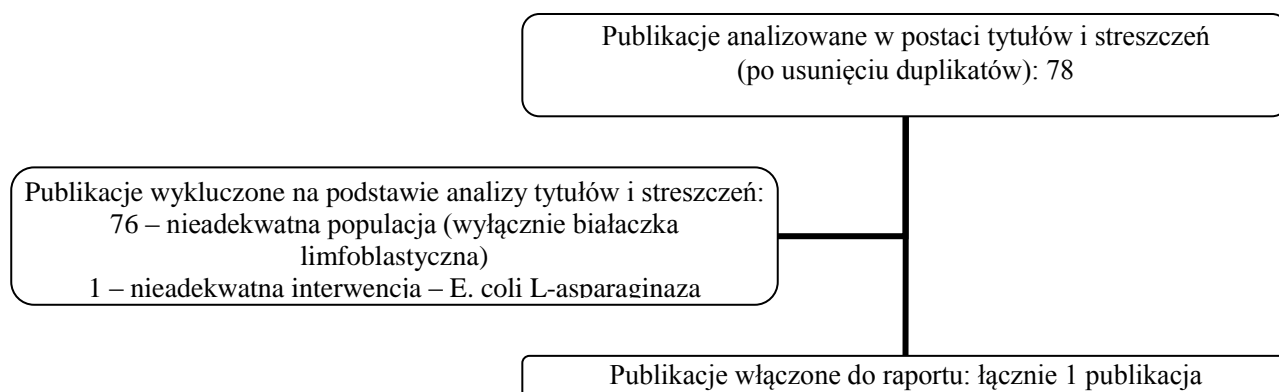
Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

Tabela 5 Kryteria włączenia oraz wykluczenia

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> chłoniak nieziarniczy, nie określony C82.9 i chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany) C83.5	-
<u>Interwencja:</u> erwinia l-asparaginazy	-
<u>Komparator:</u> Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyn ku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące wnioskowaną interwencję z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, do analizy zostaną włączone badania bez grupy kontrolnej .
<u>Rodzaj badania:</u> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), - rekomendacje finansowe, - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli	Do przeglądu włączone zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z <i>follow up</i> umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, do analizy zostaną włączone badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, do analizy

Opis	Komentarz
wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	zostaną włączone opisy serii przypadków.
Filtry: język angielski oraz polski	-
Punkty końcowe: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: – śmiertelność – odpowiedź na leczenie, – jakość życia, – inne – działania niepożądane.	-

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 78 publikacji. Ostatecznie do raportu włączono 1 publikację.



Rysunek 1. Schemat przeglądu literatury

5.2. Wyniki analizy klinicznej

5.2.1. Chłoniak nieziarniczny, nie określony C82.9

Nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność erwinia L-asparaginazy w chłoniakach nieziarnicznych (ang. follicular lymphoblastoma).

5.2.2. Chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany) C83.5

Odnaleziono jedną publikację stanowiącą wyniki randomizowanego badania III fazy EORTC-CLG nr 58881, w którym porównano zastosowanie L-asparaginazy pochodzącej ze szczepów Escherichia coli z L-asparaginazą pochodzącą ze szczepów Erwinia chrysanthemi.

Do badania włączano pacjentów z diagnozą białaczki limfoblastycznej (n=653) lub chłoniaka limfoblastycznego (n=47). Pacjenci z białaczką limfoblastyczną stanowili większość pacjentów (93%). W związku z tym, że większość rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chłoniaka limfoblastycznego jest tożsamy z rekomendacjami leczenia białaczki limfoblastycznej i opiera się na tych samych dowodach klinicznych, zdecydowano się włączyć niniejszą publikację do raportu. Dodatkowo autorzy publikacji wskazali, iż wyniki w subpopulacji pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym nie różniły się istotnie statystycznie od wyników populacji ogólnej.

Do badania włączono pacjentów pediatrycznych (poniżej 18 roku życia). Pacjenci podlegali randomizacji do jednego z dwóch ramion badania – ramienia E. coli asparaginazy (n=354, pacjenci z chłoniakiem limfoblastycznym n=20) lub ramienia Erwinia asparaginazy (n=346, pacjenci z chłoniakiem limfoblastycznym n=27). Asparaginaza, niezależnie od pochodzenia, podawana była w tej samej dawce wynoszącej 10 000IU/m² dwa razy w tygodniu. Zaburzenia krzepnięcia krwi występowały częściej w grupie E. coli asparaginazy w porównaniu z grupą Erwinia asparaginazy (30,2% vs. 11,9%, p=0,0001). Częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach. Brak całkowitej odpowiedzi na leczenie obserwowano częściej w grupie Erwinia asparaginazy (4,9% vs. 2,0%, p=0,38), wynik ten nie był jednak istotny statystycznie. 3 (15,0%) pacjentów z grupy E. coli asparaginazy i 5 (18,5%)

pacjentów z grupy Erwinia asparaginazy z diagnozą chłoniaka limfoblastycznego nie uzyskało całkowitej odpowiedzi na leczenie. Nawrót choroby występował częściej w grupie Erwinia asparaginazy (HR=1,59, 95% CI: 1,23-2,06; P=0,0004). Odsetek zgonów w grupie pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie, był porównywalny w obu ramionach badania 11 (3,2%) vs 8 (2,4%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas wolny od zdarzenia, definiowany jako czas od odpowiedzi całkowitej na leczenie do nawrotu choroby lub śmierci pacjenta. W przypadku pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie, czas wolny od zdarzenia uznawano za równy 0. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano 6-letni czas wolny od zdarzenia, był niższy w grupie Erwinia asparaginazy (73,4% vs. 59,8%; p=0,0004). Hazard względny braku remisji choroby, nawrotu lub śmierci pacjenta wyniósł 1,59 (95%CI: 1,23-2,06).

Szacowane całkowite przeżycie 6-letnie wyniosło 83,9% w ramieniu E. coli asparaginazy i 75,1% w ramieniu Erwinia asparaginazy (p=0,002). Szacowany hazard względny śmierci wyniósł 1,66 (95%CI: 1,20-2,23) (Duval 2002).

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej jest niezgodność populacji włączonej do badania klinicznego EORTC-CLG nr 58881 z wnioskowaną. Do badania włączano pacjentów z diagnozą białaczki limfoblastycznej (n=653) lub chłoniaka limfoblastycznego (n=47). Pacjenci z białaczką limfoblastyczną stanowili większość pacjentów (93%), a wyników badania nie przedstawiono w podziale na subpopulacje.

W związku z tym, że większość rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chłoniaka limfoblastycznego jest tożsamy z rekomendacjami leczenia białaczki limfoblastycznej i opiera się na tych samych dowodach klinicznych, zdecydowano się włączyć niniejszą publikację do raportu. Dodatkowo autorzy publikacji wskazali, iż wyniki w subpopulacji pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym nie różniły się istotnie statystycznie od wyników populacji ogólnej.

5.4. Bezpieczeństwo

W przebiegu leczenia L-asparaginazą obserwuje się stosunkowo niewiele działań niepożądanych w porównaniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym są reakcje nadwrażliwości, związane z wytwarzaniem przeciwciał. Wysoka immunogenność L-asparaginazy wynika z tego, iż jest ona obcogatunkowym białkiem, izolowanym z różnych szczepów bateryjnych. Ciężkość i częstość odczynów alergicznych na L-asparaginazę może zależeć od wielu czynników, m.in. etapu leczenia, rodzaju stosowanego preparatu oraz drogi podania (Zalewska-Szewczyk 2003).

W celu odnalezienia dokumentów, dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Erwinase, przeszukano strony internetowe następujących organizacji i wydawnictw:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- *Food and Drug Administration* (FDA);
- *European Medicine Agency* (EMA);
- *La Revue Prescrire* (wersje francuskojęzyczną oraz angielskojęzyczną).

Jednakże w wyniku powyższego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych raportów, komunikatów ani artykułów odnoszących się do działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Erwinase. W związku z powyższym poniżej przedstawiono jedynie dane o bezpieczeństwie pochodzące z ChPL Erwinase.

Dane o bezpieczeństwie z ChPL Erwinase

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Erwinase zalicza się:

- nadwrażliwość, włączając pokrzywkę, obrzęk krtani, skurcz oskrzeli, niedociśnienie, a nawet szok anafilaktyczny (w przypadku ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości leczenie powinno zostać natychmiast ostatecznie przerwane);
- zaburzenia krzepnięcia krwi (np. zakrzepica), z powodu upośledzenia syntezy białek.

Raportowano zakrzepicę naczyń obwodowych, płucnych oraz w obrębie OUN, która jest potencjalnie śmiertelna, bądź może mieć opóźnione skutki w zależności od miejsca powstania. Do zaburzeń krzepnięcia

przyczynia się również sama choroba (białaczka), równoczesna terapia sterydami oraz centralne cewniki żyłne. Obserwowane działania niepożądane są zazwyczaj odwracalne.

W poniższej tabeli zabrano działania niepożądane zgłaszane spontanicznie oraz w literaturze, które wystąpiły u chorych leczonych L-asparaginazą w ramach złożonego schematu chemioterapii. Przedstawiono je w podziale zgodnym z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz z częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $\geq 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną.

Tabela 6. Działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo rzadko: zakażenia, zagrażająca życiu sepsa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często: koagulopatie (zaburzenia czynnika krzepliwości krwi, zmniejszenie stężenie antytrombiny III, białka C, białka S lub fibrynogenu we krwi ¹); Często: koagulopatie związane z krwawieniami lub powikłaniami zakrzepowymi, stan zmniejszonej krzepliwości krwi, bezobjawowe koagulopatie; Bardzo rzadko: neutropenia, gorączka neutropeniczna, trombocytopenia; Nieznana: zahamowanie czynności szpiku kostnego, anemia, leukopenia.
Zaburzenia układu immunologicznego	Często: nadwrażliwość; Niezbyt często: reakcje anafilaktyczne.
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	Często: podwyższony poziom amylazy lub lipazy; Niezbyt często: hiperlipidemia ¹ , hiperglikemia; Rzadko: cukrzycowa kwasica ketonowa; Nieznana: hiperamonemia ³ .
Zaburzenia układu nerwowego	Często: stan letargu, senność, stany splątania, zawroty głowy, neurotoksyczność, drgawki typu grand mal ² , napady częściowe ² , ból głowy; Rzadko: afazja, niedowład, encefalopatia ³ , zaburzenia świadomości, śpiączka.
Zaburzenia serca	Rzadko: zawał serca – wtórnie do innych działań niepożądanych (tj. zakrzepica, czy zapalenie trzustki)
Zaburzenia naczyniowe	Często: zatorowość, zakrzepica żylna lub naczyń mózgowych, błądność; Nieznana: krwotok, nadciśnienie, uderzenia gorąca ⁴ , niedociśnienie ⁴ .
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: bezdech ⁴ ; Niezbyt często: obrzęk krtani ⁴ , zatrzymanie oddechu, hipoksja, zapalenie błony śluzowej nosa, skurcz oskrzeli ⁴ .
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: biegunka, ostre zapalenie trzustki; Bardzo rzadko: krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki, zaburzenia połykania; Nieznana: nudności, wymioty, ból brzucha.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często: zwiększenie stężenia: bilirubiny we krwi, ALT, AST, fosfatazy alkalicznej we krwi lub poziom cholesterolu we krwi, hepatotoksyczność; Rzadko: niewydolność wątroby; Nieznana: powiększenie wątroby, żółtaczką cholestatyczną, hipoalbuminemia, stłuszczenie wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: wysypka, pokrzywka, świąd, rumień, obrzęk twarzy, obrzęk warg ⁴ .
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko: bóle mięśni, reaktywne zapalenie stawów; Nieznana: bóle kończyn.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana: niewydolność nerek.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: gorączka, dreszcze, obrzęk obwodowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień, krwiak lub obrzęk), ból.

¹ jako konsekwencja zahamowania syntezy białek;

² drgawki mogą być związane z przypadkami zakrzepicy lub encefalopatii metabolicznej;

³ w wyniku nadmiernej produkcji amoniaku wywołanej działaniem L-asparaginazy na endogennej asparaginy i glutaminy;

⁴ objawy te są powszechnie związane z reakcjami nadwrażliwości.

5.5. Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa

Odnaleziono jedną publikację stanowiącą wyniki randomizowanego badania III fazy EORTC-CLG nr 58881, w której porównano zastosowanie L-asparaginazy pochodzącej ze szczepów *Escherichia coli* z L-asparaginazą pochodzącą ze szczepów *Erwinia chrysanthemi*.

Do badania włączano pacjentów z diagnozą białaczki limfoblastycznej (n=653) lub chłoniaka limfoblastycznego (n=47). Pacjenci z białaczką limfoblastyczną stanowili większość (93%).

W związku z tym, że większość rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chłoniaka limfoblastycznego jest tożsamy z rekomendacjami leczenia białaczki limfoblastycznej i opiera się na tych samych dowodach klinicznych, zdecydowano się włączyć niniejszą publikację do raportu. Dodatkowo autorzy publikacji wskazali, iż wyniki w subpopulacji pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym nie różniły się istotnie statystycznie od wyników populacji ogólnej.

Do badania włączono pacjentów pediatrycznych (poniżej 18 roku życia). Pacjenci podlegali randomizacji do jednego z dwóch ramion badania – ramienia *E. coli* asparaginazy (n=354, pacjenci z chłoniakiem limfoblastycznym n=20) lub ramienia *Erwinia* asparaginazy (n=346, pacjenci z chłoniakiem limfoblastycznym n=27). Asparaginaza podawana była w tej samej dawce niezależnie od jej pochodzenia wynoszącej 10 000IU/m² dwa razy w tygodniu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas wolny od zdarzenia, definiowany jako czas od odpowiedzi całkowitej na leczenie do nawrotu choroby lub śmierci pacjenta. W przypadku pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie, czas wolny od zdarzenia uznawano za równy 0. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano 6-letni czas wolny od zdarzenia, był niższy w grupie *Erwinia* asparaginazy (73,4% vs. 59,8%; p=0,0004). Hazard względny braku remisji choroby, nawrotu lub śmierci pacjenta wyniósł 1,59 (95%CI: 1,23-2,06).

Szacowane całkowite przeżycie 6-letnie wyniosło 83,9% w ramieniu *E. coli* asparaginazy i 75,1% w ramieniu *Erwinia* asparaginazy (p=0,002). Szacowany hazard względny śmierci wyniósł 1,66 (95%CI: 1,20-2,23).

W przebiegu leczenia L-asparaginazą obserwuje się stosunkowo niewiele działań niepożądanych w porównaniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym są reakcje nadwrażliwości, związane z wytwarzaniem przeciwciał. Wysoka immunogenność L-asparaginazy wynika z tego, iż jest ona obcogatunkowym białkiem, izolowanym z różnych szczepów baterijnych. Ciężkość i częstość odczynów alergicznych na L-asparaginazę może zależeć od wielu czynników, m.in. etapu leczenia, rodzaju stosowanego preparatu oraz drogi podania.

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Erwinase zalicza się:

- nadwrażliwość, włączając pokrzywkę, obrzęk krtani, skurcz oskrzeli, niedociśnienie, a nawet szok anafilaktyczny (w przypadku ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości leczenie powinno zostać natychmiast ostatecznie przerwane);
- zaburzenia krzepnięcia krwi (np. zakrzepica), z powodu upośledzenia syntezy białek.

W badaniu EORTC-CLG nr 58881 zaburzenia krzepnięcia krwi występowały częściej w grupie *E. coli* asparaginazy w porównaniu z grupą *Erwinia* asparaginazy (30,2% vs. 11,9%, p=0,0001). Częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach.

Podsumowując, stosowanie *E. coli* asparaginazy wiązało się z uzyskaniem wyższej skuteczności leczenia w porównaniu ze stosowaniem *Erwinia* asparaginazy oraz istotnie statystycznie częściej występującymi zaburzeniami dotyczącymi krzepnięcia krwi.

6. Analiza ekonomiczna

6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych.

6.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej

6.2.1. Chłoniak nieziarniczy, nie określony C82.9

Nie odnaleziono dowodów skuteczności klinicznej stosowania Erwinia L-asparaginazy w tej grupie chorych, w związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu analizy kosztów-konsekwencji opartej o analizę kosztów stosowania Erwinia L-asparaginazy.

6.2.2. Chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany) C83.5

Analiza kliniczna wykazała, iż stosowanie E. coli asparaginazy wiązało się z uzyskaniem wyższej skuteczności leczenia w porównaniu ze stosowaniem Erwinia asparaginazy oraz istotnie statystycznie częściej występującymi zaburzeniami krzepnięcia krwi.

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi Erwinia L-asparaginazy zalecana jest do stosowania wyłącznie u chorych, u których niemożliwe jest stosowanie E. coli L-asparaginazy ze względu na spektrum występujących zdarzeń niepożądanych.

W związku z powyższymi rozumieć należy, iż Erwinia L-asparaginazy stosowana jest w ostatniej linii leczenia L-asparaginazą i nie jest możliwe wskazanie bezpośredniego komparatora. Zdecydowano o przedstawieniu analizy minimalizacji kosztów dla populacji pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym, której celem jest wskazanie różnicy kosztów między terapią poszczególnymi rodzajami L-asparaginazy.

Cel analizy

Celem analizy jest wskazanie różnicy kosztów terapii poszczególnymi rodzajami L-asparaginazy.

Technika analityczna

Wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Porównywane interwencje

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz wnioskowaniem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej za najbardziej odpowiedni komparator dla Erwinia L-asparaginazy uznano E. coli L-asparaginazę oraz Pegasparagaza (również pochodzenia E. coli).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona w wariacie z perspektywy płatnika publicznego, który z uwagi na formę refundacji ocenianych substancji jest tożsamy z perspektywą wspólną płatników.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy ustalono na 14 dni na podstawie dawkowania najrzadziej stosowanego leku.

Dyskontowanie

Z uwagi na to, że przyjęty horyzont czasowy jest krótszy od jednego roku, odstąpiono od dyskontowania poniesionych kosztów.

Koszty

Pacjenci z chłoniakiem limfoblastycznym otrzymują różnego rodzaju terapie złożone, których częścią składową może być L-asparaginaza. Niezależnie od rodzaju administrowanej L-asparaginazy, pozostała część terapii nie ulega modyfikacji. W związku z powyższym jako jedyny koszt różniący w niniejszym przypadku uznano koszty substancji czynnej.

Model

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu Excel. Analizę przeprowadzono dla trzech możliwych schematów terapii, które zidentyfikowano na podstawie wyników analizy klinicznej oraz rekomendacji klinicznych. Jedno z ograniczeń modelu stanowi przyjęcie średniej powierzchni ciała pacjentów na podstawie danych statystycznych dotyczących osób dorosłych. Do badania EORTC-CLG nr 58881 włączano wyłącznie pacjentów do 18 roku życia. W związku z tym iż w badaniu nie podano średniej powierzchni ciała pacjentów ani średniego wieku pacjentów, w praktyce klinicznej leczeni są zarówno pacjenci pediatryczni oraz dorośli, a także uznając, że charakter tego ograniczenia z uwagi na konstrukcję modelu ma charakter proporcjonalny, uznano powyższe ograniczenie za dopuszczalne. Tak przygotowane wyniki obliczeń pokazują zależność w kosztach poszczególnych terapii, jednakże otrzymane wartości inkrementalne należy interpretować z ostrożnością.

Tabela 7. Kluczowe parametry modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Średnia cena hurtowa Erwinia L-asparaginazy (PLN)/j.m. (zakres)	0,293 (0,24-0,36)	Dane NFZ raport nr AOTM-OT-431-28/2013
Średnia cena hurtowa E.coli L-asparaginazy (PLN)/j.m. (zakres)	0,0496 (0,0406-0,0585)	Obwieszczenie MZ
Średnia cena hurtowa pegasparagazy (PLN)/j.m	1,4666	Obwieszczenie MZ
Dawkowanie Erwinia L-asparaginazy j.m./m ²	10 000/2x w tygodniu	Duval 2002
Dawkowanie E.coli L-asparaginazy j.m./m ²	10 000/2x w tygodniu	Duval 2002
Dawkowanie pegasparagazy j.m./m ²	2 500/co 2 tygodnie	ChPL Oncaspar
Średnia powierzchnia ciała pacjenta dorosłego	1,84 m ²	Założenie na podstawie danych o średnim wzroście mężczyzn w Polsce wynoszącym w 2001 roku 1,774 m.
Horyzont	14 dni	ChPL Oncaspar

6.3. Wyniki analizy ekonomicznej

6.3.1. Analiza kosztów konsekwencji

Tabela 8. Zestawienie kosztów stosowania Erwinia L-asparaginazy i innych form L-asparaginazy w 14-dniowym horyzoncie czasowym.

L-asparaginaza	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Erwinia L-asparaginaza	21 564,80	17 664,00	26 496,00
E.coli L-asparaginaza	3 650,56	2 988,16	4 305,60
Pegasparagaza	6 746,36	6 746,36	6 746,36

6.3.2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na charakter finansowania omawianych technologii (bezpłatnie) wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatników.

Tabela 9. Szacowane koszty inkrementalne stosowania Erwinia L-asparaginazy w porównaniu z E. coli asparaginazą i pegasparagazą.

Interwencja	Koszt inkrementalny (PLN)
E.coli L-asparaginaza	17 914,24
Pegasparagaza	14 818,44

6.3.3. Wyniki analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wykonano wielokierunkową analizę wrażliwości i zbadano wpływ zmienności parametrów wejściowych modelu na wynik końcowy oszacowania.

Tabela 10. Szacowane koszty inkrementalne stosowania Erwinia L-asparaginazy w porównaniu z E. coli asparaginazą i pegasparagazą, wariant minimalny i maksymalny.

Interwencja	Koszt inkrementalny (PLN)	
	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
E.coli L-asparaginaza	14 675,84	22 190,40
Pegasparagaza	10 917,64	19 749,64

6.4. Podsumowanie analizy ekonomicznej

Chłoniak niezziarniczy, nieokreślony C82.9: Nie odnaleziono dowodów skuteczności klinicznej stosowania Erwinia L-asparaginazy w tej grupie chorych, w związku z czym zdecydowano o przedstawieniu analizy kosztów-konsekwencji opartej o analizę kosztów stosowania Erwinia L-asparaginazy.

Chłoniaki niezziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany) C83.5: Analiza kliniczna wykazała, iż stosowanie E. coli asparaginazy wiązało się z uzyskaniem wyższej skuteczności leczenia w porównaniu ze stosowaniem

Erwinia asparaginazy oraz istotnie statystycznie częściej występującymi zaburzeniami krzepnięcia krwi. Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi Erwinia L-asparaginazy zalecana jest do stosowania wyłącznie u chorych, u których niemożliwe jest stosowanie E. coli L-asparaginazy ze względu na spektrum występujących zdarzeń niepożądanych. W związku z powyższymi rozumieć należy, iż Erwinia L-asparaginazy stosowana jest w ostatniej linii leczenia L-asparaginazą i nie jest możliwe wskazanie bezpośredniego komparatora. Zdecydowano o przedstawieniu analizy minimalizacji kosztów dla populacji pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym, której celem było wskazanie różnicy kosztów między terapią poszczególnymi formami L-asparaginazy.

Koszty 14-dniowej terapii oszacowano na ok. 21,5 tys. PLN w przypadku Erwinia L-asparaginazy, ok. 3,6 tys. PLN w przypadku E. coli L-asparaginazy i ok 6,7 tys. PLN w przypadku pegasparagazy.

Wyniki analizy podstawowej analizy minimalizacji kosztów dla populacji pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na charakter finansowania omawianych technologii (bezpłatnie) wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatników.

Stosowania erwinia L-asparaginazy w 14-dniowym horyzoncie czasowym wiązało się średnio ze wzrostem kosztów rzędu 17,9 tys. PLN (14,6 – 22,2 tys. PLN) w porównaniu ze stosowaniem E. coli L-asparaginazy oraz rzędu ok. 14,8 tys. PLN (10,9 – 19,7 tys. PLN) w porównaniu ze stosowaniem pegasparagazy.

7. Analiza wpływu na budżet

Przygotowano zestawienie szacowanych rocznych kosztów refundacji. Nie otrzymano danych NFZ dotyczących aktualnego stanu finansowania Erwinia L-asparaginazy w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce.

7.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

Pomimo potencjalnie dużej liczby pacjentów z przedmiotowymi wskazaniem, Erwinia L-asparaginazy stosowana jest wyłącznie w dalszych liniach leczenia, u pacjentów, u których nie można stosować E. coli asparaginazy ani pegasparagazy.

Oszacowania dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z opublikowanymi badaniami klinicznymi, ChPL, cenami substancji na podstawie Obwieszczenia MZ, średniej długości trwania terapii w dniach oraz populacji oszacowanej na podstawie rekomendacji klinicznych.

Oszacowania wpływu na budżet dokonano w zgodzie z założeniami analizy ekonomicznej, za komparator uznano terapię E. coli asparaginazę oraz pegasparagazę.

Tabela 11. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania Erwinia L-asparaginazy u pacjentów z chłoniakami limfoblastycznym.

Wariant	Dawkowanie/j.m./m ²	Cena za j.m./PLN	Liczba dawek w roku	Populacja C82.9	Populacja C83.5
podstawowy	10 000	0,293	18	-	-
minimalny	10 000	0,24	18	-	-
maksymalny	10 000	0,36	104	310	1483

7.2. Oszacowanie wielkości kosztów na jednego pacjenta

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. W związku z brakiem wiarygodnych danych dotyczących liczebności populacji oraz potencjalnie niską liczebnością populacji docelowej zdecydowano o przedstawieniu kosztów podania leku na jednego pacjenta.

Tabela 12. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego

Wariant	Roczny koszt terapii (PLN)
podstawowy	97 041
minimalny	79 488
maksymalny	688 896

7.3. Ograniczenia i wnioski

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

W wariancie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania Erwinia L-asparaginazy w ramach chemioterapii w porównaniu z dotychczas stosowanymi schematami leczenia opartymi o E. coli L-asparaginazę lub pegasparagazę, finansowanie Erwinia L-asparaginazy ze środków publicznych u jednego pacjenta będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 97 tys. PLN (79 tys. PLN – 689 tys. PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

8. Podsumowanie

8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie erwinia l-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C82.9, C83.5 (chłoniak nieziarniczy, nieokreślony i chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany)).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Problem zdrowotny

ICD-10: C83.5 Chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności (NK). Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, NHL są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów. Większość stanowią rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%), natomiast chłoniaki wywodzące się z komórek NK stanowią 2%. U dzieci dystrybucja podtypów histopatologicznych jest inna niż u dorosłych. Występują 3 dominujące grupy NHL: chłoniaki B-komórkowe (B-NHL), w tym chłoniaki Burkitta (białaczki z dojrzałych komórek B; 30–50%); limfoblastyczne chłoniaki prekursorowe pre-T i pre-B (LBL) (20–30%) oraz anaplastyczne chłoniaki wielkokomórkowe (ALCL) (10–20%). Chłoniaki strefy brzeżnej typu MALT stanowią około 8%, węzłowe strefy brzeżnej – około 2%, śledzionowe – około 1%, limfoplazmocytowe – około 1% NHL.

ICD-10: C82.9 Chłoniak nieziarniczy guzkowy, nieokreślony

Chłoniak grudkowy jest chorobą nowotworową wywodzącą się z limfocytów B grudek chłonnych. Jest najbardziej typowym przykładem chłoniaków o przebiegu przewlekłym. Jest to nowotwór limfocytów B wywodzących się z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych węzła chłonnego o charakterystycznej budowie guzkowej w obrazie mikroskopowym.

Odrębną jednostką chorobową jest chłoniak z ośrodków rozmnażania pierwotny skórnym – najczęstsza (60%) postać skórny chłoniaka z komórek B. Wiąże się z bardzo dobrym rokowaniem i rzadko wymaga leczenia chemioterapią.

Charakterystyczną cechą komórek tego chłoniaka jest przemieszczenie genów i nadmierna aktywność genu BCL-2, który blokuje mechanizmy programowanej śmierci komórki (apoptoza – biologiczny mechanizm eliminujący komórki niebezpiecznie uszkodzone) i powoduje nadmierne wydłużenie życia zmienionych nowotworowo komórek. Istotnym czynnikiem wpływającym na przebieg choroby jest wzajemne oddziaływanie między komórkami chłoniaka a komórkami układu odpornościowego w mikrośrodkowisku węzła chłonnego. Przewaga komórek T, w tym komórek o funkcji regulatorowej, wiąże się z przebiegiem łagodnym, natomiast przewaga komórek o funkcjach zapalnych (monocyty, komórki wspomagające, np. dendrytyczne) wiąże się z przebiegiem bardziej agresywnym.

Aktualna klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia na podstawie obrazu morfologicznego stopniowanie od stopnia I do IIIB na podstawie liczby komórek pobudzonych (centroblastów) w polu widzenia mikroskopu oraz ich układu tkankowego (komórki w rozproszeniu lub tworzące lite pola komórek). Chłoniak grudkowy w stopniu IIIB wykazuje cechy podobne do chłoniaków agresywnych i powinien być

traktowany tak jak chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Pozostałe stopnie morfologiczne chłoniaka grudkowego nie mają znaczenia praktycznego.

Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe:

- C82.9 chłoniak nieziarniczy, nieokreślony: Asparaginasum, Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Chlorambucilum, Cisplatinum, Cladribinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazineum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Fludarabini phosphas, Ifosfamidum, Interferonum alfa-2b, Melphalanum, Mercaptopurinum, Methotrexatum, Pegaspargasum, Thiotepa, Tioguaninum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas
- C83.5 chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany): Asparaginasum, Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Chlorambucilum, Cisplatinum, Cladribinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazineum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Fludarabini phosphas, Hydroxycarbamidum, Ifosfamidum, Melphalanum, Mercaptopurinum, Methotrexatum, Pegaspargasum, Thiotepa, Tioguaninum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Odnaleziono jedną publikację stanowiącą wyniki randomizowanego badania III fazy EORTC-CLG nr 58881, w której porównano zastosowanie L-asparaginazy pochodzącej ze szczepów Escherichia coli z L-asparaginazą pochodzącą ze szczepów Erwinia chrysanthemi.

Do badania włączano pacjentów z diagnozą białaczki limfoblastycznej (n=653) lub chłoniaka limfoblastycznego (n=47). Pacjenci z białaczką limfoblastyczną stanowili większość (93%).

W związku z tym, że większość rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chłoniaka limfoblastycznego jest tożsamy z rekomendacjami leczenia białaczki limfoblastycznej i opiera się na tych samych dowodach klinicznych, zdecydowano się włączyć niniejszą publikację do raportu. Dodatkowo autorzy publikacji wskazali, iż wyniki w subpopulacji pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym nie różniły się istotnie statystycznie od wyników populacji ogólnej.

Do badania włączono pacjentów pediatrycznych (poniżej 18 roku życia). Pacjenci podlegali randomizacji do jednego z dwóch ramion badania – ramienia E. coli asparaginazy (n=354, pacjenci z chłoniakiem limfoblastycznym n=20) lub ramienia Erwinia asparaginazy (n=346, pacjenci z chłoniakiem limfoblastycznym n=27). Asparaginaza podawana była w tej samej dawce niezależnie od jej pochodzenia wynoszącej 10 000IU/m² dwa razy w tygodniu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas wolny od zdarzenia, definiowany jako czas od odpowiedzi całkowitej na leczenie do nawrotu choroby lub śmierci pacjenta. W przypadku pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie, czas wolny od zdarzenia uznawano za równy 0. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano 6-letni czas wolny od zdarzenia, był niższy w grupie Erwinia asparaginazy (73,4% vs. 59,8%; p=0,0004). Hazard względny braku remisji choroby, nawrotu lub śmierci pacjenta wyniósł 1,59 (95%CI: 1,23-2,06).

Szacowane całkowite przeżycie 6-letnie wyniosło 83,9% w ramieniu E. coli asparaginazy i 75,1% w ramieniu Erwinia asparaginazy (p=0,002). Szacowany hazard względny śmierci wyniósł 1,66 (95%CI: 1,20-2,23).

W przebiegu leczenia L-asparaginazą obserwuje się stosunkowo niewiele działań niepożądanych w porównaniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym są reakcje nadwrażliwości, związane z wytwarzaniem przeciwciał. Wysoka immunogenność L-asparaginazy wynika z tego, iż jest ona obcogatunkowym białkiem, izolowanym z różnych szczepów bakteriowych. Ciężkość i częstość odczynów alergicznych na L-asparaginazę może zależeć od wielu czynników, m.in. etapu leczenia, rodzaju stosowanego preparatu oraz drogi podania.

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Erwinase zalicza się:

- nadwrażliwość, włączając pokrzywkę, obrzęk krtani, skurcz oskrzeli, niedociśnienie, a nawet szok anafilaktyczny (w przypadku ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości leczenie powinno zostać natychmiast ostatecznie przerwane);
- zaburzenia krzepnięcia krwi (np. zakrzepica), z powodu upośledzenia syntezy białek.

W badaniu EORTC-CLG nr 58881 zaburzenia krzepnięcia krwi występowały częściej w grupie E. coli asparaginazy w porównaniu z grupą Erwinia asparaginazy (30,2% vs. 11,9%, p=0,0001). Częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach.

Podsumowując, stosowanie E. coli asparaginazy wiązało się z uzyskaniem wyższej skuteczności leczenia w porównaniu ze stosowaniem Erwinia asparaginazy oraz istotnie statystycznie częściej występującymi zaburzeniami dotyczącymi krzepnięcia krwi.

Analiza ekonomiczna

Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony C82.9: Nie odnaleziono dowodów skuteczności klinicznej stosowania Erwinia L-asparaginazy w tej grupie chorych, w związku z czym zdecydowano o przedstawieniu analizy kosztów-konsekwencji opartej o analizę kosztów stosowania Erwinia L-asparaginazy.

Chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany) C83.5: Analiza kliniczna wykazała, iż stosowanie E. coli asparaginazy wiązało się z uzyskaniem wyższej skuteczności leczenia w porównaniu ze stosowaniem Erwinia asparaginazy oraz istotnie statystycznie częściej występującymi zaburzeniami krzepnięcia krwi. Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi Erwinia L-asparaginazy zalecana jest do stosowania wyłącznie u chorych, u których niemożliwe jest stosowanie E. coli L-asparaginazy ze względu na spektrum występujących zdarzeń niepożądanych. W związku z powyższymi rozumieć należy, iż Erwinia L-asparaginazy stosowana jest w ostatniej linii leczenia L-asparaginazą i nie jest możliwe wskazanie bezpośredniego komparatora. Zdecydowano o przedstawieniu analizy minimalizacji kosztów dla populacji pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym, której celem było wskazanie różnicy kosztów między terapią poszczególnymi formami L-asparaginazy.

Koszty 14-dniowej terapii oszacowano na ok. 21,5 tys. PLN w przypadku Erwinia L-asparaginazy, ok. 3,6 tys. PLN w przypadku E. coli L-asparaginazy i ok 6,7 tys. PLN w przypadku pegasparagazy.

Wyniki analizy podstawowej analizy minimalizacji kosztów dla populacji pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na charakter finansowania omawianych technologii (bezpłatnie) wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatników.

Stosowania erwinia L-asparaginazy w 14-dniowym horyzoncie czasowym wiązało się średnio ze wzrostem kosztów rzędu 17,9 tys. PLN (14,6 – 22,2 tys. PLN) w porównaniu ze stosowaniem E. coli L-asparaginazy oraz rzędu ok. 14,8 tys. PLN (10,9 – 19,7 tys. PLN) w porównaniu ze stosowaniem pegasparagazy.

Analiza wpływu na budżet

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. W związku z brakiem wiarygodnych danych dotyczących liczebności populacji oraz potencjalnie niską liczebnością populacji docelowej zdecydowano o przedstawieniu kosztów podania leku na jednego pacjenta.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania Erwinia L-asparaginazy w ramach chemioterapii w porównaniu z dotychczas stosowanymi schematami leczenia opartymi o E. coli L-asparaginazę lub pegasparagazę, finansowanie Erwinia L-asparaginazy ze środków publicznych u jednego pacjenta będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 97 tys. PLN (79 tys. PLN – 689 tys. PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chłoniaka limfoblastycznego lub grudkowego, w tym dwie rekomendacje polskie z 2013 roku. Żadna z rekomendacji dotyczących terapii chłoniaka grudkowego nie odnosiła się do stosowania L-asparaginazy jakiegokolwiek pochodzenia.

Dwie rekomendacje dotyczące terapii chłoniaka limfoblastycznego odnosiły się do stosowania L-asparaginazy. NCCN 2011 zaleca stosowanie schematu leczenia BFM (Berlin-Frankfurt-Munster), w którym asparaginaza stosowana jest w fazie indukcji oraz w fazie opóźnionego wzmocnienia leczenia oraz stosowanie schematu CALGB, w którym asparaginaza stosowana jest w fazie indukcji oraz w fazie wczesnej intensyfikacji leczenia. Rekomendacja nie wskazuje pochodzenia L-asparaginazy (Erwinia lub E. coli asparaginaza). Polskie wytyczne rekomendują stosowanie asparaginazy w schemacie leczenia PALGALL6 w fazie indukcji +/- fazie konsolidacji.

Uwagi dodatkowe:

Brak uwag.

9. Piśmiennictwo

- Duval 2002** M. Duval, S. Suci, A. Ferster, X. Riolland, B. Nelken, P. Lutz, Y. Benoit, A. Robert, A.-M. Manel, E. Vilmer, J. Otten, N. I Philippe, for the European Organisation for Research and Treatment of Cancer—Children's Leukemia Group; Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer—Children's Leukemia Group phase 3 trial; *Blood*. 2002;99: 2734-2739
- ESMO 2011** M. Dreyling, M. Ghilmini, R. Marcus, G. Salles U. Vitolo On behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi59–vi63, 2011
- McNamara 2011** C. McNamara, J. Davies, M. Dyer, P. Hoskin, T. Illidge, M. Lyttelton, R. Marcus, S. Montoto, A. Ramsay, W. Lup Wong, K. Ardeshna Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma; *British Journal of Haematology*, 156, 446–467
- NCCN 2011** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's lymphomas. Version 4.2011
- Podlewski 2009** J.K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlowska. *Leki współczesnej terapii*. Wydanie XIX. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009
- PUO 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Praca zbiorowa Red: Maciej Krzakowski, Krzysztof Warzocha, Gdańsk 2013
- Szczekliak 2013** Podręcznik chorób wewnętrznych. Rok wydania: 2013 r., Wydawca: Medycyna Praktyczna
- Walewski 2011** Pozostałe chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok
- Warzocha 2011** Krzysztof Warzocha, Ewa Lech-Marańda, Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarniczych. *Postępy Nauk Medycznych* 7/2011, s. 567-576
- Wróbel 2011** Wróbel G. Nieziarnicze chłoniaki złośliwe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok
- Zalewska-Szewczyk 2003** Zalewska-Szewczyk B., Przybysz K., Błasiak N., Bodalski J., Kliniczna analiza występowania alergii na L-asparaginazę w leczeniu dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. *Acta Haematologica Polonica* 2003, 34, 4, 499-506

Załącznik 1. Tabela technologii alternatywnych

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.
Asparagi nasum	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 10000 j.m., 5 fiol.s subs., 5909990945528	1001.0, Asparagina sum	1933,2	2029,86
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 5000 j.m., 5 fiol.s.subs., 5909990945429		1393,2	1462,86
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę, 1 fiolka a 10 ml, 5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,2	102,06
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	14,46
	Carbomedac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, 5909990816163		41,9	43,37
	Carbomedac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, 5909990816170		102,06	107,16
	Carbomedac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, 5909990816187		193,32	173,47
	Carbomedac, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, 5909990816194		270	283,5
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990450015		22,68	14,46
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 15 ml, 5909990450022		46,44	43,37
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 450 mg, 1 fiol.a 45 ml, 5909990450039		140,4	130,1
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 600 mg, 1 fiol.a 60 ml, 5909990662753		187,92	173,47
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do inf., 1000 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990662760		270	283,5
	Carboplatin Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990776726		15,66	14,46
	Carboplatin Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990776733		46,99	43,37
	Carboplatin Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990776740		123,9	130,1
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990787371		149,43	130,1
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990787388		17,46	14,46
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990787395		43,2	43,37
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml, 5909990787401		199,24	173,47
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990477418		24,84	14,46
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990477425		41,91	43,37
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990477432		102,29	107,4
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powl., 2 mg, 25 tabl., 5909990345618	1099.0, Chlorambucilum	259,2	272,16
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 25 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909990180820		21,6	22,68
	Cisplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990180837		37,8	39,69
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990722600		8,64	9,07
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990722631		34,56	36,29
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990722648		67,5	70,88
	Cisplatinum Accord, konc. do sporz. r-ru do inf., 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990838745		8,64	9,07
	Cisplatinum Accord, konc. do sporz. r-ru do inf., 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990838769		34,56	36,29
	Cisplatinum Accord, konc. do sporz. r-ru do inf., 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990894772		66,96	70,31
Cladribinum	BIODRIBIN, roztwór do infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 10 ml, 5909990713417	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	1010.1 i 1010.2, Cyclophosphamidum	72,52	76,15
	Endoxan, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fiol.s.subs., 5909990240913		14,58	15,31
	Endoxan, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs., 5909990241019		54,96	57,71
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol.a 10 ml, 5909990181216	1011.1, Cytarabinum depocyte	42,12	44,23
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990181223		84,24	88,45
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml, 1 fiol.a 40 ml, 5909990624935		168,48	176,9
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990640188		8,42	8,84
	Cytarabine Kabi, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml, 5909991028084		8,42	8,84
	Cytarabine Kabi, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909991028091		42,12	44,23
	Cytarabine Kabi, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909991028107		84,24	88,45
	Cytarabine Kabi, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml, 5909991028138		168,48	176,9
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 100 mg, 1 amp., 5909990154715		11,03	11,58
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol.s.subs., 5909990314515		42,12	44,23
	Cytosar, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs., 5909990314614		84,24	88,45
	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990219278		6318	6633,9

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.		
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg, 10 fiol., 5909990466924	1012.0. Dacarbazinum	196,73	162,76		
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg, 10 fiol., 5909990467020		310,07	325,52		
	Detimedac 100 mg, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 10 fiol. po 100 mg, 5909991029500		155,03	162,76		
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporz. r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. po 1000 mg, 5909991029807		155,03	162,76		
	Detimedac 200 mg, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg, 10 fiol. po 200 mg, 5909991029609		310,07	325,52		
	Detimedac 500 mg, proszek do sporz. r-ru do inf., 500 mg, 1 fiol. po 500 mg, 5909991029708		77,5	81,38		
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990471010	1014.1. Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	10,93	9,07		
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990471027		36,72	38,56		
	Adriblastina R.D., proszek i rozp. do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.liof. 5909990235612		10,93	9,07		
	Adriblastina R.D., proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol.liof., 5909990235711		36,72	38,56		
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909991128517		8,96	9,07		
	Caelyx, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990983018		1836	1927,8		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do inf., 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990429011		9,01	9,07		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do inf, 50 mg, 1 fiol. a 25 ml, 5909990429028		43,2	45,36		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 50 ml, 5909990614837		86,4	90,72		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 100 ml, 5909990614844		172,8	181,44		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990859405		16,09	9,07		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990859443		30,24	18,14		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990859474		38,88	40,82		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 75 ml, 5909990859481		103,68	108,86		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990859535		138,24	145,15		
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporz. r-ru do inf, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990851386		7,34	7,71		
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990851393		36,73	38,57		
	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji, 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), 5909990213559		4297,32	4512,19		
	Epirubicinum hydrochloridum		Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990661497	1015.0. Epirubicinum	43,2	45,36
			Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990661503		64,8	68,04
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990661527		97,2	102,06			
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990661534		189	198,45			
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990661541		378	396,9			
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909991104313		35,64	37,42			
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do inf., 50 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909991104320		180,36	189,38			
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do inf., 100 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909991104337		361,8	379,89			
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do inf. 200 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909991104344		723,6	759,78			
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub inf., 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990796373		31,32	32,89			
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub inf., 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990796397		96,12	100,93			
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990796403		367,2	385,56			
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990645275		33,67	35,35			
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990645299		181,15	190,21			
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990645305		199,15	209,11			
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990645312		370,83	389,37			
Farmorubicin PFS, r-r do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990752416		32,4	34,02			
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990752515		138,24	145,15			
Etoposidum		Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do inf., 50 mg, 1 fiol. a 2,5 ml, 5909990776016	1016.0. Etoposidum		15,12	8,51
		Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do inf., 100 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990776115			21,6	17,01
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do inf., 200 mg, 1 fiol. a 10 ml, 5909990776214	43,2		34,02		
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do inf., 400 mg, 1 fiol. a 20 ml, 5909990776313	86,4		68,04		
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporz. r-ru do inf., 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909991070083	16,2		17,01		
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg, 5 fiol., 5909990683567	1017.1, 1017.2. Fludarabini m	406,08	426,38		
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg, 15 tabl., 5909991183318		1247,81	1310,2		
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg, 20 tabl., 5909991183325		1663,74	1746,93		
	Fludarabine Teva, konc. do sporz. r-ru do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml, 5909990082377		291,6	306,18		
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg, 100 kaps., 5909990836758	1021.0. Hydroxycarbamidum	64,58	67,81		
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg, 100 kaps., 5909990944927		86,12	67,81		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol., 5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44
	Holoxan, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 2 g, 1 fiol., 5909990241217		217,62	228,5
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml, 1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest, 5909990004805	1024.3, interferonum alfa, recombinatum 2b	419,58	440,56
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml, 1 doz. a 1,2 ml + 12 zest., 5909990858118		302,1	317,21
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml, 1 doz. a 1,2 ml + 12 zest., 5909990858217		503,49	528,66
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg, 25 tabl., 5909990283514	1098.0, Melphalanum	311,04	326,59
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990186112	1027.0, Mercaptopurinum	21,22	22,28
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj. 1028.3, Methotrexatum p.o	378	396,9
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg, 50 tabl., 5909990453726		8,09	8,49
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg, 50 tabl., 5909990453825		16,18	16,99
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg, 50 tabl., 5909990453924		32,36	33,98
	Trexan, tabl., 2,5 mg, 100 tabl., 5909990111619		16,19	16,99
	Trexan, tabl., 10 mg, 100 tabl. (1 poj.), 5909990730346		64,8	67,96
Pegasparagasum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990950812	1033.0, Pegasparagasum	5238	5499,9
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu r-ru do infuzji, 15 mg, 1 fiol., 5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,8	551,12
	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol., 5909990893553		3499,2	3674,16
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg, 25 tabl., 5909990185214	1100.0, Tioguaninum	706,32	741,64
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 5 mg, 10 fiol.s.subs. (+ rozp.), 5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozp. do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 1 mg, 10 fiol.s.subs., 5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 1 ml, 5909990669493		26,19	27,5
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990669523		125,71	132