



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lenalidomid
we wskazaniu:
chłoniak nieziarniczny rozlany (C83)
- Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii
niestandardowej

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-15/2014

Warszawa, 25 czerwca 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Celgene Europe Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Celgene Europe Limited) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności: (Celgene Europe Limited).

Zastosowane skróty:

AE – ang. *adverse event* - zdarzenia niepożądane

AHRQ – Agency For Healthcare Research And Quality

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

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

b/d – brak danych

BSC – ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CR – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź

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

DLBCL – ang. *diffuse large B-cell lymphoma* – chłoniaki rozlane z dużych komórek B

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

ESMO – European Society For Medical Oncology

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

HAS – Haute Autorité De Santé

i.v. – ang. *intravenous* – dożylnie

MCL – ang. *mantle cell lymphoma* – chłoniak z komórek płaszczka

MZ – Ministerstwo Zdrowia

n/d – nie dotyczy

NCCN – The National Comprehensive Cancer Network

NCI – National Cancer Institute

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

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

NZGG – New Zealand Guidelines Group

OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans

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

OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite

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

PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź

PUO – Polska Unia Onkologii

QoL – ang. *quality of life* - jakość życia

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

RCHOP – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon

RICER – rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd

RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyka

RP – Rada Przejrzystości

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

TR – ang. *treatment response* – odpowiedź na leczenie

TTP – ang. *time to progression* - czas do progresji

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

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WHO – ang. *World Health Organization*

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

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o zleceniu.....	7
2.	Problem decyzyjny	11
2.1.	Problem zdrowotny	11
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	15
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	16
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	16
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	16
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	25
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory	25
2.3.1.	Interwencje	25
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	25
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	26
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena.....	26
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	26
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	27
2.3.2.	Komparatory	32
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	32
3.	Opinie ekspertów	34
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	35
4.1.	Rekomendacje kliniczne	35
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	39
4.3.	Podsumowanie rekomendacji	39
5.	Finansowanie ze środków publicznych.....	41
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce	41
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	43
5.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	44
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	45
6.1.	Analiza kliniczna	45
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	45
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	51
6.1.2.1.	Opracowania wtórne	51
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych	51
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo	54
6.1.2.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	58
6.2.	Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych	59
6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia	59
7.	Podsumowanie	60
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	60

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	60
8. Piśmiennictwo.....	64
9. Załączniki	65
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	65
9.2. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce wybranych interwencji stosowanych w rozpoznaniach C83.....	67
Spis tabel	74

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

05-05-2014
znak: MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

C83 – chłoniak nieziarniczny rozlany

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

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

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

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

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

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

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

Nie dotyczy

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

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Revlimid (lenalidomid)

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

C83 (chłoniak nieziarniczny rozlany)

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Revlimid (lenalidomid)
Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla technologii alternatywnych:

Tabela 1. Podmioty odpowiedzialne dla technologii alternatywnych

Substancja czynna	Nazwa	Podmiot odpowiedzialny
ASPARAGINAZA	Asparaginase 10000 medac., Asparaginase 5000 medac.,	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
BLEOMYCYN	Bleomedac	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
KARBOPLATYNA	Carbomedac,	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
	Carboplatin - Ebewe,	EBEWE Pharma Ges.m.b.H.
	Carboplatin Accord	Accord Healthcare Limited,
	Carboplatin Actavis,	Actavis Group PTC
	Carboplatin Pfizer	Pfizer Europe MA EEIG
CHLORAMBUCYL	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	GlaxoSmithKline Export Ltd
CISPLATYNA	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	EBEWE Pharma Ges.m.b.H.
	Cisplatin Actavis	Actavis Group PTC ehf
	Cisplatin Teva	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
	Cisplatinum Accord	Accord Healthcare Limited
KLADRABINA	BIODRIBIN	Instytut Biotechnologii i Antybiotyków
CYKLOFOSFAMID	Endoxan	Baxter Polska Sp. z o.o.
CYTARABINA	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	EBEWE Pharma Ges.m.b.H.
	Cytarabine Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.
	Cytosar	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Wie ka Brytania
CYTARABINUM DEPOCYTE	DepoCyte	Pacira Limited
DAKARBAZYNA	DACARBAZIN TEVA	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
	Detimedac	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
DOKSORUBICYN	Adr blastina PFS, Adriblastina R.D	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Wielka Brytania
	BIORUBINA	Instytut Biotechnologii i Antybiotyków, ul. Starościńska 5, 02-516 Warszawa
	Doxorubicin - Ebewe	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, Mondseestrasse 11, A-4866 Unterach, Austria
	Doxorubicin medac	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
	Doxorubicinum Accord	Accord Healthcare Limited
	Caelyx	Janssen Cilag International NV
Myocet	TEVA Pharma B.V.	
EPIRUBICYN	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	EBEWE Pharma Ges.m.b.H.
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	Accord Healthcare Limited
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	Actavis Group
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	Pfizer Europe MA EEIG
ETOPOZYD	Etoposid - Ebewe	EBEWE Pharma Ges.m.b.H.
	Etoposid Actavis	Actavis Group PTC ehf.,
FLUDARABINA	Fludalym	Actavis Group PTC ehf
	Fludara Oral	Genzyme Europe B.V.,
	Fludarabine	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.,
GEMCYTABINA	Gembin	Actavis Group PTC ehf

	GEMCIT	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o
	Gemcitabine Polfa Łódź	Zakłady Farmaceutyczne Polfa-Łódź SA,
	Gemcitabinum Accord	Accord Healthcare Limited,
	Gemliquid	EBEWE Pharma Ges.m.b.H.
	Gemsol	Sandoz Polska Sp. z o.o.
HYDROKSYKARBAMID	Hydroxycarbamid Teva	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.,
ID	Hydroxyurea medac	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
IFOSFAMID	Holoxan	Baxter Polska Sp. z o.o.,
MELFALAN	A keran	GlaxoSmithKline Export Ltd
MERKAPTOURyna	MERCAPTOPURINUM VIS	Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „
METOTREKSAT	Methotrexat - Ebewe	EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG, Mondseestrasse 11, A-4866 Unterach, Austria
	Trexan	Orion Corporation, oriontie 1, FI – 02200 Espo, Finlandia
ONDANSETRON	Atossa	ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
	Emetron	GEDEON RICHTER LTD., WĘGRY
	OndaLEK 4	SANDOZ GMBH, AUSTRIA
	Ondansetron -1A Pharma	1A PHARMA GMBH, NIEMCY
	Ondansetron Accord 2mg/ml	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
	Ondansetron Arrow	ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
	Ondansetron B.Braun	B.BRAUN MEDICAL AG, SZWAJCARIA
	Ondansetron Bluefish	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB,
	Ondansetron Claris	CLARIS LIFESCIENCES (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA
	Ondansetron Kabi	FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH, NIEMCY
	Setronon	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
	Zofran	GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD
	Ondatran	TARCHOMIŃSKIE ZAKŁADY FARM. POLFA S.A
Zofran Zydis	GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD	
PEGASPARGAZA	Oncaspar	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
PLERYKSAFOR	Mozobil	Genzyme Europe B.V
RYTUksYMAB	MaBThera	Roche Registration Limited,
TIOTEPUM	Tepadina,	ADIENNE S.r.l.
TIOGUANINA	Lanvis, tabl., 40 mg	GlaxoSmithKline Export Ltd,
WINBLASTYNA	Vinblastin-Richter,	Gedeon Richter
	Vincristin-Richter	Gedeon Richter Plc.
WINKRYSTYNA	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: lenalidomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C83 – chłoniak nieziarniczny rozlany.

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

Dodatkowe informacje:

Pismo zlecające przeprowadzenie oceny z dnia 05.05.2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14 jako termin wydania rekomendacji wskazuje dzień **30 czerwca 2014 r.**

Zwrócono się także do Konsultanta Krajowego oraz Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie hematologii oraz do ekspertów klinicznych, zidentyfikowanych przez analityków AOTM, jako posiadających doświadczenie w stosowaniu ocenianej interwencji, z prośbą o opinię w sprawie zasadności finansowania ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego lenalidomid (Revlimid) został dopuszczony do obrotu w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia (w skojarzeniu z deksametazonem) oraz w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Stosowanie lenalidomidu w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego, klasyfikowane do kodu C83 (chłoniaki nieziarnicze rozlane) wykracza poza aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego Revlimid (lenalidomid). Wskazanie to jest więc zastosowaniem off-label.

Źródło: korespondencja MZ

2.1. Problem zdrowotny

Klasyfikacja

Chłoniaki nieziarnicze należą do szerokiej grupy nowotworów: *C81-C96 Nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych*. Chłoniaki nieziarnicze rozlane obejmują szereg wskazań szczegółowych. Istnieje niezgodność w "Międzynarodowej klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych", w tym w klasyfikacji kodu C83 zaproponowanej przez Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia (CSIOZ) i Światową Organizację Zdrowia (WHO). CSIOZ podaje dwie wersje ICD-10, 003 i 004. W wersji 003 brak kodu C83.3 (który kwalifikuje się do rozpoznania C83), w wersji 004 obejmuje on „chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek”. W edycji WHO kod C83.3 odnosi się do tego samego wskazania jak w przypadku wersji 004 CSIOZ. Ponadto w wersji WHO nie odnajduje się kodu C83.2 (mieszany z małych i dużych komórek, rozlany). W poniżej tabeli przedstawiono różnicę między wersją polską oraz wersją WHO.

Tabela 2. Różnice w "Międzynarodowej klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych" wg dwóch edycji polskich oraz edycji WHO.

Polska edycja CSIOZ		Edycja WHO
Wersja 003	Wersja 004	(ICD-10 Version:2010)
C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane	C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane	C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane
C83.0 Z małych komórek (rozlany)	C83.0 Z małych komórek (rozlany)	C83.0 Z małych komórek
C83.1 Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany)	C83.1 Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany)	C83.1 Z komórek płaszczą
C83.2 Mieszany z dużych i małych komórek (rozlany)	C83.2 Mieszany z dużych i małych komórek (rozlany)	C83.3 Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B
C83.4 Immunoblastyczny (rozlany)	C83.3 Z dużych komórek	C83.5 Limfoblastyczny (rozlany)
C83.5 Limfoblastyczny (rozlany)	C83.4 Immunoblastyczny (rozlany)	C83.7 Guz (chłoniak) Burkitta
C83.6 Niezróżnicowany (rozlany)	C83.5 Limfoblastyczny (rozlany)	C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych
C83.7 Guz (chłoniak) Burkitta	C83.6 Niezróżnicowany (rozlany)	C83.9 Rozlany chłoniak nieziarniczny, nie określony
C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych	C83.7 Guz (chłoniak) Burkitta	
C83.9 Rozlany chłoniak nieziarniczny, nie określony	C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych	
	C83.9 Rozlany chłoniak	

Ze względu na różnice między przytoczonymi klasyfikacjami ICD-10 oraz duże prawdopodobieństwo, że potencjalne doniesienia o skuteczności i bezpieczeństwie lenalidomidu opierają się na międzynarodowej klasyfikacji WHO, w niniejszym raporcie edycję WHO uznano za wiodącą.

Klasyfikacja WHO z 2008 r. połączyła w jedno rozpoznanie chłoniaki limfoblastyczne z ostrymi białaczkami, wyodrębnia także dwie grupy nowotworów limfoidalnych: nowotwory B-komórkowe i nowotwory T/NK.

Tabela 3. Klasyfikacja WHO 2008 dla nowotworów z komórek prekursorowych

Nowotwory z prekursorów komórek B	białaczka/ chłoniak limfoblastyczna/y z prekursorowych komórek B, inaczej nieokreślona/y, białaczka/chłoniak limfoblastyczna/y z komórek B z powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi
Nowotwory z prekursorów komórek T	chłoniak/białaczka limfoblastyczny/a z prekursorowych komórek T

Tabela 4. Klasyfikacja WHO 2008 dla nowotworów wywodzących się z dojrzałych komórek limfoidalnych B, T i NK

Nowotwory z dojrzałych komórek B	przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów wywodzące się z komórek B, białaczka prolimfocytowa z komórek B, chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej z komórek B (\pm z kosmkowych limfocytów), białaczka włochatokomórkowa, chłoniak śledzionowy / białaczka, gdzie indziej nie sklasyfikowane chłoniak limfoplazmocytoidalny, choroby łańcuchów ciężkich, odosobniony szpiczak plazmocytowy kości, szpiczak plazmocytowy pozakostny, pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B typu MALT, węzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B, chłoniak grudkowy, pierwotny skórny chłoniak centrum grudki, chłoniak z komórek płaszczka, chłoniak rozlany z dużych komórek B, inaczej nieokreślony, chłoniak rozlany skojarzony z przewlekłym zapaleniem, ziarnikowatość chłoniakowata (<i>Lymphomatoid granulomatosis</i>) pierwotny śródpiersiowy (grasiczy) chłoniak z dużych komórek B, wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B, ALK-dodatni chłoniak z dużych komórek B, chłoniak plazmoblastyczny, chłoniak z dużych komórek B rozwijający się w wielośrodkowej, chorobie Castlemana skojarzonej z HHV8, pierwotny chłoniak wysiękowy, chłoniak Burkitta, chłoniak B-komórkowy, niesklasyfikowany z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B a chłoniakiem Burkitta, chłoniak B-komórkowy, niesklasyfikowany z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B i klasycznym chłoniakiem Hodgkina,
Nowotwory z dojrzałych komórek T i komórek NK*	białaczka prolimfocytowa z komórek T, białaczka limfocytowa z komórek T posiadających ziarnistości, agresywna białaczka z komórek NK, uogólniona dziecięca choroba limfoproliferacyjna z EBV-dodatnich komórek T, chłoniak podobny do Hydroa vacciniiforme, chłoniak/białaczka z dorosłych komórek T pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T, typ nosowy, chłoniak z komórek T, typ jelitowy, chłoniak wątrobowo-śledzionowy z komórek T, chłoniak z komórek T podobny do zapalenia tkanki podskórnej, ziarniniak grzybiasty, zespół Sezary'ego, pierwotne choroby limfoproliferacyjne skóry z komórek T CD30+, pierwotny chłoniak skóry z komórek T z receptorem gamma-delta, chłoniak z obwodowych komórek T, niesklasyfikowany chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T, chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T, ALK-dodatnich,

Źródło: Campo 2011, Jędrzejczak 2011, Krawczyk-Kuliś 2010

Chłoniaki nieziarnicze

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%, limfoplazmocytozowe — 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.

Poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne w odniesieniu do chłoniaków nieziarniczych rozlanych uzyskane z Krajowego Rejestru Nowotworów (stan na styczeń 2012 r.). Przy interpretacji tych danych należy mieć na uwadze fakt, że wartości prezentowane przez KRN są często niedoszacowane, ponadto w związku ze specyfiką rozpatrywanej choroby (m.in. problemy związane z diagnostyką różnicową).

Tabela 5. Roczne liczby zachorowań na chłoniaka rozlanego dla rozpoznania C83 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2011 r w populacji osób od 0-85+ roku życia (stan na maj 2014 r.)

Rok		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Roczna liczba zachorowań	M	250	283	292	355	424	518	603	648	730	727	728	825	771
	K	211	219	252	260	336	463	494	559	637	668	704	752	712
Łącznie		461	502	544	615	760	981	1097	1207	1367	1395	1432	1577	1483
Wzrost/spadek w stosunku do roku poprzedniego		-	9%	8%	13%	24%	29%	12%	10%	13%	2%	3%	10%	-6%

Tabela 6. Roczna liczba zgonów na chłoniaka rozlanego dla rozpoznania C83 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2011 w populacji osób od 0-85+ roku życia (stan na maj 2013).

Rok		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Roczna liczba zgonów	M	180	199	194	193	191	183	173	179	233	211	241	258	269
	K	152	130	181	143	146	132	146	136	155	223	218	247	273
Łącznie		332	329	375	336	337	315	319	315	388	433	459	505	542
Wzrost/spadek w stosunku do roku poprzedniego		-	-1%	14%	-10%	0%	-7%	1%	-1%	23%	12%	6%	10%	7%

Zródło: <http://onkologia.org.pl/> (dostęp w dn. 28.05.2014 r)

Etiologia i patogeneza

Etiologia NHL nie jest poznana, wśród domniemanych 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 cytostaticzne 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 zalicza się większość chłoniaków B-komórkowych, w tym 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 płaszcza (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). 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, NCI 2013, Szczeklik 2013, Szczeklik 2010, Walewski 2011

Tabela 7. Programy leczenia standardowego i alternatywnego DLBCL (chłoniaki rozlane z dużych komórek B)

Akronim	Leki	Dawkowanie	Uwagi
R-CHOP-21	Rituksymab	375 mg/m ² i.v. d. 1.	
	Cyklofosfamid	750 mg/m ² i.v. d. 1.	
	Dokсорubicyna	50 mg/m ² i.v. d. 1.	
	Winkrystyna	1,4 mg/m ² i.v. d. 1.	Maks. 2 mg
	Prednizon	100 mg/d. p.o. d. 1.-5.	
			Co 21 dni
± IF-RT	Radioterapia	30-45 Gy	Na zmiany uprzednio masywne lub przetrwałe
DA-EPOCH-R	Rituksymab	375 mg/m ² i.v. d. 0.	
	Etopozyd	50 mg/m ² /d. c.i.v. 96 godz. d. 1.-4.	± 20%*
	Dokсорubicyna	10 mg/m ² /d. c.i.v. 96 godz. d. 1.-4.	± 20%*
	Winkrystyna	0,4 mg/m ² /d. c.i.v. 96 godz. d. 1.-4.	
	Cyklofosfamid	750 mg/m ² i.v. d. 5.	± 20%*
	Prednizon	60 mg/m ² x 2/d. p.o. d. 1.-5.	
	G-CSF	5 µg/kg/d. s.c. od d. 6.	Lub peg-G-CSF 6 mg s.c. 24 godz. po ostatniej dawce cytostatyku
		Co 21 dni	
HD-MEVA [^]	Dokсорubicyna	50 mg/m ² i.v. d. 1.	
	Cyklofosfamid	750 mg/m ² i.v. d. 4.	
	Metotreksat	500-5000 mg/m ² i.v./3-6 godz. d. 6.	W zależności od stanu ogólnego
	Folinian wapnia	15 mg/m ² i.v. od 12 godz. po zakończeniu metotreksatu, co 3-6 godz.	Do czasu eliminacji metotreksatu < 5 x 10 ⁻⁸ M
	Winkrystyna	2 mg i.v. d. 7.	
			Co 21 dni
± WBRT	Radioterapia	34-45 Gy	Jeżeli PR lub PD

*Dawki E, D, C modyfikowane o 20% w stosunku do poprzedniego cyklu w zależności od nadiru granulocytów i płytek; [^]chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego

Źródło: Walewski 2011

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Rozpoznanie wg ICD10: C83

W Polsce standaryzowany współczynnik zgonów z powodu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych (C83) w populacji męskiej i żeńskiej w 2011 r. wyniósł odpowiednio 1 i 0,7.

Tabela 8. Zachorowalność i śmiertelność – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane

Współczynnik	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
Standaryzowany współczynnik zachorowalności	2,1	2,9	2,1	3,1	2	2,9
Standaryzowany współczynnik śmiertelności	0,6	0,9	0,6	0,9	0,7	1

Powolne NHL to grupa nowotworów, w której przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu lat. Obecnie nie ma możliwości wyleczenia NHL powolnych, poza nielicznymi wyjątkami. W przypadku bardzo agresywnych NHL przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu tygodni.

Źródło: Warzocha 2011, Szczeklik 2013, Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/krn> (dostęp w dniu 31.12.2013)

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu chłoniaków nieziarnicznych po ustaleniu rozpoznania według kryteriów klasyfikacji WHO 2008 jest uzyskanie trwałego wyleczenia lub długiego przeżycia bez objawów choroby.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) są najczęściej występującymi chłoniakami agresywnymi u osób dorosłych (30-40% wszystkich chłoniaków), które obecnie mogą być trwale wyleczone w ponad 50% przypadków.

Źródło: Walewski 2011

Lenalidomid:

Revlimid jest lekiem przeciwnowotworowym. Lek stosuje się w skojarzeniu z deksametazonem (lekiem przeciwzapalnym) w leczeniu osób dorosłych ze szpiczakiem mnogim, u których choroba była leczona w przeszłości co najmniej raz. Szpiczak mnogi jest nowotworem komórek plazmatycznych w szpiku kostnym. Revlimid stosuje się u pacjentów z anaemią zależną od transfuzji (obniżone stężenie krwinek czerwonych, na tyle poważne, by uzasadnić transfuzję krwi) wywołaną zespołami mielodysplastycznymi (grupa zaburzeń szpiku kostnego mogąca powodować anemię). W niektórych przypadkach zespoły mielodysplastyczne mogą doprowadzić do ostrej białaczki szpikowej (AML – rodzaj nowotworu atakującego białe krwinki). Revlimid stosuje się u pacjentów ze zmianami genetycznymi (zwanymi delecją 5q) z mniejszym ryzykiem AML oraz tam, gdzie inne rodzaje leczenia są nieodpowiednie. Ze względu na małą liczbę pacjentów z tymi chorobami są one uważane za rzadko występujące, zatem w dniu 12 grudnia 2003 r. i 8 marca 2004 r. produkt Revlimid uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach).

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne oraz przekazane dane NFZ dotyczące finansowania chemioterapii u pacjentów z rozpoznaniem C83. Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w rozdziale 4.1. Rekomendacje kliniczne.

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż **opcjami alternatywnymi** najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu są m.in. schematy z rytuksymabem, doksorubicyną, cyklofosfamidem, winkrystyną oraz prednizonem. W Polsce zgodnie z wytycznymi PUO rekomendowane technologie w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych to substancje podawane w różnych konfiguracjach: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrytyna, prednizon, etopozyd, cytarabina, cisplatyna. Zestawienie oraz charakterystykę poszczególnych komparatorów zawiera tabela poniżej.

Tabela 9. Charakterystyka technologii alterantycznych

1	Substancja czynna	Rytuksymab
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01XC02, przeciwciała monoklonalne,
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
	Dawkowanie na podstawie ChPL	<p><u>Chłoniaki nieziarnicze</u></p> <p>Zmiana dawkowania w trakcie leczenia</p> <p>Nie zaleca się redukcji dawek produktu MabThera. W przypadku, gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy stosować standardy zmniejszenia dawek dla chemioterapeutycznych produktów leczniczych.</p> <p><u>Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B</u></p> <p>Produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu MabThera w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B.</p>
	Mechanizm działania	Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B.
	Przeciwwskazania	<p>Produkt Rytuksymab jest nie wskazany u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mających nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka mysie. - Czynne, ciężkie zakażenia - U pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.
	Ostrzeżenia	<ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ($\geq 25 \times 10^9/l$) krążących komórek nowotworowych, tacy jak pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie, ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin, powinni być leczeni z zachowaniem szczególnej ostrożności. - U pacjentów leczonych produktem MabThera stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak niewydolność serca na tle trzepotania lub migotania przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego. - Podczas terapii produktem MabThera mogą wystąpić ciężkie infekcje, w tym zakończone zgonem (m.in. gruźlica, sepsa) - Ciężkie reakcje skórne
	Pozwolenie FDA/EMA	1998
2	Substancja czynna	Doksorubicyna

	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01D B01, antracykliny i substancje pochodne,
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
	Dawkowanie na podstawie ChPL	<p><u>Monoterapia:</u> Zalecana dawka wynosi 60–75 mg/m² powierzchni ciała dożylnie, jako jednorazowa dawka lub w dawkach podzielonych w ciągu 2–3 kolejnych dni podawanych dożylnie w odstępach 21-dniowych. Schematy leczenia i dawkowania mogą być dostosowywane zgodnie z protokołem. Szczegółowych informacji dotyczących dawkowania należy szukać w aktualnych protokołach.</p> <p><u>Terapia skojarzona:</u> W przypadku stosowania chlorowodorku doksorubicyny w skojarzeniu z innymi cytostatykami, należy zmniejszyć dawkę leku do 30–60 mg/m² co 3 do 4 tygodni.</p> <p><u>Maksymalna dawka skumulowana:</u> Zaleca się, by całkowita skumulowana dawka doksorubicyny (łącznie z pochodnymi lekami, takimi jak daunorubicyna) nie przekraczała 450–550 mg/m² powierzchni ciała. Pacjentom z jednoczesną chorobą serca poddawanych napromienianiu śródpiersia i (lub) serca, pacjentom uprzednio leczonym środkami alkilującymi i pacjentom wysokiego ryzyka (np. pacjentom z nadciśnieniem tętniczym przez okres dłuższy niż 5 lat, pacjentom, u których wystąpiło wcześniej uszkodzenie serca z powodu choroby wieńcowej, wady zastawek lub choroby mięśnia sercowego albo chorym w wieku powyżej 70 lat) nie należy podawać dawki większej niż 400 mg/m² powierzchni ciała, a czynność serca u tych pacjentów należy monitorować</p>
	Mechanizm działania	Doksorubicyna należy do grupy antracyklin i jest cytotoksycznym antybiotykiem wyizolowanym z kultur <i>Streptomyces peucetius</i> var. <i>caesius</i> . Obecnie jest przygotowywany półsyntetycznie z daunorubicyny. Doksorubicyna jest środkiem silnie drażniącym tkankę. Aktywność biologiczna doksorubicyny związana jest ze zdolnością wiązania DNA, co skutkuje zahamowaniem układu enzymatycznego niezbędnego podczas procesów replikacji i transkrypcji
	Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na doksorubicynę, inne antracykliny lub antracenediony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Przeciwwskazania dotyczące podawania dożylnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyraźna utrzymująca się mielosupresja i (lub) ciężkie zapalenie jamy ustnej wywołane przez uprzednie leczenie cytotoksyczne i (lub) napromienianie (w tym pacjenci z dużym ryzykiem wystąpienia krwotoku) - ostre zakażenie uogólnione - ciężkie zaburzenie czynności wątroby - ciężkie zaburzenia rytmu serca, zaburzona czynność serca, ostry zawał mięśnia sercowego, przebyty zawał mięśnia sercowego, ostre zapalenie mięśnia sercowego - uprzednio stosowane leczenie antracyklinami w maksymalnych dawkach skumulowanych - karmienie piersią

		<p>Przeciwwskazania dotyczące podawania do pęcherza moczowego</p> <ul style="list-style-type: none"> - inwazyjne guzy penetrujące pęcherz moczowy (powyżej stopnia zaawansowania T1) - zakażenia układu moczowego - zapalenie pęcherza moczowego - utrudnione cewnikowanie - krwimocz - karmienie piersią
	Ostrzeżenia	<p>Doksorubicyna powinna być podawana wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leczenia cytostatycznego. Pacjenci muszą być także ostrożnie i często monitorowani w czasie trwania leczenia.</p> <p>Należy prowadzić staranną kontrolę możliwych powikłań klinicznych, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z chorobami serca w wywiadzie lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego, pacjentów leczonych wcześniej antracyklinami oraz pacjentów poddanych napromienianiu klatki piersiowej.</p>
	Pozwolenie FDA/EMA	1996
3	Substancja czynna	Cisplatyna
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01XA01, inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań
	Dawkowanie na podstawie ChPL	<p>W monoterapii, zalecane są dwa następujące schematy dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4. tygodni; - 15 do 20 mg/m² na dobę przez pięć dni, co 3 do 4. tygodni <p>Jeżeli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć.</p> <p>Typowa dawka wynosi 20 mg/m² lub więcej, raz na 3 do 4. tygodni. W leczeniu raka szyjki macicy cisplatynę stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg/m² co tydzień przez 6 tygodni.</p>
	Mechanizm działania	<p>Cisplatyna jest nieorganicznym związkiem, zawierającym metal ciężki [cis-diaminodichloroplatynę (II)]. Cisplatyna hamuje syntezę DNA, tworząc krzyżowe wiązania. W mniejszym stopniu są hamowane synteza białka i RNA. Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Onkologiczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje także działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna prawdopodobnie działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego. Działanie cytotoksyczne cisplatyny jest spowodowane wiązaniem się z wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla pozycji N-7 guaniny i adenozyiny.</p>
	Przeciwwskazania	<p>Cisplatyna jest przeciwwskazana u pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> - z nadwrażliwością na cisplatynę lub na inne związki zawierające platynę, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;

		<ul style="list-style-type: none"> - z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min); - w stanie odwodnienia (konieczne jest nawodnienie przed i po podaniu leku, aby zapobiec ciężkim zaburzeniom czynności nerek); - z zahamowaniem czynności szpiku kostnego; - z zaburzeniami słuchu; - z neuropatią spowodowaną cisplatyną; - karmiących piersią - w skojarzeniu z żywymi szczepionkami, w tym ze szczepionką przeciwko żółtej gorączce (patrz punkt - w skojarzeniu z fenytoiną stosowaną profilaktycznie
	Ostrzeżenia	Wykazano, że cisplatyna wykazuje skumulowane działanie ototoksyczne, nefrotoksyczne oraz neurotoksyczne. Toksyczność powodowana przez cisplatynę może być zwiększona poprzez leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi, które wykazują toksyczne działanie na wymienione narządy i układy.
	Pozwolenie FDA/EMA	2011
4	Substancja czynna	Cytarabina
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 BC 01, antymetabolity, analogi pirymidyn:
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.
	Dawkowanie na podstawie ChPL	<p>W indukcji remisji w ciągłym leczeniu stosowano następujące schematy leczenia:</p> <p>i) Szybkie wstrzyknięcie – zazwyczaj dawka początkowa podawana przez 10 dni wynosi 2 mg/kg m.c./dobę. Należy codziennie sprawdzać liczbę komórek krwi. W przypadku braku działania przeciwbiałaczkowego oraz widocznej toksyczności, dawkę należy zwiększyć do 4 mg/kg/dobę i utrzymywać, aż do uzyskania reakcji na leczenie, bądź pojawienia się oczywistej toksyczności. U niemal wszystkich pacjentów może wystąpić toksyczność po stosowaniu powyższej dawki cytarabiny. ii) Dawka 0,5-1,0 mg/kg m.c./dobę może być podawana w infuzji trwającej do 24 godzin. U większości pacjentów wyniki uzyskane po jednogodzinnym wlewie były zadowolające. Po 10 dniach dobową dawkę początkową może być zwiększona do 2 mg/kg m.c. z zastrzeżeniem toksyczności. Leczenie z zastosowaniem powyższej dawki można kontynuować do wystąpienia remisji bądź toksyczności.</p>
	Mechanizm działania	<p>Cytarabina, analog nukleozydu pirymidynowego, jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, który hamuje syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego w fazie S cyklu komórkowego. Cytarabina wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nad mechanizmem cytotoksyczności in vitro wskazują, że podstawowym działaniem cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksycytydyny, poprzez czynny metabolit trifosforan-5-cytarabiny (AR-CTP), chociaż pewną rolę w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinaz cytydylowych i wbudowywanie się cytarabiny w cząsteczki kwasów nukleinowych. Schemat dawkowania z zastosowaniem wysokich dawek cytarabiny jest w stanie przełamać odporność komórek białaczkowych nie odpowiadających na leczenie z zastosowaniem dawek konwencjonalnych.</p> <p>W indukcji remisji w leczeniu okresowym stosowano następujące schematy leczenia:</p> <p>i) Dawkę 3-5 mg/kg m.c./dobę podaje się dożylnie przez 5 kolejnych dni. Po 2-9 dniowej przerwie, podaje się kolejny cykl leczenia. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia remisji bądź toksyczności. Pierwsze objawy poprawy czynności szpiku kostnego</p>

		<p>zgłoszono 7-64 dnia (średnio 28 dnia) od rozpoczęcia leczenia. Jeśli po zastosowaniu właściwej próby klinicznej u pacjenta nie wystąpiły objawy toksyczności ani remisji, na ogół uzasadnione jest ostrożnie podawanie większej dawki. Stwierdzono, że pacjenci tolerują większe dawki, gdy cytarabina podawana jest w szybkim wstrzyknięciu dożylnym niż w powolnym wlewie. Różnica ta wynika z szybkiego metabolizmu cytarabiny i związanego z tym krótkiego czasu działania dużej dawki.ii) Cytarabinę stosowano w postaci ciągłej infuzji, przez 5-7 dni, w dawce 100-200 mg/m²/dobę, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi np. antracyklinami. Można zastosować dodatkowe cykle chemioterapii w odstępach 2-4 tygodniowych, do momentu osiągnięcia remisji lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</p> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <p>Wielkość dawki oraz schemat dawkowania podtrzymującego różnią się w zależności od zastosowanego schematu leczenia. Po osiągnięciu remisji w ciągłym leczeniu stosowano następujące schematy leczenia: i.) Remisje wywołane przez cytarabinę, lub inne produkty lecznicze mogą być podtrzymane przez stosowanie cytarabiny we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnie w dawce 1 mg/kg m.c. raz lub dwa razy w tygodniu. ii.) Cytarabina jest również podawana w dawkach 100-200 mg/m², w ciągłym wlewie przez 5 dni w odstępach miesięcznych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi.</p>
	Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na cytarabinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Cytarabine Kabi.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niedokrwistość, leukopenia i trombocytopenia o niezłóżliwej etiologii (np. aplazja szpiku kostnego) i jeśli lekarz nie stwierdzi, że taki sposób leczenia stanowi najbardziej optymistyczną alternatywę dla pacjenta. - Zwyrodnieniowe i toksyczne encefalopatie, zwłaszcza po zastosowaniu metotreksatu lub leczeniu z zastosowaniem promieniowania jonizującego.
	Ostrzeżenia	<p>Cytarabina silnie hamuje czynność szpiku kostnego. Leczenie należy rozpoczynać z zachowaniem ostrożności u pacjentów z wcześniejszą polekową supresją szpiku. Jeśli z obrazu krwi obwodowej znikną komórki blastyczne, należy często przeprowadzać badania szpiku kostnego.</p>
	Pozwolenie FDA/EMA	2001
5	Substancja czynna	Cyklofosfamid
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 AA
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
	Dawkowanie na podstawie ChPL	<p>Cyklofosfamid powinien być podawany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu tego produktu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki. <p>W przypadku podawania w bezpośrednim wstrzyknięciu, cyklofosfamid do podawania pozajelitowego należy rozpuścić w soli fizjologicznej (0,9% sodu chlorek). Cyklofosfamid rozpuszczony w wodzie jest hipotoniczny i nie powinien być bezpośrednio</p>

		wstrzykiwany W celu przygotowania wlewu, cyklofosfamid należy rozpuścić w jałowej wodzie i podawać dożylnie. Przed podaniem pozajelitowym substancja musi być całkowicie rozpuszczona.
	Mechanizm działania	Jest to produkt cytotatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny in vitro i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamid, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamid polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.
	Przeciwwskazania	Cyklofosfamid jest przeciwwskazany u pacjentów z: • nadwrażliwością na cyklofosfamid, na którykolwiek z jego metabolitów lub na jakikolwiek inny składnik leku; • obturacją odpływu moczu.
	Ostrzeżenia	Czynniki ryzyka wystąpienia efektów toksycznych cyklofosfamid i ich następstw mogą stanowić przeciwwskazania, jeśli cyklofosfamid nie jest stosowany w leczeniu stanu zagrażającego życiu. W takich przypadkach konieczna jest indywidualna ocena ryzyka i spodziewanych korzyści.
	Pozwolenie FDA/EMA	1959 r.
6	Substancja czynna	Winkrystyna
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 CA
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Rozpuszczalnik dodaje się do fiołki zawierającej substancję czynną w postaci proszku. Tak przygotowany roztwór zawiera 0,1 mg substancji czynnej w 1 ml roztworu. Następnie roztwór ten należy rozcieńczyć za pomocą roztworu chlorku sodu 0,9% i podać w postaci wlewu lub wstrzyknięcia dożylnego. 1,0 do 1,4 mg (maksymalnie 2 mg) na m ² powierzchni ciała w pojedynczej dawce raz w tygodniu. Całkowita dawka winkrystyny użyta w trakcie jednego kursu leczenia nie powinna przekraczać 10 do 12 mg na m ² powierzchni ciała. Powyższe dawkowanie stosuje się również w większości rodzajów skojarzonego leczenia cytostatykami. Dawkę indywidualną należy ustalić bardzo dokładnie ze względu na możliwość przedawkowania, które może nawet spowodować zgon pacjenta.
	Mechanizm działania	Winkrystyna, alkaloid pochodzenia roślinnego (<i>Catharanthus roseus</i>), jest cytostatykiem hamującym tworzenie się w komórce wrzeczona kariokinetycznego, co prowadzi to zatrzymania mitozy w stadium metafazy. Winkrystyna wiążąc się z wewnątrzkomórkowym białkiem – tubuliną i hamuje powstawanie mikrotubuli biorących udział w procesie mitozy. W komórkach nowotworowych hamuje wybiórczo mechanizmy naprawy DNA oraz syntezę RNA (hamuje polimerazę RNA zależną od DNA).
	Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą - Zahamowanie czynności szpiku - Choroby neurologiczne - Infekcje bakteryjne i wirusowe
	Ostrzeżenia	Dooonowe lub dokanałowe podanie winkrystyny prowadzi do zgonu.

	Pozwolenie FDA/EMA	1963
7	Substancja czynna	Prednizon
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	A 07 EA
	Dawka DDD	10 mg
	Postać farmaceutyczna	tabletki, czopki, roztwór do picia
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Ustala się indywidualnie. Dawkę dzienną podaje się w 4-6 równych częściach. Początkowo zwykle 20-60 mg dziennie. Następnie zmniejsza się dawkę do 5-10 mg optymalnie. W leczeniu długotrwałym 0,3-0,5 mg/kg m.c., nie dłużej jak przez 3 tygodnie. Maksymalna dawka dobową wynosi 80 mg.
	Mechanizm działania	Syntetyczna pochodna kortyzonu z grupy glikokortykosteroidów działająca przeciwzapalnie i przeciwalergicznie dłużej i silniej niż kortyzon, natomiast słabiej mineralotropowo. Działa katabolicznie, hamuje odczyny łąkotkankowe i nasila glukoneogenezę. Nieznacznie wpływa na zatrzymanie Na i wody w organizmie. Wpływa na wydalanie K. Hamuje czynność podwzgórza i przysadki. Wywiera wpływ na układ krwiotwórczy, zmniejszając liczbę granulocytów kwasochłonnych i limfocytów. Łatwo się wchłania z przewodu pokarmowego, w wątrobie szybko ulega przekształceniu do prednizolonu. Okres półtrwania wynosi ok. 60 min. Jest wydalany z moczem, ponad 20% w postaci niezmienionej.

	<p>Przeciwwskazania i ostrzeżenia</p>	<p>Układowe zakażenia grzybicze. Prednizon może maskować objawy zakażenia, zmniejszać odporność na zakażenie i zdolność do jego lokalizacji. Osoby leczone powinny unikać ekspozycji na ospę wietrzną i odrę (ich przebieg jest znacznie cięższy, nawet zakończony zgonem). Prednizon może ujawnić utajoną pelzakowicę. Podczas leczenia nie szczepić żywymi szczepionkami wirusowymi. Stosowanie w czynnej gruźlicy powinno być ograniczone do przypadków gruźlicy rozsianej lub o przebiegu piorunującym (przy jednoczesnym leczeniu przeciwgruźliczym). Osoby z gruźlicą utajoną lub dodatnią próbą tuberkulinową należy al.serwować pod kątem rozwoju gruźlicy; w przypadku długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów powinni otrzymywać profilaktycznie leki przeciwgruźlicze. Przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu może wywołać objawy zespołu odstawienia glikokortykosteroidów takie jak: gorączka, bóle mięśni i stawów, złe samopoczucie. W sytuacji zwiększonego stresu może wystąpić konieczność podania zwiększonej dawki szybko działającego glikokortykosteroidu. U chorych z niedoczynnością tarczycy lub marskością wątroby prednizon wykazuje silniejsze działanie. Stosować ostrożnie w przypadku płuca ocznego ze względu na ryzyko perforacji rogówki. Podczas leczenia może nasilać się istniejąca wcześniej chwiejność emocjonalna lub skłonności psychotyczne. Mogą również wystąpić zaburzenia psychiczne, takie jak euforia, bezsenność, nagłe zmiany nastroju, zaburzenia osobowości, ciężka depresja, objawy psychozy. Stosować ostrożnie w nieswoistym wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy (jeśli istnieje zagrożenie perforacją), ropniach lub in ich ropnych zakażeniach, uchyłkowatości jelit, świeżych zespoleniach jelitowych, czynnym lub utajonym wrzodzie trawiennym, w zapaleniu przełyku, w zapaleniu żołądka, w nadczynności i niedoczynności tarczycy, niewydolności nerek, nadciśnieniu tętniczym, osteoporozie, miastenii, cukrzycy, upośledzonej czynności wątroby, chorobach serca, zastoinowej niewydolności krążenia, w ostatnio przeżytym zawale serca, jaskrze, zakażeniach grzybiczych lub wirusowych, hiperlipidemii, hipoalbuminemii. Prednizon podawany w średnich i dużych dawkach może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, retencję wody i sodu oraz zwiększone wydalanie potasu. Prednizon powoduje także zwiększone wydalanie wapnia.</p>
	<p>Pozwolenie FDA/EMA</p>	<p>bd</p>

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z przekazanymi danymi NFZ, liczba pacjentów z rozpoznaniem C83 w 2012 r. wyniosła **6 644** osób, natomiast w roku 2013 – **6 697** pacjentów.

Źródło: dane NFZ

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano łącznie 1 483 przypadki chłoniaków nieziarniczych rozlanych.

Tabela 10. Liczba zachorowań - pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
Chłoniaki nieziarnicze rozlane	704	728	752	825	712	771

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/krm> (dostęp w dniu 28.05.2014 r.)

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Tabela 11. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Droga podania	Mechanizm działania
Lenalidomid	Revlimid	Doustna, Kapsułka twarda	Grupa farmakoterapeutyczna: Lek immunomodulujący. Kod ATC: L04AX04 Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwingiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek 22 szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty. W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, wykazano selektywną zdolność lenalidomidu do hamowania wzrostu nieprawidłowych klonów komórkowych przez wywołanie apoptozy w komórkach z delecją 5q.

Źródło: ChPL Revlimid

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych przedmiotowej technologii.

Tabela 12. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji ocenianego produktu leczniczego na terenie Polski

	Revlimid
Substancja czynna	lenalidomid
Kod ATC	L04AX04
Grupa farmakoterapeutyczna	lek immunomodulujący
Dawka DDD wg WHO	10 mg
Postać farmaceutyczna	kapsułki twarde
Zarejestrowane opakowania	21 kapsulek 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg
Droga podania	doustna
Dawkowanie na podstawie ChPL	Szpiczak mnogi – dawka początkowa 25 mg/d. w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zespoły mielodysplastyczne – dawka początkowa 10 mg/d. w dniach 1-

	Revlimid
	21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach.
Status leku sierocego	tak
Procedura rejestracyjna	centralna
Data pierwszego dopuszczenia do obrotu	EMA – 14 czerwca 2007 r., data przedłużenia: 14 czerwca 2012 r. FDA – 8 grudnia 2000 r.
Przeciwwskazania	Kobiety ciężarne. Kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Inne informacje	Leczenie produktem Revlimid powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Źródło: ChPL Revlimid

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Tabela 13. Wskazania rejestracyjne ocenianego produktu leczniczego

Substancja czynna	Wskazanie zarejestrowane	Dawka i schemat dawkowania
Lenalidomid	<p>Szpiczak mnogi Produkt Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.</p> <p>Zespoły mielodysplastyczne Produkt Revlimid jest wskazany do leczenia pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.</p>	<p>Szpiczak mnogi Zalecana dawka Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych (patrz punkt 4.4). Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.</p> <p>Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofilii (ang. ANC - Absolute Neutrophil Count) wynosi $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$ lub $< 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.</p> <p>Zespoły mielodysplastyczne Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofilii (ANC) wynosi $< 0,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 25 \times 10^9/l$.</p> <p>Zalecana dawka Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych (patrz punkt 4.4)</p>

Źródło: ChPL Revlimid

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: **lenalidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C83 – chłoniak nieziarniczy rozlany.**

Źródło: korespondencja MZ

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Lenalidomid:

Leczenie dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia (w skojarzeniu z deksametazonem) oraz w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Źródło: ChPI Revlimid

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Produkt leczniczy Revlimid (lenalidomid) był już przedmiotem obrad AOTM. Wydane w tej sprawie stanowisko i rekomendację przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Dokumenty Nr i data wydania Nazwa świadczenia	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku)</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2014 z dnia 28 marca 2014 r. dot.</p> <p>Rekomendacja nr 92/2014 z dnia 28 marca 2014 r. Prezesa AOTM</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D47.1. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie znaleziono przekonujących dowodów naukowych dokumentujących skuteczność działania lenalidomidu we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu D47.1. Warto podkreślić, że do chwili obecnej łączy się w międzynarodowej systematyce ICD-10 do sprecyzowania grupy wskazań przypisanych powyższemu kodowi. W odnalezionych publikacjach grupy pacjentów leczonych lenalidomidem są niejednorodne, także ze wskazaniami wykraczającymi formalnie poza kod D47.1. Leczenie jest prowadzone z reguły w terapii skojarzonej z prednizonem, a skuteczność takiej terapii nie jest wysoka wiążąc się jednocześnie ze znaczącymi i częstymi efektami niepożądanymi. Warto jest podkreślić, że w roku 2013 do płatnika publicznego wpłynął tylko 1 wniosek o refundację terapii lenalidomidem we wskazaniach objętych kodem D47.1. Nie otrzymano żadnych opinii ekspertów w tej sprawie, co jest wyrazem dodatkowego zdystansowania się do wnioskowanej technologii ze strony środowiska specjalistów. Stanowi to o praktycznej weryfikacji klinicznej zasadności stosowania tej technologii wobec dostępności akceptowanych komparatorów</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Nie odnaleziono przekonujących dowodów naukowych wskazujących na skuteczność działania lenalidomidu we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu D47.1. W odnalezionych publikacjach grupy pacjentów leczonych lenalidomidem są niejednorodne, także ze wskazaniami wykraczającymi formalnie poza kod D47.1. Leczenie jest prowadzone z reguły w terapii skojarzonej z prednizonem, a skuteczność takiej terapii nie jest wysoka oraz wiąże się ze znaczącymi i częstymi działaniami niepożądanymi. W roku 2013 do płatnika publicznego wpłynął tylko 1 wniosek o refundację terapii lenalidomidem we wskazaniach objętych kodem D47.1. Nie otrzymano żadnych opinii ekspertów w tej sprawie, co jest wyrazem dodatkowego zdystansowania się do wnioskowanej technologii ze strony środowiska specjalistów.</p>
<p>C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna)</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 20/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Prezesa AOTM</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w ostrych białaczkach limfoblastycznych (ICD-10 C91.0) w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Brak dowodów naukowych wskazujących na skuteczność lenalidomidu w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych, a nadto stosowanie lenalidomidu wiąże się ze znaczącą częstością poważnych zdarzeń niepożądanych.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna). <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii lenalidomidem w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych. Brak jest dowodów naukowych wskazujących na skuteczność wskazanej substancji w wymienionym wskazaniu. W komunikatach dotyczących bezpieczeństwa producent leku w porozumieniu z European Medicines Agency i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych nie zaleca stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych.</p>
<p>C91.1 (Przewlekła białaczka limfocytowa)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego</p>

Dokumenty Nr i data wydania Nazwa świadczenia	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 36/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa AOTM</p>	<p>leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014. W wytycznych lenalidomid wymieniany jest jako jedna z opcji leczenia pacjentów z dużym ryzykiem (nawrót, oporność choroby, del (17p i 11q)). Jednakże podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z EMA i URPL wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Również FDA i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania lenalidomidu w przewlekłej białaczce limfocytowej.</p>	<p>obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu zakwalif kowanym do kodu ICD-10 C91.1</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii lenalidomidem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z European Medicines Agency i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Food and Drug Administration i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.</p>
<p>C81 (Choroba Hodgkina)</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 39/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa AOTM</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalif kowanym do kodu ICD-10 C81 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Nie odnaleziono rekomendacji ani mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania lenalidomidu we wskazaniu C81 (choroba Hodgkina). Przesłanek do stosowania tej technologii wobec możliwości wykorzystania szeregu komparatorów o udokumentowanej skuteczności nie przedstawiają w swoich opiniach także eksperci. Pomiot odpowiedzialny w porozumieniu z EMA oraz URPL wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Również FDA i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalif kowanym do kodu ICD-10: C81.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, za nieuzasadnione finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalif kowanym do kodu ICD-10: C81. Nie odnaleziono rekomendacji ani mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania lenalidomidu we wskazaniu C81 (choroba Hodgkina). Przesłanek do stosowania tej technologii wobec możliwości wykorzystania szeregu komparatorów o udokumentowanej skuteczności nie przedstawiają w swoich opiniach także eksperci. Podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z EMA i URPL wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Również FDA i Prescirezaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.</p>
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 209-212/2013 z dnia 14 października 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 136/2013 z dnia 14 października 2013</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada uważa za zasadne finansowanie leku Revlimid (lenalidomid) ze środków publicznych [redacted]</p> <p>[redacted] Lek powinien być dostępny bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednisonem, lub innymi cytotatykami, może być skuteczną opcją terapeutyczną dla chorych na szpiczaka opornego/nawrotowego. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zalecano schematy oparte na lenalidomidzie do stosowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, szczególnie z neuropatią. Najczęściej rekomendowano jego skojarzenie z deksametazonem. Lenalidomid jest terapią doustną o poznanym profilu bezpieczeństwa stosowaną najczęściej ambulatoryjnie. W związku z faktem, iż wiarygodność analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet należy uznać za ograniczoną, zdaniem Rady konieczne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka, który obniży cenę leku poniżej ceny progowej zbytu netto wskazanej w</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Revlimid.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do monoterapii deksametazonem zarówno u pacjentów stosujących wcześniej ≥ 1 oraz ≥ 2 terapie, w odniesieniu do takich punktów końcowych jak m.in. wydłużenie czasu do progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej i częściowej) oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia: stabilizacji choroby, progresji choroby. Dodatkowo w populacji stosującej wcześniej ≥ 1 terapię w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w porównaniu do komparatora wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść badanej interwencji pod względem wydłużenia przeżycia całkowitego oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu. Mając na uwadze powyższe oraz światowe wytyczne kliniczne, które przemawiają na korzyść lenalidomidu w terapii skojarzonej z deksametazonem, finansowanie wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych należy uznać za zasadne. Jednocześnie Prezes uważa za konieczne docelowe stworzenie jednolitego programu</p>

Dokumenty Nr i data wydania Nazwa świadczenia	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
	wynikach analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	leczenia chorych na szpiczaka mnogiego, obejmującego kilka schematów leczenia. Zdaniem Prezesa, zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jest niewystarczający i powinien zostać zmodyfikowany.
<p>C90.0 (szpiczak mnogi)</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 31/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa AOTM</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem obniżenia ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Szpiczak mnogi jest chorobą przewlekłą, z powtarzającymi się nawrotami. Uzyskanie kolejnej remisji jest możliwe dzięki lekom o mechanizmie działania innym niż poprzednio stosowane. Warunek ten spełnia Lenalidomid w skojarzeniu z dexametazonem. Tego rodzaju terapia wydłuża okres między remisjami oraz czas przeżycia, wyróżniając się nadto brakiem działania neurotoksycznego, spotykanego po innych lekach stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego. Koszt leczenia jest bardzo wysoki i przekracza ustawowy próg opłacalności. Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, po obniżeniu kosztów terapii poniżej ustawowego progu opłacalności, świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych: podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których po stosowanym uprzednio co najmniej jednym schemacie leczenia nie uzyskano powodzenia lub wystąpiły objawy nietolerancji.</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowno uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia”. Warunkiem dalszego finansowania terapii powinno być obniżenie ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie, przychylając się do uzasadnienia zawartego w Stanowisku Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa, iż warunkiem dalszego finansowania terapii powinno być obniżenie ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej. Choroba składa się z nawrotów i remisji, stąd większość chorych na szpiczaka mnogiego wymaga wielu linii leczenia. Celem aktualnie wprowadzanych schematów leczenia jest wydłużanie całkowitego przeżycia, a przyjęte sposoby kontynuacji leczenia po uzyskaniu najlepszej odpowiedzi oraz nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego przedłużają czas wolny od progresji. Blisko połowa chorych wykazuje oporność na leczenie I linii, a ci którzy odpowiedzieli na terapię, w miarę trwania choroby wykazują narastającą oporność. Progresja występuje u większości chorych, a czas trwania remisji po nawrocie skraca się z każdą kolejną linią leczenia. Uzyskanie kolejnej remisji wymaga zastosowania leku o innym mechanizmie działania. Wnioskowana terapia zapewnia większy wybór w zakresie kolejnej opcji leczenia, wydłuża okres między remisjami oraz czas przeżycia, wyróżniając się nadto brakiem działania neurotoksycznego. Koszt leczenia jest wysoki, przekracza ustawowy próg opłacalności, stąd Prezes Agencji uznaje za wskazane obniżenie kosztów terapii.</p>
<p>D46 (Zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne)</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2012 z dnia 16 marca 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 11/2012 z dnia 16 kwietnia 2012 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości po ponownym przeanalizowaniu świadczenia „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” uważa za niezasadne jego usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. U chorych z zespołem mielodysplastycznym Rada proponuje ograniczenie finansowania ocenianego świadczenia do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del (5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi. Rada uważa za zasadne podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Po dokonaniu poszerzonej analizy bezpieczeństwa, Rada nie odnalazła informacji, które wpływałyby na zmianę ogólnych wniosków dotyczących bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w MDS, w porównaniu do wniosków z poprzedniego raportu. Jednocześnie Rada zwróciła uwagę na to, że w 2012 roku opublikowano badanie obserwacyjne Ades 20122</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”. Jednocześnie Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ww. świadczenia w odniesieniu do podgrupy chorych z aberracją chromosomalną del (5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi. Ponadto Prezes przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości, iż zasadne jest podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem 1 Rady Przejrzystości, uważa za zasadne utrzymanie finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością</p>

Dokumenty Nr i data wydania Nazwa świadczenia	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
	<p>w którym populację badaną stanowili pacjenci z MDS del5q. Czteroletnia skumulowana zapadalność na AML od momentu rozpoznania wynosiła 9.0% w grupie lenalidomidu i 15.7% w grupie kontrolnej, nie różniła się zatem istotnie. Pomimo ograniczeń metodologicznych (brak randomizacji) wyniki badania Ades 2012 potwierdzają, zdaniem Rady, istotne znaczenie lenalidomidu w leczeniu chorych z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q).</p> <p>Rada ponownie zwraca uwagę na bardzo wysokie koszty leczenia lenalidomidem w relacji do uzyskiwanego efektu leczniczego, zwłaszcza w świetle działań niepożądanych tego preparatu. Lenalidomid jest pochodną talidomidu, a więc prostą cząsteczką chemiczną o niskich kosztach syntezy, co powinno stanowić przesłankę dla obniżenia ceny leku.</p>	<p>wymagającą przetoczeń. Jednocześnie, w ślad za stanowiskiem Rady, uważa za zasadne podjęcie działań zmierzających do obniżenia ceny wnioskowanego leku, która jest bardzo wysoka w porównaniu do uzyskiwanego efektu leczniczego, zwłaszcza w świetle występujących działań niepożądanych. Jednocześnie Prezes przychylił się do stanowiska Rady, iż w po wykonaniu poszerzonej analizy bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w MDS, w porównaniu do wniosków z poprzedniego raportu. Wyniki dostępnych badań klinicznych wskazują na potwierdzoną skuteczność lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z delecją na chromosomie 5, u których lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5). Lenalidomid istotnie poprawia jakość życia pacjentów z MDS i pozwala uniezależnić się od przetoczeń krwi. Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów klinicznych wskazują na zasadność finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych u precyzyjnie określonej populacji pacjentów, u której terapia daje określone wymierne korzyści kliniczne.</p>
<p>D46 (Zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne)</p> <p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 99/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 83/2011 z dnia 21 listopada 2011 r</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania i zmianę poziomu finansowania „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” poprzez refundację leku u pacjentów z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń krwi, w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej z obecnego stanu wiedzy wynika, że w ściśle wyselekcjonowanej populacji pacjentów z rozpoznaniem zespołu mielodysplastycznego/mieloproliferacyjnego (MDS/MPD – ang. myelodysplastic syndromes / myeloproliferative diseases) z aberracją chromosomalną del(5q) stosowanie lenalidomidu daje istotne korzyści kliniczne, między innymi w postaci uniezależnienia pacjenta od przetoczeń. Wydatki ponoszone obecnie przez płatnika publicznego z tytułu finansowania lenalidomidu w terapii MDS/MPD są jednak bardzo wysokie. Zarówno dowody naukowe, wytyczne praktyki klinicznej i opinie ekspertów, jak również wysoki koszt terapii, wskazują na zasadność ograniczenia finansowania rozpatrywanego świadczenia do MDS/MPD z del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń. Dalsze finansowanie lenalidomidu w ramach chemioterapii niestandardowej może być opłacalne dla płatnika publicznego, pod warunkiem istotnego ograniczenia kosztów terapii (poprzez obniżenie ceny leku) i przyjęcia proponowanych kryteriów kwalifikacji pacjentów.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”. Jednocześnie w warunkiem utrzymania dotychczasowego sposobu finansowania jest obniżenie kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50 %. Terapia powinna być skierowana do populacji pacjentów ze zidentyfikowaną i potwierdzoną aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń, w przebiegu zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” (MDS/MPD) w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez refundację leku u pacjentów z MDS/MPD z aberracją chromosomalną del(5q) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń, pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii miesięcznej o co najmniej 50%. Wyniki dostępnych badań klinicznych wskazują na potwierdzoną skuteczność lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z delecją na chromosomie 5., u których lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5. Lenalidomid istotnie zwiększa jakość życia pacjentów z MDS i pozwala uniezależnić się od przetoczeń. Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów klinicznych wskazują na zasadność finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych u precyzyjnie określonej populacji pacjentów, u której terapia daje określone wymierne korzyści kliniczne. Równocześnie, z uwagi na wysokie koszty wnioskowanej technologii, Prezes Agencji uważa za wskazane znaczące obniżenie kosztów terapii miesięcznej, o co najmniej 50%, sugerując</p>

Dokumenty Nr i data wydania Nazwa świadczenia	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
		możliwości zastosowania mechanizmów podziału ryzyka (risk sharing schemes) oraz umieszczenie leku w programie lekowym, zgodnie z art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
C90.0 (Szpiczak mnogi) Uchwała nr 54/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania lenalidomidu (Revlimid®)	Rada Konsultacyjna rekomenduje nie finansowanie lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim w ramach wykazu leków refundowanych. Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie lenalidomidu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii talidomidem z deksametazonem w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, po obniżeniu kosztów terapii do poziomu terapii bortezomibem.	-

Źródło: aotm.gov.pl (dostęp w dniu 29.05.2014 r.)

2.3.2. Komparatory

Informacje na temat technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w omawianym wskazaniu zestawiono w rozdziale 2.2.2. *Opis świadczeń alternatywnych* oraz w załączniku 9.2. *Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce wybranych interwencji stosowanych w rozpoznaniach C83*

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

Przedmiotem obrad AOTM były inne interwencje stosowane w leczeniu chłoniaków nieziarniczych. Opracowane stanowiska i rekomendacje dotyczyły wskazań zakwalifikowanych do kodu wg ICD-10: C83.

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

Tabela 15. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania Nazwa świadczenia	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Chłoniaki nieziarnicze</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83 /2012 z dnia 24 września 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 73/2012 z dnia 24 września 2012 r. Prezesa AOTM</p>	<p><u>Zalecenia</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem NHL, leczonych z zastosowaniem schematu R-CHOP, u których przekroczona została skumulowana dawka życiowa antracyklin (500 mg/m²).</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Podawanie doksorubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową, zależną od wieku, chorób i terapii przebytych. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na doksorubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej. w przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną (przekroczenie skumulowanej dawki życiowej) zastosowanie postaci lizosomalnych, pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych o ograniczonej wiarygodności, może umożliwić uzyskanie zamierzonej efektywności terapeutycznej. Ze względu na konieczność indywidualizacji kwalifikacji do leczenia i zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi, finansowanie powinno nadal odbywać się w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. U pacjentów, którzy otrzymywali preparat lizosomalny, rzadziej dochodzi do rozwoju objawowej i bezobjawowej niewydolności serca, obniżenia frakcji wyrzutowej i liczby zdarzeń kardiologicznych. Korzystny profil toksyczności doksorubicyny liposomalnej przemawia za jej stosowaniem u pacjentów osłabionych (ze względu na wiek, wcześniejsze leczenie, współistniejące choroby).</p>	<p><u>Zalecenia</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Podawanie doksorubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową zależną od wieku, chorób i przebytych terapii. Doksorubicyna lizosomalna w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa odnośnie kardiotoksyczności (...) przy równoczesnym utrzymaniu skuteczności przeciwnowotworowej. Pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych (ponadto o ograniczonej wiarygodności) można wnioskować, że w przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną spowodowanego występowaniem przeciwwskazań kardiologicznych, zastosowanie postaci lizosomalnej umożliwi dostęp leczenia m.in. dla tej populacji chorych. Ze względu na zastosowanie Myocetu® w leczeniu chłoniaków nieziarniczych jako terapii poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz z uwagi na konieczność zindywidualizowania kwalifikacji pacjentów do leczenia w ocenie Prezesa Agencji finansowanie niepegylowanej doksorubicyny lizosomalnej powinno odbywać się w ramach programu lekowego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p>
<p>Indolentny chłoniak nieziarniczy</p> <p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 29/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 21/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r. Prezesa AOTM</p>	<p><u>Zalecenia</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> W opinii Rady Konsultacyjnej dowody naukowe w zakresie efektywności klinicznej bendamustyny u chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym w progresji po leczeniu rytuksymabem są słabej jakości. Jednocześnie jednak, z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. z dużych prób klinicznych z randomizacją) jest mało prawdopodobne, w związku z czym ocena musi opierać się na dostępnych danych niższej jakości i opinii ekspertów klinicznych. Ze względu na brak badań</p>	<p><u>Zalecenia</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w omawianym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji przychyliła się do argumentów zawartych w stanowisku RK, iż dowody naukowe w zakresie efektywności klinicznej bendamustyny u chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym w progresji po leczeniu rytuksymabem są słabej jakości. Jednocześnie jednak, z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie dowodów naukowych wysokiej jakości jest mało</p>

Dokumenty Nr i data wydania Nazwa świadczenia	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
	<p>porównawczych nie jest możliwe dokonanie w pełni wiarygodnej oceny ekonomicznej, jednak zaprzestanie finansowania bendamustyny może doprowadzić do wzrostu wydatków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, ponieważ alternatywna chemioterapia niestandardowa stosowana w rozpatrywanym wskazaniu jest droższa od bendamustyny. Bendamustyna powinna być dostępną opcją leczniczą; zgodnie ze wskazaniami lek ten jest stosowany po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych i dlatego bendamustyna powinna zostać umieszczona w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p>	<p>prawdopodobne. Zgodnie ze wskazaniami, bendamustyna jest stosowana po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych. Zaprzestanie finansowania bendamustyny może doprowadzić do wzrostu wydatków NFZ, ponieważ alternatywna chemioterapia stosowana w omawianym wskazaniu jest droższa. Powyższe argumenty wskazują na zasadne umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p>

Źródło: aotm.gov.pl (dostęp w dniu 29.05.2014 r.)

3. Opinie ekspertów

Brak.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 29 maja 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania substancji lenalidomid we wskazaniu ICD-10: C83 (chłoniak nieziarniczy rozlany), z użyciem słów kluczowych: *non-Hodgkin lymphoma*, *lymphoma*, *non-Hodgkin*, *non-follicular lymphoma*.

Przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- TRIP Database,
- Guidelines Advisory Committee,
- National Guideline Clearinghouse,
- The Guidelines International Network (G-I-N),
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE),
- The National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

W sposób niesystematyczny przeszukiwano zasoby Internetu oraz przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach następujących organizacji:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – USA,
- National Cancer Institute (NCI) – USA,
- The European Society for Medical Oncology (ESMO) - Europa,
- Alberta Health Services (AHS) – Kanada,
- Polska Unia Onkologii (PUO) – Polska.

Wyszukane rekomendacje zweryfikowano pod kątem zgodności z technologią interwencyjną. Informacje na temat zastosowania substancji lenalidomid w chłoniakach nieziarniczych rozlanych przedstawiono poniżej.

Tabela 16. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia chłoniaków nieziarniczych rozlanych

Kraj / region	Organizacja, rok/	Rekomendowane interwencje	Lenalidomid
Polska	PUO 2013	<p>ICD-10: C83.7 - Chłoniak Burkitta, (BL, Burkitt lymphoma)</p> <p>Leczeniem z wyboru jest intensywna immunochemioterapia z zastosowaniem dużych dawek leków alkilujących i antymetabolitów oraz leczenia dokanałowego. Rekomendowane programy leczenia: CODOX-M/IVAC [cyklofosfamid, winkrystyna (onkowina), doksorubicyna, Mtx, ifosfamid, etopozyd (wepezyd), cytarabina (Ara-C)], ostatnio stosowane w skojarzeniu z rytuksymabem, składające się z 2 kursów R-CODOX-M podawanych naprzemiennie z 2 kursami R-IVAC. Ponadto stosowany jest GMALL B-ALL/NHL 2002, który obejmuje 6 bloków 5-dniowej chemioterapii zawierającej Mtx (1500 mg/m²), cytarabinę (4000 mg/m²), cyklofosfamid, ifosfamid, windezynę, doksorubicynę i deksametazon. Każdy blok chemioterapii jest poprzedzony podaniem rytuksymabu. Ponadto stosuje się trójlewkowe leczenie dokanałowe. Leczenie rozpoczyna się od prefazy zawierającej cyklofosfamid w dawkach frakcjonowanych i deksametazon.</p>	Rekomendacja nie wymienia lenalidomidu w leczeniu chłoniaka Burkitta
		<p>ICD-10: C83.0 - Chłoniaki nieziarnicze rozlane z małych komórek B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chłoniak limfoplazmatyczny, (LPL, lymphoplasmacytic lymphoma) <p>Leczenie LPL wydzielającego inne białko monoklonalne niż IgM jest podobne jak dla makroglobulinemii Waldenströma (WM), ale u takich chorych znacznie rzadziej obserwuje się zespół nadlepkości czy obwodowe neuropatie. Z kolei podejście terapeutyczne do LPL niewydzielającego powinno być takie, jak w FL (chłoniak grudkowy). [Zalecane przez PUO leczenie WM (kod ICD-10: C88.0)] Schematy stosowane w I linii leczenia: RCD, RT, R-CHOP, RCD, RF, RC, CC, FC, RCC, RFC. Rekomendowane opcje terapeutyczne dla kolejnych linii leczenia: - stosowane w monoterapii: kladrybina lub fludarabina, chlorambucyl, talidomid, rytuksymab, alemtuzumab, bortezomib; - stosowane w polichemioterapii: CC lub FC, RF, RC, RCC, T-Dex, RFC, R-CHOP</p>	Rekomendacja nie wymienia lenalidomidu w leczeniu chłoniaka limfoplazmatycznego i węzłowego chłoniaka strefy brzeżnej
		<ul style="list-style-type: none"> • Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej, (NMZL, nodal marginal zone lymphoma) <p>Leczenie jest takie samo jak u chorych na chłoniaka grudkowego (FL, follicular lymphoma) o podobnym zaawansowaniu.</p>	

Kraj / region	Organizacja, rok/	Rekomendowane interwencje	Lenalidomid
		<p><u>Zalecane przez PUO leczenie FL (kod ICD-10: C82)</u>: W przypadku zlokalizowanego nowotworu, rekomendowana jest radykalna radioterapia obszarów pierwotnie zajętych (IF-RT), w dawce 24–30 Gy. Alternatywną opcją wobec IF-RT jest immunochemioterapia z IF-RT lub bez. Rekomendowanym leczeniem pierwszej linii jest immunochemioterapia według schematu R-CHOP lub R-CVP.</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.</p>	
		<p>ICD-10: C83.1 - Chłoniaki z komórek płaszczka, (MCL- mantle cell lymphoma)</p> <p>Charakterystyczną cechą kliniczną MCL jest początkowa podatność na chemioterapię wielolekową z zastosowaniem rytuksymabu lub bez niego, ale nieuchronnie występują nawroty, zwykle w okresie 1–2 lat, i wtórna oporność na leczenie. Stosowanie rytuksymabu wraz z chemioterapią w indukcji remisji powinno być postępowaniem standardowym, mimo że MCL nie jest wymieniony we wskazaniach charakterystyki produktu leczniczego, ponieważ zastosowanie tego przeciwciała wiąże się ze znaczącym statystycznie i istotnym klinicznie wzrostem częstości remisji, czasu jej trwania oraz czasu przeżycia całkowitego, co wynika z badania randomizowanego i metaanaliz.</p> <p>W przypadkach progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii oraz nawrotu stosuje się programy chemioterapii lub immunochemioterapii zawierające inne leki niż w leczeniu początkowym: DHAP, ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), Hyper-CVAD, bendamustynę lub nukleozydy purynowe (FC, fludarabina, kladrybina). Nowymi lekami o udokumentowanej aktywności u chorych na MCL są także: bortezomib, tamsirolimus (inhibitor szlaku mTOR) i lenalidomid.</p>	<p>Lenalidomid jest rekomendowany w leczeniu chłoniaków z komórek płaszczka.</p>
		<p>ICD-10: C83.3 - Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma)</p> <p>Mimo agresywnego przebiegu klinicznego, DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię. Dlatego, inaczej niż w przypadku chłoniaków indolentnych, leczenie chorych na DLBCL powinno być wdrożone jak najwcześniej. Leczeniem z wyboru DLBCL o ograniczonym stopniu zaawansowania (I–II wg Ann Arbor, bez bulky tumor) jest zastosowanie 2–4 cykli immunochemioterapii według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) co 21 dni oraz uzupełniającej radioterapii na pola pierwotnej lokalizacji chłoniaka (35–40 Gy IF-RT). Alternatywą jest przedłużenie immunochemioterapii do 6 cykli R-CHOP, bez uzupełniającej radioterapii. W przypadku DLBCL o większym stopniu zaawansowania (II z buky tumor oraz III–IV wg Ann Arbor) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 6–8 cykli immunochemioterapii R-CHOP co 21 dni. Konsolidację leczenia indukującego remisję za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej z zastosowaniem schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan).</p>	<p>Rekomendacja nie wymienia lenalidomidu w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych z dużych komórek B.</p>
<p>Polska</p>	<p>Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów 2010</p>	<p>ICD-10: C83.3 - Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma)</p> <p>U chorych młodszych (<60 roku życia), z niskim i pośrednim-niskim indeksem prognostycznym według aa-IPI (indeks <1) standardowe leczenie polega na podaniu 6–8 cykli immunochemioterapii, w postaci skojarzenia przeciwciała monoklonalnego anti-CD20, rytuksymabu, oraz cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu (schemat R-CHOP), w odstępach 21-dniowych (R-CHOP-21). U chorych <60 roku życia z wysokim i pośrednim-wysokim indeksem prognostycznym (aa-IPI >2) nie ma obecnie standardów terapii zapewniających jej wystarczającą skuteczność. Najczęściej jednak stosuje się 6–8 cykli CHOP skojarzonych z 8 dawkami rytuksymabu, podawanych w odstępach 21-dniowych. Proponuje się także intensyfikację leczenia w postaci R-CHOP-14 lub innych schematów, takich jak R-ACVBP-14 (rytuksymab, doksorubicyna, windezyzna, cyklofosfamid, bleomycyna, prednizon). U chorych w wieku 60–80 lat, standardem leczenia jest podanie 6–8 cykli R-CHOP-21 dni. W niektórych ośrodkach stosuje się 6 cykli R-COP-14. U chorych starszych (> 80 lat) zaleca się leczenie kojarzące rytuksymab z mniej intensywną chemioterapią, po uwzględnieniu stanu ogólnego oraz chorób towarzyszących.</p> <p>ICD-10: C83.1 - Chłoniaki z komórek płaszczka, (MCL- mantle cell lymphoma)</p> <p>W przypadku planowania agresywnego leczenia z konsolidacją pod postacią wysokodawkowanej chemioterapii i autoSCT, zaleca się rozpoczęcie terapii od R-CHOP lub podobnego cyklu. Bardzo dobre rezultaty przynosi leczenie według schematu CVAD, szczególnie skojarzonego z rytuksymabem i bortezomibem (VcR-CVAD), co jednak wiąże się z wyraźnym wzrostem neurotoksyczności. U osób starszych czy z innymi względów niekwalifikujących się do takiego sposobu leczenia należy rozważyć terapię z zastosowaniem programów R-CHOP, R-COP, czy R-BOP.</p> <p>Nie ma dotąd jednoznacznych standardów także dla leczenia choroby odpornej na leczenie I linii i nawrotów choroby. Aktywne wydają się schematy oparte na cisplatynie, gemcytabinie czy ANP (R-FC, R-FCM). Potwierdzenia wymaga aktywność lenalidomidu, bortezomibu, czy bendamustyny.</p>	<p>Rekomendacja nie wymienia lenalidomidu w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych z dużych komórek B.</p> <p>Lenalidomid wymieniony jest jako opcja terapeutyczne wymagająca dalszych badań w celu oceny skuteczności w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych z komórek płaszczka.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok/	Rekomendowane interwencje	Lenalidomid
		<p>ICD-10: C83.0 - Chłoniak B-komórkowe strefy brzeżnej Zasady leczenia <u>grudkowego chłoniaka strefy brzeżnej</u> zasadniczo nie odbiegają od terapii chłoniaka grudkowego (FL). Leczeniem z wyboru <u>pierwotnego śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej</u> pozostaje wciąż splenektomia, chociaż ostatnio uważa się, że zastosowanie rytuksymabu w monoterapii lub w skojarzeniu z PNA daje porównywalne rezultaty. Z pewnością taka opcje leczniczą należy rozważyć u chorych nie kwalifikujących się do operacji, a także u chorych z zajęciem szpiku czy limfadenopatią. To samo dotyczy pacjentów z chorobą nawrotową.</p>	Rekomendacja nie wymienia lenalidomidu w leczeniu chłoniaków B -komórkowych strefy brzeżnej.
Europa	ESMO 2012	<p>ICD-10: C83.3 - chłoniaki niezziarnicze rozlane z dużych komórek B, (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma). Strategia leczenia powinna być zależna od wieku, skali IPI oraz możliwości podania leków. 6-8 cykli chemioterapii z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (CHOP) w skojarzeniu z 6-8 dawkami rytuksymabu co 21 dni jest aktualnym standardem leczenia.</p>	Rekomendacja nie wymienia lenalidomidu w leczeniu chłoniaków niezziarnicznych rozlanych z dużych komórek B.
Kanada	AHS 2013	<p>ICD-10: C83.3 - chłoniaki niezziarnicze rozlane z dużych komórek B, (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma). Zalecane leczenie: Ograniczone stadium - R-CHOP x 3-6 + IFRT 15-35Gy Zaawansowane stadium - R-CHOP x 6 lub R-CHOP x 6 + HDCT/ASCT or R-CHOEP 14 x 6 + IFRT.</p>	Rekomendacja nie wymienia lenalidomidu w leczeniu chłoniaków niezziarnicznych rozlanych z dużych komórek B.
		<p>ICD-10: C83.1 - chłoniak z komórek płaszczka, (MCL- mantle cell lymphoma) Standardem leczenia jest schemat R-CHOP x 4/R-DHAP x 1-2 cykle + HDCT / TCS. Istnieje również opcja zastosowania schematu C-VAD w skojarzeniu z rutuksymabem +/- ASCT.</p>	Rekomendacja nie wymienia lenalidomidu w leczeniu chłoniaków z komórek płaszczka.
USA	NCCN 2013	<p>ICD-10: C83.0 - Chłoniaki niezziarnicze rozlane z małych komórek B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej, (NMZL, nodal marginal zone lymphoma); • Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej, (SMZL, splenic marginal zone lymphoma). <p>Leczenie takie jak w przypadku chłoniaka grudkowego (FL, follicular lymphoma) [Rekomendacje NCCN dotyczące leczenia FL]: Terapia I linii: bendamustin + rytuksymab, R-CHOP, R-CVP, rytuksymab Terapia II linii: chemoimmunoterapia I linii, FCMR, fludarabina + rytuksymab, lenalidomid + rytuksymab, radioimmunoterapia, rytuksymab, RFND.</p>	Lenalidomid jest rekomendowany w leczeniu II linii chłoniaka grudkowego (C82) oraz chłoniaków niezziarnicznych z małych komórek B (C83.0).
		<p>ICD-10: C83.1 - chłoniak z komórek płaszczka, (MCL- mantle cell lymphoma) Terapia indukcyjna (wstępna): schemat C-VAD, NORDIC, CALGB, R-CHOP/RICE, R-DHAP Terapia podtrzymująca: HDCT / TCS, Bendamustyna +/- rytuksymab, bortezomib +/- rytuksymab, FC, FCMR, FMR, lenalidomid + rytuksymab, PCR, PEPC.</p>	Lenalidomid jest rekomendowany w leczeniu chłoniaków z komórek płaszczka.
		<p>ICD-10: C83.3 - chłoniaki rozlane z dużych komórek B, (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma). Terapia pierwszej linii: R-CHOP, EPOCH. Terapia drugiej linii stosowana u pacjentów, u których planuje się terapię wysokimi dawkami chemioterapii wraz z przeszczepem komórek macierzystych: DHAP, ESHAP, GDP, GemOx, ICE. Terapia drugiej linii stosowana u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami chemioterapii: Bendamustyna +/- rytuksymab, CEPP +/- rytuksymab, CEOP +/- rytuksymab, DA-EPOCH, GDP +/- rytuksymab, GemOx +/- rytuksymab, lenalidomid +/- rytuksymab, rytuksymab</p>	Lenalidomid jest rekomendowany w leczeniu chłoniaków niezziarnicznych rozlanych z dużych komórek B
		<p>ICD-10: C83.7 - Chłoniak Burkitta, (BL, Burkitt Lymphoma) Terapia indukcyjna (wstępna): CALGB 10002 +/- rytuksymab, CODOX-M +/- rytuksymab, EPOCH, CVAD. Terapia drugiej linii: EPOCH, RICE, RIVAC, RGDP, HDAC.</p>	Rekomendacja nie wymienia lenalidomidu w leczeniu chłoniaka Burkitta
USA	NCI 2013	<p>ICD-10: C83.5 - Chłoniak limfoblastyczny, (Lymphoblastic Lymphoma) Pacjenci dorośli: W leczeniu chłoniaków indolentnych I-II stopnia rekomendowana jest radioterapia, rytuksymab z/bez chemioterapii, strategia bacznej obserwacji („watchful waiting”). Dla rozpoznania II/III/IV stopnia strategia bacznej obserwacji a dla pacjentów z objawami: rytuksymab, analogi puryn (fludarabina, kładrabina), leki alkilujące (z/bez steroidów), chemioterapia wielolekowa, radioimmunoterapia. Dostępne opcje terapeutyczne pozwalają na uzyskanie niskiego odsetka wyleczeń. Standardowo w II linii stosuje się: chemioterapię jedno- lub wielolekową (w tym analogi puryn), rytuksymab, lenalomid, radioimmunoterapię, radioterapię paliatywną. W przypadku transformacji do bardziej agresywnej postaci choroby stosuje się leczenie adekwatne do typu choroby. W leczeniu LBL schemat postępowania jest podobny do ALL. Standardem leczenia dzieci z chłoniakiem limfoblastycznym jest schemat: GER-GPOH-NHL-BFM-95: prednizon, deksametazon, winkrystyna, doksorubicyna, daunorubicyna, l-asparaginaza, cyklofosfamid, cytarabina, metotreksat oraz radioterapia</p>	Lenalidomid jest rekomendowany w II linii leczenia chłoniaków limfoblastycznych u dorosłych pacjentów.

Kraj / region	Organizacja, rok/	Rekomendowane interwencje	Lenalidomid
<p>Zastosowane skróty: Mtx - metotreksat; CC - kładrybina, cyklofosfamid; FC - fludarabina, cyklofosfamid; RC - rytuksymab, kładrybina; RCC - rytuksymab, kładrybina, cyklofosfamid; RCD - rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon; R-CHOP - rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; RF - rytuksymab, fludarabina; RFC - rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid; RT - rytuksymab, talidomid, T-Dex - talidomid, deksametazon, auto-HSCT - autologous hematopoietic stem cell transplantation; IF-RT- involved field radiotherapy; HDCT- high-dose chemotherapy; C-VAD - cyklofosfamid + winkrystyna, adriamycyna,deksametazon; DHAP - deksametazon , cytarabina + cisplatyna; CVP - cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; FCMR - fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron, rytuksymab; RFND - fludarabina, mitoksantron, rytuksymab, deksametazon; NORDIC - rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, deksorubicyna, prednizon; CALGB - rytuksymab, metotreksat + CHOP; RICE - rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etoposyd; FMR - fludarabina, mitoksantron, rytuksymab; PCR - pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab; PEPC - prednizon, etoposyd, prokarbazyna, cyklofosfamid +/- rytuksymab; EPOCH - etoposyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna + rytuksymab; ESHAP - etoposyd, metyloprednizolon, cytarabina , cisplatyna + rytuksymab; GDP - gemcytabina, deksametazon, cisplatyna; GemOx - gemcytabina, oksaliplatyna; ICE - ifosfamid, karpolatyna, etoposyd; CEPP - cyklofosfamid, etoposyd prednizon, prokarbazyna; CEOP - cyklofosfamid , etoposyd, winkrystyna, prednizon; CODOX-M - cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, metrotekstat; CALGB 10002 - cyklofosfamid, prednizon a następnie ifosfamid, metotreksat, leukoworyna, deksametazon + doksorubicyna/etoposyd/cytarabina, RIVAC - rytuksymab, ifosfamid, cytarabina. etoposyd; RGDP - rytuksymab, gemcytabina, deksametazon, cisplatyna; HDAC - high dose cytarabine</p>			

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Podczas wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia:

- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada);
- HAS – Haute Autorité de Santé (Francja);
- MSAC – Medical Services Advisory Committee (Australia);
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence (Wielka Brytania);
- ONTARIO – Ministry of Health and Long-Term Care (Kanada);
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia);
- PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency (Nowa Zelandia);
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nowa Zelandia);
- SMC – Scottish Medicines Consortium (Szkocja);

nie odnaleziono danych dotyczących refundacji substancji lenalidomid w chłoniakach nieziarnicznych rozlanych.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji w tym 13 publikacji zawierających rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem nieziarnicznym rozlanym. Wśród przedstawionych publikacji, 2 zawierały pozytywne rekomendacje (PUO, NCCN) dotyczące zastosowania lenalidomidu w leczeniu chłoniaków z komórek płaszczka, zaklasyfikowanym do kodu ICD-10: C83.1. Lenalidomid w powyższym wskazaniu wymieniony był również w rekomendacji PTHiT jako opcja terapeutyczne wymagająca dalszych badań w celu oceny skuteczności. Ponadto, w wytycznych praktyki klinicznej autorstwa NCCN oraz NCI znajdują się pozytywne rekomendacje dla zastosowania wnioskowanej technologii w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych z małych komórek B (C83.0), chłoniaków nieziarnicznych rozlanych z dużych komórek B (C83.3) oraz chłoniaków limfoblastycznych (C83.5).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania substancji lenalidomid w chłoniakach nieziarnicznych rozlanych.

Tabela 17. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PUO 2013	x			Lenalidomid jest rekomendowany w leczeniu chłoniaków z komórek płaszczka (C83.1) .
	Polska	PTHIT 2010				Lenalidomid wymieniony jest jako opcja terapeutyczne wymagająca dalszych badań w celu oceny skuteczności w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych z komórek płaszczka (C83.1) .
	Europa	ESMO 2012				Rekomendacje nie zawierają zaleceń dotyczących zastosowania lenalidomidu w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych
	Kanada	AHS 2013				
	USA	NCCN 2013	x			Lenalidomid jest rekomendowany w leczeniu: - chłoniaków nieziarnicznych z małych komórek B (C83.0) ; - chłoniaków z komórek płaszczka (C83.1) ; - chłoniaków nieziarnicznych rozlanych z dużych komórek B (C83.3) .
	USA	NCI 2013	x			Lenalidomid jest rekomendowany w II linii leczenia chłoniaków limfoblastycznych (C83.5) u dorosłych pacjentów.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje refundacyjne						Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących refundacji substancji lenalidomid w chłoniakach nieziarniczych rozlanych.

5. Finansowanie ze środków publicznych

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

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ lenalidomid we wskazaniach według ICD-10: jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu B54: Program lekowy „LENALIDOMID W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA MNOGIEGO (ICD10 C90.0)”. Lek dostępny jest bezpłatnie, należy do grupy limitowej 1120.0 Lenalidomid.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających substancje czynną *lenalidomid* finansowanych ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (C90.0). Finansowane wskazanie określa załącznik B.54. do Obwieszczenia MZ (powyższy załącznik znajduje się w Załączniku 9.2 niniejszego raportu).

Tabela 18. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną lenalidomid wg Obwieszczenia MZ (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Substancja czynna lenalidomid grupa limitowa 1120.0 Lenalidomid,							
Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	5909990086696	18 155,80	19 063,59	19 063,59	bezpłatnie	0 zł
Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	5909990086702	19 035,95	19 987,75	19 987,75	bezpłatnie	0 zł
Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	5909990086764	20 078,82	21 082,76	21 082,76	bezpłatnie	0 zł
Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	5909990086771	22 086,35	23 190,67	23 190,67	bezpłatnie	0 zł

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oceniana substancja jest również finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu odpowiadającym analizowanemu kodowi ICD-10 (C83). Dane przekazane przez Prezesa NFZ mailem z dn. 18.06.2014 r. wskazują, że w roku 2013 wydano łącznie 1 zgodę na leczenie lenalidomidem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Liczba wniosków na leczenie lenalidomidem wyniosła 1 w roku 2013, a wartość cyklu wyniosła 53 007,24 zł.

Tabela 19. Liczba wniosków i zgód na terapię lenalidomidem u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C83 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ

Rok	Rozpoznanie wg ICD-10	Lenalidomid		
		Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]
2012	C83	0	0	0
2013	C83	1	1	53 007,24

W poniższej tabeli przedstawiono koszty schematów stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym. Wykazano, że stosowanie lenalidomidu w monoterapii może kosztować płatnika publicznego około. 106 106 501,2 zł, natomiast leczenie najczęściej rekomendowanym schematem może wynieść od 18 021,15 - 72 084,6 zł.

Tabela 20. Koszt schematów stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym

Źródła danych	Nazwa schematu	Substancja czynna	Dawkowanie	Ilość substancji w mg na dzień	Ilość substancji w mg na cykl	Koszt za 1 mg	Koszt za cykl	Koszt za schemat [PLN]	Koszt leczenia pacjenta
Badanie Witzing 2011	Lenalidomid w monoterapii	Lenalidomid	25 mg/dobę od 1 do 21 dnia 28-dniowego cyklu	25 mg	525 mg	44,1 zł	23 152,5 zł	23 152,5 zł	<u>Leczenie trwające 18,4 tygodni/4,6 cykli - 106 501,2 zł</u>
Rekomendacje PUO 2013: chłoniaki z komórek płaszczka (MCL) oraz chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL)	Schemat R-CHOP	Rytuksymab	375 mg/m ² w 1 dniu cyklu	671,25 mg	671,25 mg	12,8 zł	8 616,4 zł	9 010,6 zł	od 2 do 8 cykli*: 18 021,15 - 72 084,6 zł
		Cyklofosfamid	750 mg/m ² w 1 dniu cyklu	1342,5 mg	1342,5 mg	0,05 zł	67,125 zł		
		Dokсорubicyna,	50 mg/m ² w 1 dniu cyklu	89,5 mg	89,5 mg	2,3 zł	205,85 zł		
		Winkrystyna,	1,4 mg/m ² w 1 dniu cyklu	2,5 mg	2,5 mg	27 zł	67,5 zł		
		Prednizon	100 mg/m ² w dniach 1-5	179 mg	895 mg	0,06 zł	53,7 zł		

*Dla 4,6 cykli koszt stosowania schematu R-CHOP wyniesie: **41 448,7 zł**

Założenia:

- Powierzchnia ciała została przyjęta na poziomie 1,79 m² na podstawie publikacji Sacco JJ, MacBeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: A multicentre retrospective study PLoS ONE. 2010; 5(1); przeliczenia między powierzchnią ciała a masą ciała według wzoru Takahiry: <http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/bsacalc.htm>; Wang Y, Moss J, Thisted R. Predictors of body surface area. J Clin Anesth. 1992; 4(1):4-10; DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Medicine. 1916; 17:863-71.
- Dane kosztowe w oparciu o OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 23 kwietnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.
- W badaniu Witzing 2011 leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby lub do wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych.
- Dawkowanie schematu R-CHOP zostało przedstawione na podstawie zaleceń PUO 2013. Rekomendowana liczba cykli chemioterapii wynosi od 2 do 8.

Oszacowane w powyższej tabeli koszty schematów wykorzystywanych w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych, uwzględniają jedynie koszt substancji czynnej. Schemat dawkowania lenalidomidu przyjęto zgodnie z protokołem badania Witzing 2011 tzn. 25 mg/dobę od 1 do 21 dnia 28-dniowego cyklu.

W porównaniu do standardowego leczenia stosowanego w Polsce tzn. schematu R-CHOP, koszt zastosowania lenalidomidu jest ponad 2,5 razy wyższy. Koszt zastosowania monoterapii **lenalidomidem** wynosi **23 152,5 zł**, natomiast schematu R-CHOP **9 010,6 PLN**.

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

Zgodnie z danymi NFZ (przekazanymi mailem dn. 18.06.2014 r.), jako leki wykazywane (poza ocenianymi), refundowane w ramach programów lekowych oraz chemioterapii standardowej w 2013 i 2012 roku w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem C83 najczęściej stosowano:

- Rytuksymab – u 73 pacjentów w 2012 r. i 108 w 2013 r. (Program lekowy)
- Cyklofosfamid – u 82 pacjentów w 2012 r. i 106 w 2013 r.
- Doksrubicynę – u 62 pacjentów w 2012 r. i 95 w 2013 r.
- Ondansetron – u 59 pacjentów w 2012 r. i 95 w 2013 r.
- Winkrystynę (sulfas) – u 39 pacjentów w 2012 r. i 103 w 2013 r.
- Winkrystynę – u 44 pacjentów w 2012 r.

Ponadto stosowano również: karboplatynę, cisplatynę, kladrybinę, cytarabinę, epirubicynę, etopozyd, filgrastim, fludarabinę, lenograstim, pegfilgrastim, winblastynę u 1 do 8 pacjentów w 2012 r. oraz u 1 do 5 pacjentów w 2013 r.

Tabela 21. Substancje czynne finansowane u pacjentów z rozpoznaniem zakwalifikowanymi do kodu C83

Nazwa międzynarodowa	Kod ICD10	2012		2013	
		Liczba pacjentów	Wartość leku dla cyklu	Liczba pacjentów	Wartość leku dla cyklu
Finansowanie substancji w ramach programów lekowych dla rozpoznania C83					
Rituximabum (<i>i.v.</i>)	C83	73	1 176 295,40	108	2 705 736,75
Finansowanie substancji w ramach chemioterapii standardowej dla rozpoznania C83					
Carboplatinium (<i>i.v.</i>)	C83	1	307,80		
Cisplatinium (<i>i.v.</i>)	C83	1	70,30		
Cladr binium (<i>i.v.</i>)	C83	3	2 076,27		
Cyclophosphamidum (<i>i.v.</i>)	C83	82	11 458,63	106	25 114,05
Cytarabinium (<i>i.v.</i>)	C83	2	1 125,10	1	3,57
Cytarabinium Depocyte (<i>i.v.</i>)	C83	4	75 245,02	5	53 576,64
Doxorubicinium (<i>i.v.</i>)	C83	62	9 456,72	85	16 290,60
Epirubicini Hydrochloridum (<i>i.v.</i>)	C83	7	1 970,97		
Epirubicinum (<i>i.v.</i>)	C83	2	1 257,85		
Etoposidum (<i>i.v.</i>)	C83			1	55,08
Filgrastimum (<i>i.v.</i>)	C83	8	5 365,99	1	831,60
Fludarabini Phosphas (<i>p.o.</i>)	C83			1	3 086,23
Fludarabini Phosphas	C83	1	187,87	2	288,55
Fludarabinium (<i>i.v.</i>)	C83	1	3 289,09		
Lenograstimum (<i>i.v.</i>)	C83	1	461,34		
Ondansetronum (<i>i.v.</i>)	C83	59	518,16	95	388,84
Pegfilgrastim (<i>i.v.</i>)	C83	1	3 800,00		
Pegifilgrastimum (<i>i.v.</i>)	C83	2	3 449,37	2	6 205,62
Vinblastini Sulfas (<i>i.v.</i>)	C83	2	89,51	3	414,46
Vinblastinum (<i>i.v.</i>)	C83	5	218,92		

Vincristini Sulfas (i.v.)	C83	39	4 185,90	103	15 898,19
Vincristinum (i.v.)	C83	44	4 457,65		

i.v. – wstrzyknięcia dożylna, p.o. – podawane doustnie

Źródło: dane NFZ

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych, rekomendacji klinicznych, przekazanych danych NFZ stwierdza się, że obecnie opcjami alternatywnymi najczęściej stosowanymi w wskazaniu C83 wraz z rozszerzeniami są schematy chemioterapii: CHOP, schematy w skojarzeniu z rytuksymabem: R-CHOP, R-CVP a także schematy DHAP, oraz ESHAP. Ponadto, w leczeniu nieziarniczych chłoniaków rozlanych chemioterapię stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Poniżej przedstawiono zestawienie substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapeutycznych stosowanych w ocenianych wskazaniach:

- schemat CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna),
- schemat R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon),
- schemat R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon),
- schemat DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon),
- schemat ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna),
- schemat ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd),
- schemat GemOX (gemcytabina, oksaliplatyna),
- schemat CEOP (cyklofosfamid, epirubicyna, winkrystyna, prednizon).

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

Substancje czynne prednizon, prednizolon, metyloprednizolon oraz deksametazon są refundowane ze środków publicznych w kategorii A - Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Rytuksymab jest refundowany w ramach wykazu C (jw.) a ponadto znajduje się również w kategorii B (Leki dostępne w ramach programu lekowego).

W rozdziale 9.2. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce wybranych interwencji stosowanych w rozpoznaniach C83 przedstawiono interwencje refundowane w Polsce w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodu ICD-10 C83 (Chłoniak nieziarniczy rozlany) zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. W ocenianym wskazaniu refundowanych jest 26 substancji w ramach listy leków refundowanych.

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

Brak danych.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

W przeglądzie systematycznym AOTM dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- Rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov),
- Centre for Reviews and Dissemination,
- Strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA),
- Strony towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką nowotworów układu chłonnego,
- Strony producentów leków.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 2014.06.02 (PubMed, Embase, Cochrane Library) – Zał. 9.1. *Strategia wyszukiwania publikacji*. Proces selekcji doniesień naukowych dokonało dwóch analityków.

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Tabela 22. Kryteria selekcji zidentyfikowanych publikacji na podstawie schematu PICO

Cel opracowania	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Kryteria wykluczenia dowodów naukowych	Liczba włączonych dowodów naukowych
Ocena efektywności klinicznej lenalidomidu stosowanego u pacjentów z rozlanym chłoniakiem niezziarnicznym (C83)	<p>Populacja: Pacjenci z chłoniakiem niezziarnicznym rozlanym wraz z rozszerzeniami (C83)</p> <p>Interwencja: substancja czynna lenalidomid</p> <p>Komparator: dowolny;</p> <p>Punkty końcowe: bez ograniczeń;</p> <p>Rodzaj badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przegląd systematyczny z metaanalizą; • przegląd systematyczny; • W przypadku nieodnalezienia ww. badań wtórnych: badanie kliniczne II lub III fazy. <p>Inne: przeglądy opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, badania przeprowadzone u ludzi.</p>	<p>Populacja: inna niż C83,</p> <p>Interwencja: inna niż lenalidomid</p> <p>Komparator: bez ograniczeń</p> <p>Punkty końcowe: bez ograniczeń;</p> <p>Rodzaj badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy niesystematyczne, • artykuły pogładowe, opinie; • badania dotyczące farmakokinetyki; farmakodynamiki, biochemii; • badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej; • opisy przypadków; • badania kliniczne I fazy. <p>Inne: badania opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, przeglądy niesystematyczne, doniesienia konferencyjne, przeglądy opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych lub abstraktów, przeglądy opublikowane w języku innym niż angielski, francuski, niemiecki lub polski.</p>	8 jednoramiennych badań klinicznych II fazy (Vitolo 2014, Feldman 2014, Wang 2013, Zaja 2012, Zinzani 2011, Witzing 2011, Witzing 2009, Wiernik 2008) bez grupy kontrolnej, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania lenalidomidu w monoterapii oraz terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z chłoniakiem niezziarnicznym rozlanym (C83).

Celem badań włączonych do analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii lenalidomidem stosowanej zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym. Populacja włączona do badań to głównie pacjenci z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym rozlanym (C83, wraz z rozszerzeniami).

Do przeglądu włączono:

- 8 jednoramiennych badań klinicznych II fazy (Vitolo 2014, Feldman 2014, Wang 2013, Zaja 2012, Zinzani 2011, Witzing 2011, Witzing 2009, Wiernik 2008) bez grupy kontrolnej, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania lenalidomidu w monoterapii oraz terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym (C83).

Ograniczenia:

- Głównym ograniczeniem dostępnych dowodów naukowych jest brak przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy dotyczących ocenianego leku w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych (C83).
- Brak badań RCT dla zastosowania lenalidomidu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych.
- Z powodu braku dostępności dowodów o wyższej jakości i wiarygodności zdecydowano się na włączenie do analizy wyników przedstawionych powyżej badań II fazy. Analiza efektywności klinicznej oparta została więc na nierandomizowanych i niezaślepienych badaniach II fazy bez grupy kontrolnej czyli na dowodach o niskiej wiarygodności.
- W badaniach Wang 2013, Witzing 2011, Witzing 2009 i Wiernik 2009, do terapii lenalidomidem włączono pacjentów ze stwierdzonym chłoniakiem nieziarniczym (NHL), obejmującym wskazania zaklasyfikowane wg ICD-10 do kodów C82-C85, stanowiących szerszy zakres niż wnioskowane wskazanie: chłoniaki nieziarnicze rozlane (C83). W związku z tym, w niniejszym raporcie, wyniki analizy skuteczności opracowane na podstawie powyższych badań, przedstawiono dla subpopulacji pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi rozlanymi z dużych komórek B (C83.3), chłoniakiem z komórek płaszca (C83.1) oraz chłoniakiem komórek B strefy brzeżnej (C83.0). Analiza dotycząca bezpieczeństwa terapii lenalidomidem została wykonana dla wszystkich populacji uwzględnionych w badaniach, bez wyszczególnienia określonych jednostek chorobowych, zatem wyniki zostały przedstawione w formie skumulowanej dla poszczególnych wskazań zaklasyfikowanych do kodów C28-C85.
- Badania zostały przeprowadzone na stosunkowo małej populacji co może mieć istotny wpływ na wiarygodność zewnętrzną uzyskanych w nim wyników i wysnutych na ich podstawie wniosków (W badaniu Witzig 2009, subpopulacja wyodrębniona z badania wynosi 3 osoby).
- Włączenie badań tylko w języku polskim i angielskim.
- Nie uwzględniono publikacji w postaci abstraktów konferencyjnych.

Metodykę włączonych do niniejszego przeglądu badań pierwotnych opisano w poniższej tabeli.

Tabela 23. **Metodyka włączonych do analizy prób klinicznych II fazy**

Badanie	Kryteria włączenia/wyłączenia	Interwencja	Populacja - liczebność	Oceniane punkty końcowe
I linia leczenia, terapia skojarzona				
<p>Vitolo 2014</p> <p>Typ badania:</p> <p>Wieloośrodkowe (13 ośrodków we Włoszech oraz 1 ośrodek w Niemczech), otwarte badanie II fazy</p> <p>Cel badania:</p> <p><i>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu ze schematem R-CHOP21 w leczeniu starszych pacjentów z nieleczonym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL)</i></p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>28 msc.</p> <p>Rok badania:</p> <p>Kwiecień 2010 – Czerwiec 2011</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie w skali Abor: II-IV Stan sprawności (ECOG): 0-2 Ryzyko IPI: nisko-pośrednie, wysoko-pośrednie oraz wysokie Dobra forma według kompleksowej oceny geriatrycznej Frakcja wyrzutowa serca więcej niż 45%, Całkowita liczba granulocytów ponad 1.5×10^9 komórek per L, Więcej niż 75×10^9 płytek per L Sprężone stężenie bilirubiny w surowicy krwi od 1.5 razy górnej granicy normy Stężenie fosfatazy alkalicznej i aminotransferazy się dwukrotnie powyżej górnej granicy normy, Klirens kreatyniny więcej niż 50 ml / min <p>Kryteria wyłączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Zajęcie OUN Wsze kie nowotwory złośliwe w ciągu ostatnich trzech lat Zarażenie wirusem HIV, WZW typu B lub C 	<p>15 mg lenalidomidu doustnie w dniach 1–14 z sześciu 21 dniowych cykli, oraz standardowe dawki chemioterapii R-CHOP21 (375 mg /m² rytuksymabu dożylnie, 750 mg/ m² cyklofosfamidu dożylnie, 50 mg/ m² doksorubicyny ożylnie i 1 • 4 mg/ m² winkrystyny dożylnie w dniu 1, i 40 mg/m² prednizonu doustnie w dniach 1-5).</p>	<p>49 pacjentów z nowozdiagnozowan ym, nieleczonym chłoniakiem DLBCL</p> <p>Mediana wieku:</p> <p>69</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowity odsetek odpowiedzi Całkowita odpowiedź Częściowa odpowiedź <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby Całkowite przeżycie Przeżycie wolne od incydentów choroby
Co najmniej II linia leczenia; terapia skojarzona				
<p>Feldman 2014</p> <p>Typ badania</p> <p>Wieloośrodkowe, otwarte badanie jednoramienne I/II fazy</p> <p>Cel badania</p> <p><i>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu jako dodatku do schematu RICER w leczeniu pacjentów z pierwszym nawrotem/opornością na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) – III poziomy badania</i></p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>bd</p> <p>Rok badania:</p> <p>Październik 2010 – Grudzień 2012</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek > 18 lat Histologicznie potwierdzony DLBCL nawrotowy/oporny na leczenie po upływie wcześniejszego leczenia Objawy choroby lub zajęcie szpiku kostnego bez mierzalnych zmian Pacjenci kwalifikujący się do przeszczepu komórek macierzystych <p>Kryteria wyłączenia:</p> <p>Brak</p>	<p>Lenalidomid (10 mg, 15 mg, 20 mg and 25 mg) + RICER (rytuksymab ifosmafid, karboplatyna, etopozyd) – zwiększanie dawki lenalidomidu zależne od pacjenta oraz określonego etapu badania</p>	<p>16 pacjentów z opornym/nawrotowy m chłoniakiem DLBCL</p> <p>Mediana wieku:</p> <p>61</p>	<ul style="list-style-type: none"> I poziom - ocena maksymalnej torelowanej dawki oraz bezpieczeństwa II poziom - ocena skuteczności i bezpieczeństwa RICER oraz zdolności populacji do odpowiedniej mobilizacji przed autoSCT III poziom obejmuje ocenę skuteczności i bezpieczeństwa po przeszczepie komórek macierzystych gdzie podawana jest dawka podtrzymująca lenalidomidu (do 90 dni po przeszczepie przez 12 msc)
<p>Wang 2013</p>	<p>Kryteria włączenia</p>	<p>20 mg lenalidomidu</p>	<p>45 pająntów z</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty</p>

Badanie	Kryteria włączenia/wyłączenia	Interwencja	Populacja - liczebność	Oceniane punkty końcowe
<p>Typ badania: Jednoośrodkowe (USA), otwarte badanie jednoramienne II fazy</p> <p>Cel badania: <i>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, TL lub FLG3</i></p> <p>Okres obserwacji: 29,1 msc.</p> <p>Rok badania: Marzec 2008 – Luty 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z potwierdzoną, mierzalną chorobą Stan sprawności(ECOG): <2 1-4 wcześniejszych linii leczenia Dozwolone stosowanie rytuksymabu/bortezomibu we wcześniejszej terapii stężenie bilirubiny w surowicy <1,5 mg/dl stężenie kreatyniny w surowicy <2,0 mg/dl liczba płytek krwi>75 000/mm³ bezwzględna liczba neutrofilii maks. > 1000/mm³ stężenie aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej dwa razy poniżej górnej granicy normy lub więcej niż pięć razy powyżej górnej granicy normy, jeżeli były obecne przerzuty wątroby <p>Kryteria wyłączenia: Brak</p>	<p>dziennie w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu i 375 mg/m² rytuksymabu dożylnym raz w tygodniu w ciągu 4 tygodni, w ciągu 1 cyklu</p>	<p>DLBCL (n=32), FLG3 (n=4), TL (n=9) Mediana wieku: 66</p>	<p>końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź) Stabilizacja choroby Progresja choroby <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji Generalne przeżycie
<p>Zaja 2012</p> <p>Typ badania: Wieloośrodkowe, otwarte prospektywne badanie II fazy</p> <p>Cel badania: <i>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z desametazonem w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, C83.1)</i></p> <p>Okres obserwacji: 16 msc.</p> <p>Rok badania: Lipiec 2008 – Lipiec 2009</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek > 18 lat, Nawrót choroby lub oporność na leczenie przynajmniej jednym schematem Stan sprawności (ECOG): <2, Odpowiednie funkcjonowanie nerek i wątroby, Odpowiednie wyn ki badań krwi Kontrola zajścia w ciąży Prognozowana długość życia > 6 msc. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Współistniejące choroby wpływające na leczenie, HIV/AIDS i WZW typu C, Neuropatia obwodowa, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zajęcie mózgu przez chłoniaka, Zakrzepica żylna (również w poprzednich latach) Kobiety w ciąży i karmiące 	<p>Badanie zostało podzielone na trzy etapy: fazę indukcji (cykle 1-3), fazę konsolidacji (cykle 4-12) i obserwacji fazy. Podczas każdego cyklu 28-dniowego, lenalidomid podawano doustnie w dawce 25 mg w dniach 1-21, a deksametazon podawano w dawce 40 mg w dniach 1, 8, 15, i 22.</p>	<p>33 pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) Mediana wieku: 68</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowity odsetek odpowiedzi Całkowita odpowiedź Częściowa odpowiedź, Stabilizacja choroby Brak odpowiedzi/Progresja choroby Przeżycie całkowite, Przeżycie wolne od progresji Czas trwania odpowiedzi <p>Drugorzędowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo
<p>Zinzani 2011</p> <p>Typ badania: Jednoramienne, otwarte, prospektywne badanie II fazy</p> <p>Cel badania: <i>Ocena bezpieczeństwa i skuteczności lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów w podeszłym wieku z nawracającym i opornym chłoniakiem niezziarniczym rozlanym z dużych komórek B (DLBCL).</i></p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 65 lat, histologicznie potwierdzony chłoniak niezziarniczy rozlany z dużych komórek B (DLBCL) w II-IV stadium (zgodnie z klasyfikacją Ann Arbor), wykazujący ekspresję antygenu CD20, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, Stan sprawności (WHO): ≤2. <p>Kryteria wyłączenia: Brak</p>	<p>Faza indukcji: Doustnie lenalidomid 20 mg na dobę stosowany od 1 do 21 dnia 28-dniowego cyklu (łącznie 4 cykle). Rytuksymab 375 mg/m² podawany w dniu 1 i dniu 21 każdego z 4 cykli.</p> <p>Faza podtrzymująca: Pacjentom, którzy osiągnęli całkowitą (CR) lub częściową (PR)</p>	<p>23 pacjentów w podeszłym wieku (12 mężczyzn i 11 kobiet) z DLBCL. Mediana wieku: 74,2 lat.</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowity odsetek odpowiedzi Całkowita odpowiedź Częściowa odpowiedź, Stabilizacja choroby Progresja choroby <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Badanie	Kryteria włączenia/wyłączenia	Interwencja	Populacja - liczebność	Oceniane punkty końcowe
<p>Okres obserwacji: do 16 msc.</p> <p>Rok badania: Marzec - lipiec 2009</p>		odpowiedź na leczenie, chorobę stabilną (SD) lenalidomid podawano w ramach leczenia podtrzymującego w tym samym harmonogramie przez dodatkowe 8 miesięcy.		<ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo
Co najmniej II linia leczenia; monoterapia				
<p>Witzig 2011</p> <p>Typ badania: Wieloośrodkowe (48 ośrodków: 17 w USA, 28 w Europie i 3 w Kanadzie), otwarte, prospektywne, jednoramienne badanie II fazy</p> <p>Cel badania: <i>Ocena bezpieczeństwa i skuteczności lenalidomidu u pacjentów z nawrotowym lub opornym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL), chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), chłoniakiem grudkowym (FL-III) lub przekształconym chłoniakiem (TL).</i></p> <p>Okres obserwacji: 9,2 msc (DLBCL) oraz 7,1 (MCL)</p> <p>Rok badania: Listopad 2006 - marzec 2008</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek \geq 18 lat, histologicznie potwierdzony oporny lub nawrotowy chłoniak nieziarniczy: chłoniak z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z komórek płaszczka (MCL), chłoniak grudkowy (FL-III) lub transformowany chłoniak (TL)*, guz > 2cm w obrazie CT, stan sprawności (ECOG): < 3, przewidywana długość życia \geq90 dni, okres od zakończenia standardowego lub eksperymentalnego \geq28 dni, bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) > 1500 mm³, liczba płytek krwi > 60 000/mm³, klirens kreatyniny > 50 ml/min, stężenie kreatyniny w surowicy < 2,5 mg/dl, surowica asparaginianowa lub aminotransferaza alaninowa < 5.0 x górna granica normy, bilirubina całkowita < 2,0 mg/dl <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, którzy byli kandydatami i skłonni są poddać się autologicznemu przeszczepowi komórek macierzystych (SCT); czynna choroba centralnego układu nerwowego; infekcja wirusem HIV; ciąża lub karmienie piersią; zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; inne czynne nowotwory; niewydolność serca lub klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca, które wymaga leczenia objawowego; reakcja alergiczna podczas stosowania talidomidu; wcześniejsze leczenie lenalidomidem, neuropatia \geq 2 stopnia. 	<p>Pacjenci otrzymywali doustnie lenalidomid 25 mg na dobę stosowany od 1 do 21 dnia 28-dniowego cyklu do momentu progresji choroby lub zaobserwowania nieakceptowalnych działań niepożądanych.</p>	<p>217 pacjentów, w tym 108 z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL), 57 z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), 19 pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL-III) oraz 33 pacjentów z transformowanym chłoniakiem (TL)*, Mediana wieku: 66 lat.</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR). Łąkowa odpowiedź Częściowa odpowiedź Choroba stabilna Progresja choroby <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas trwania odpowiedzi (DR); Czas do progresji choroby (TTP), Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), Bezpieczeństwo
<p>Witzig 2009</p> <p>Typ badania:</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat, 	<p>Pacjenci otrzymywali doustnie lenalidomid 25</p>	<p>43 pacjentów, w tym 3 pacjentów (7%) z</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p>

Badanie	Kryteria włączenia/wyłączenia	Interwencja	Populacja - liczebność	Oceniane punkty końcowe
<p>Wieloośrodkowe (10 ośrodków w USA i Kanadzie), otwarte, prospektywne badanie jednoramienne II fazy</p> <p>Cel badania: <i>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w monoterapii w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem nieziarniczym.</i></p> <p>Okres obserwacji: 4,4 msc.</p> <p>Rok badania: Czerwiec 2005 - lipiec 2006</p>	<ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony, oporny lub nawrotowy, indolentny chłoniak nieziarniczy; • guz o najdłuższej średnicy > 2cm stwierdzony na podstawie badania obrazowego; • co najmniej jedna wcześniejsza linia leczenia; • stan sprawności (ECOG): ≤ 2; • pacjenci, którzy nie kwalifikują się lub nie chcą poddać się autologicznemu przeszczepowi komórek macierzystych <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub karmienie piersią; • wcześniejsze leczenie lenalidomidem; • czynna choroba centralnego układu nerwowego; • reakcja alergiczna 3 lub 4 stopnia podczas wcześniejszego stosowania talidomidu; • nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych < 1500 komórek/mm³, liczba płytek krwi < 100.000/mm³, stężenie kreatyniny w surowicy > 0,22 mmol/L, AST lub ALT w surowicy > 5-krotność górnej granicy normy, całkowite stężenie bilirubiny > 34µmol/L. 	<p>mg na dobę stosowany od 1 do 21 dnia 28-dniowego cyklu.</p> <p>Leczenie kontynuuje się przez 52 tygodnie lub do wystąpienia progresji choroby.</p>	<p>chłoniakiem komórek B strefy brzeżnej</p> <p>Mediana wieku: 63.</p>	<p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stabilizacja choroby • Progresja choroby • Przeżycie wolne od progresji (PFS); • Bezpieczeństwo.
<p>Wiernik 2008</p> <p>Typ badania: Wieloośrodkowe, otwarte, prospektywne badanie jednoramienne II fazy</p> <p>Cel badania: <i>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa doustnego lenalidomidu stosowanego w monoterapii w nawrotowym lub opornym/agresywnym chłoniaku nieziarniczym</i></p> <p>Okres obserwacji: 3,7 msc.</p> <p>Rok badania: Sierpień 2005 - wrzesień 2006</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥18 lat; • potwierdzony metodą biopsyjną agresywny chłoniak nieziarniczy (DLBCL, MCL, TL)*; • nowotwór nawrotowy/oporny po wcześniejszej terapii; • pacjenci, którzy nie kwalifikują się lub nie chcą poddać się autologicznemu przeszczepowi komórek macierzystych • guz o najdłuższej średnicy > 2cm stwierdzony na podstawie badania obrazowego; • stan sprawności (ECOG): ≤ 2. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych < 1500 komórek/mm³, liczba płytek krwi < 100.000/mm³, stężenie kreatyniny w surowicy > 0,22 mmol/L, AST lub ALT w surowicy > 5-krotność górnej granicy normy; • ciąża lub karmienie piersią; • reakcja alergiczna 3 lub 4 stopnia podczas wcześniejszego stosowania talidomidu. 	<p>Pacjenci otrzymywali doustnie lenalidomid 25 mg na dobę stosowany od 1 do 21 dnia 28-dniowego cyklu.</p> <p>Leczenie kontynuuje się przez 52 tygodnie lub do wystąpienia progresji choroby.</p>	<p>49 pacjentów, w tym 26 (53%) z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL) oraz 15 (30%) z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL).</p> <p>Mediana wieku: 65.</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR). • Całkowita odpowiedź • Częściowa odpowiedź • Stabilizacja choroby <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas trwania odpowiedzi (DR); • Przeżycie wolne od progresji (PFS); • Bezpieczeństwo.

DLBCL: chłoniak rozlany z dużych komórek B, TL: chłoniak transformowany z dużych komórek, FLG 3 – chłoniak grudkowy stopień 3

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Opracowania wtórne

W toku wyszukiwania nie odnaleziono metaanaliz ani przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia określone schematem PICO (patrz – Tab. 27).

6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

Tabela 24. Rodzaje i definicje punktów końcowych uwzględnionych w przeglądzie

Punkt końcowy	Interpretacja/definicja
Współczynnik ogólnej remisji (ORR)	(Liczba pacjentów z CR + Liczba pacjentów z CRp)
Całkowita remisja (CR)	-Całkowite ustąpienie wszystkich objawów klinicznych i radiologicznych choroby stwierdzanych przed rozpoczęciem leczenia i normalizacja parametrów biochemicznych (LDH). -Wielkość węzłów chłonnych w najdłuższym wymiarze nie powinna przekraczać 1.5 cm dla węzłów, które przed leczeniem miały wymiar większy niż 1.5 cm. Węzły które przed leczeniem miały wymiar 1.1–1.5cm, po leczeniu nie powinny przekraczać rozmiarów 1cm. -Śledzona bez zmian ogniskowych i prawidłowych wymiarach w badaniu USG lub CT jamy brzusznej. -Dla zajęcia szpiku kostnego przed leczeniem, w histologicznej ocenie powtarzanej w kolejnych badaniach powinno ono ustąpić. (nie przewiduje się rutynowej oceny immunofenotypowej, molekularnej ani cytogenetycznej).
Niepotwierdzona całkowita remisja (CRu)	występuje wówczas, gdy spełnione są kryteria podane powyżej, ale istnieje przynajmniej jeden z niżej wymienionych objawów: -Węzły chłonne przekraczają wymiar 1.5 cm, lecz ich regresja jest większa niż 75% w porównaniu z wymiarami sprzed leczenia. -Niepewna ocena histopatologiczna szpiku kostnego, tj. obecność zwiększonego odsetka komórek limfoidalnych lub występowanie ich agregatów bez cytologicznej lub architektonicznej atypii.
Częściowa remisja (PR)	-Zmniejszenie rozmiarów powiększonych węzłów chłonnych lub ich pakietów w stopniu > 50%. -Brak zwiększenia wymiarów pozostałych węzłów. -Regresja wymiarów powiększonej wątroby i śledziony o > 50%. -Brak zmian w innych narządach. -Brak nowych zmian chorobowych. -PR nie uwzględnia zmian w szpiku kostnym
Choroba stabilna (SD)	Oznacza mniejszą regresję niż w PR, ale brak progresji
Progresja choroby (PD)	Dotyczy chorych z PR lub chorobą stabilną, u których stwierdzono: -Powiększenie węzłów chłonnych wcześniej zajętych w stopniu > 25% -Pojawienie się nowych zmian w trakcie lub po zakończeniu leczenia
Czas trwania odpowiedzi (DR)	Czas od pierwszej odpowiedzi (≥PR) do progresji choroby lub zgonu z powodu NHL
Przeżycie całkowite (OS)	OS został zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia badania do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny lub do ostatniej przeżycia
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Mierzone od rozpoznania do daty progresji, nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Przeżycie wolne od incydentów choroby (DFS)	Mierzone od rozpoznania do daty progresji, nawrotu, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, rozpoczęcia nowego leczenia bez progresji lub dyskontynuacji leczenia
Nawrót	Dotyczy chorych z CR i CRu, u których pojawiły się nowe zmiany lub stwierdzono zwiększenie rozmiarów narządów wcześniej zajętych w stopniu > 25%.

*Opracowane na podstawie publikacji źródłowych włączonych do badania oraz International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas

I linia leczenia (terapia skojarzona)

Badanie *Vitolo 2014* było badaniem jednoramiennym II fazy, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w skojarzeniu ze schematem R-CHOP21 (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w I linii leczenia DLBCL. Analizie poddano 49 nieleczonych osób, mediana wieku badanych wynosiła 70 lat. Całkowity odsetek odpowiedzi odnotowano u 45 chorych (92%), całkowitą odpowiedź zaobserwowano u 85% osób, a częściową odpowiedź u 6% pacjentów. W wyniku leczenia u 3 (6%) pacjentów nie odnotowano odpowiedzi na leczenie, a jeden z pacjentów zmarł z przyczyn niezwiązanych z chorobą lub przyjmowaniem leków. Po medianie czasu obserwacji 28 miesięcy 2-letni okres przeżycia wyniósł 92% (95% CI: 79-97), przeżycie wolne od progresji choroby 80%, natomiast 2-letnie przeżycie wolne od incydentów wyniosło 70% (95% CI: 55-81). Podsumowując autorzy wskazują że lenalidomid oraz R-CHOP21 może być skutecznym i bezpiecznym nowym sposobem leczenia pacjentów w podeszłym wieku z nieleczonym DLBCL.

Tabela 25. Wyniki badania jednoramiennego II fazy (Vitolo 2014) oceniające skuteczność stosowania lenalidomidu ze schematem R-CHOP w I linii leczenia DLBCL

Punkty końcowe		Vitolo 2014
		Lenalidomid +RCHOP21 DLBCL, n=49
TR	Całkowita odpowiedź (CR/CRu), n(%)	42 (86%)
	Częściowa odpowiedź (PR), n(%)	3 (6%)
	Choroba stabilna (SD), n(%)	bd
	Progresja choroby (PD), n(%)	bd
	Brak odpowiedzi, n(%)	3 (6%)
	Czas trwania odpowiedzi [msc]	bd
	ORR, n (% , 95%CI)	45 (92%, 95% CI 81–97)
OR	Mediana czasu obserwacji [msc]	28 miesięcy
	Całkowite przeżycie [msc] [%] (95%CI)	24 miesiące, 92% (95% CI: 79-97)
	Przeżycie wolne od progresji [msc] [%] (95%CI)	24 miesiące, 80% (95% CI: 64–89)
	Przeżycie wolne od incydentów choroby [msc] [%] (95%CI)	24 miesiące, 70% (95% CI:55-81)
	Odsetek zgonów, n/N (%)	1 (2%)

TR – (ang. treatment response) odpowiedź na leczenie, OS - przeżycie całkowite, ORR – odsetek całkowitej odpowiedzi na leczeniem, RCHOP21: rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon podawane przez 21 dni

II linia leczenia (terapia skojarzona)

Podanie lenalidomidu w terapii **skojarzonej** w co najmniej II linii leczenia oceniano w 4 badaniach jednoramiennych II fazy: *Feldman 2014*, *Wang 2013*, *Zaja 2013* oraz *Zinzani 2011*. Wyniki poszczególnych badań zostały przedstawione w tabeli poniżej. W badaniu *Feldman 2014* spośród 15 leczonych pacjentów, u 73% (11) zaobserwowano odpowiedź na leczenie w tym u 60% (9) całkowitą odpowiedź a u 13% odpowiedź częściową. Spośród 11 pacjentów u których odnotowano odpowiedź na leczenie u 10 przeprowadzono przeszczep komórek macierzystych. Badanie *Wang 2013* wykazało 28% skuteczność lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem w zakresie całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie, u 28% pacjentów odnotowano stabilizację choroby, a całkowite przeżycie wyniosło około 10,2 miesięcy. Po zakończeniu leczenia, w badaniu *Zaja 2012 (lenalidomid+deksametazon)* całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 52%, w tym całkowitej odpowiedzi u 24% pacjentów a częściowej odpowiedzi u 27% chorych. U 45% osób odnotowano brak odpowiedzi na leczenie lub progresję choroby. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 20 miesięcy natomiast mediana całkowitego przeżycia wolnego od progresji choroby 12 miesięcy. W badaniu *Zinzani 2011* oceniano skuteczność terapii lenalidomidem w skojarzeniu z rytuksymabem u 23 pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie DLBCL. 35% chorych (8) uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie natomiast u 56% odnotowano progresję choroby. 10 pacjentów (CR+ PR+ SD) zostało włączonych do terapii podtrzymującej, a w konsekwencji 8 z nich uzyskało remisję choroby. Podsumowując, stosowanie lenalidomidu w terapii skojarzonej daje obiecujące wyniki w II linii leczenia chorych na nawrotowego/opornego chłoniaka nieziarnicznego, aczkolwiek jak podkreślają autorzy badań konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

Tabela 26. Wyniki badań jednoramiennych II fazy (Feldman 2014, Wang 2013, Zaja 2012, Zizani 2011) oceniające skuteczność stosowania lenalidomidu w terapii skojarzonej w co najmniej II linii leczenia chłoniaków nieziarniczych rozlanych

Punkty końcowe		Badanie			
		Feldman 2014	Wang 2013	Zaja 2012	Zinzani 2011
		Lenalidomid + RICER DLBCL, n=16	Lenalidomid +rytuksymab DLBCL, n=32	Lenalidomid + deksametazon MCL, n=33	Lenalidomid + rytuksymab DLBCL, n=23
TR	Całkowita odpowiedź (CR/CRu), n(%)	9 (60%)	7 (22%)	8 (24%)	7 (30%)
	Częściowa odpowiedź (PR), n(%)	2 (13%)	2 (6%)	9 (27%)	1 (4%)
	Choroba stabilna (SD), n(%)	bd	9 (28%)	1 (3%)	2 (8%)
	Progresja choroby (PD), n(%)	bd	12 (37%)	15 (45%)	13 (56%)
	Brak odpowiedzi, n(%)	4 (26%)	2 (6%)		bd
	Czas trwania odpowiedzi [msc]	bd	10,2 miesiące	18 miesięcy	bd
	ORR, [%] (95%CI)	11 (73%)	9 (28%)	17 (52%, 95% CI: 35 - 68%)	8 (35%) 10 pacjentów (CR+PR+SD) zostało włączonych do terapii podtrzymującej
OR	Mediana czasu obserwacji [msc]	bd	29,1 miesiące (14.7-52.0)	16 miesięcy	16 miesięcy
	Całkowite przeżycie [msc.] [%] (95%CI)	bd	10,2 miesiące (95%CI: 6,6-NR)	20 (95%CI: bd)	18 miesięcy, 55.1% (95%CI, 32.3-72.9)
	Przeżycie wolne od progresji [msc.] [%] (95%CI)	bd	2,8 miesiące (95%CI: 1,8-11,1)	12 (95%CI: 5-19)	34,8% (95%CI: 14.4-56.2)
	Przeżycie wolne od incydentów choroby [msc.] [%] (95%CI)	bd	bd	bd	bd
	Odsetek zgonów, n/N (%)	1 (6%)	bd	bd	bd

TR – (ang. treatment response) odpowiedź na leczenie, OS - przeżycie całkowite, ORR – odsetek całkowitej odpowiedzi na leczeniem, Schemat RICER: rytuksymab + ifosmefid + karboplatyna + etopozyd

II linia leczenia (monoterapia)

Stosowanie lenalidomidu w **monoterapii** w co najmniej II linii leczenia chłoniaków nieziarniczych rozlanych oceniano w 3 badaniach jednoramiennych II fazy: *Witzig 2001*, *Witzig 2009* oraz *Wiernik 2008*. W badaniu *Witzig 2011* wykazano 7% skuteczność lenalidomidu w leczeniu pacjentów z DLBCL oraz 21% u pacjentów MCL. U 22 chorych (DLBCL) odnotowano 20% częściową odpowiedź na leczenie, u 21% zaobserwowano stabilizację choroby u 37% osób progresję/brak odpowiedzi na leczenie. Pacjenci z MCL w 24% uzyskali stabilizację choroby, a w 21% progresję choroby/brak odpowiedzi na leczenie. W powyższym badaniu, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 2,7 miesiąca dla pacjentów z DLBCL oraz 5,7 miesiąca dla pacjentów z MCL. W badaniu *Witzig 2009* oceniano skuteczność lenalidomidu w leczeniu chłoniaka z komórek B strefy brzeżnej. U większości badanych osób wykazano stabilizację choroby a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 22,6 miesiąca. Należy jednak podkreślić, że rozpatrywana grupa (subpopulacja) była bardzo nieliczna (n=3) co znacznie wpływa na wiarygodność wyników analizowanego badania. W badaniu *Wiernik 2008* wykazano, że skuteczność lenalidomidu stosowanego w monoterapii wynosi 31% w zakresie całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie a czas trwania odpowiedzi wynosi 6,2 miesiąca. Podsumowując, lenalidomid stosowany w monoterapii wykazuje aktywność terapeutyczną w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych, aczkolwiek mediana przeżycia całkowitego/wolnego od progresji choroby jest znacznie mniejsza w porównaniu do terapii skojarzonych.

Tabela 27. Wyniki badań jednoramiennych II fazy (Witzig 2011, Witzig 2009, Wiernik 2008) oceniające skuteczność stosowania lenalidomidu w monoterapii w co najmniej II linii leczenia chłoniaków nieziarnicznych rozlanych

Punkty końcowe		Badanie				
		Witzig 2011		Witzig 2009*	Wiernik 2008	
		Lenalidomid DLBCL, n=108	Lenalidomid MCL, n=57	Lenalidomid MZB, n=3	Lenalidomid DLBCL, n=26	Lenalidomid MCL, n=15
TR	Całkowita odpowiedź (CR/CRu), n(%)	8 (7%)	12 (21%)	0	3 (11%)	2 (13%)
	Częściowa odpowiedź (PR), n(%)	22 (20%)	12(21%)	0	2 (8%)	6 (40%)
	Choroba stabilna (SD), n(%)	23 (21%)	14 (24%)	2 (67%)	7 (27%)	2 (13%)
	Progresja choroby (PD), n(%)	40 (37%)	12 (21%)	1 (33%)	14 (54%)	5 (33%)
	Brak odpowiedzi, n(%)			0	bd	bd
	Czas trwania odpowiedzi [msc]	4,6 miesiąca	bd	0	6,2 miesiąca	6,2 miesiąca
	ORR, [%] (95%CI)	30 (28%)	24 (42%)	0	5 (19%)	8 (53%)
OR	Mediana czasu obserwacji[msc]	9,2 miesiąca	7,1 miesiąca	4,4 miesiące (95% CI, 2,5 - 10,4) [#]	3,7 miesiąca	3,7 miesiąca
	Całkowite przeżycie [msc.] [%] (95%CI)	bd	bd	bd	4,0 miesiące	4,0 miesiące
	Przeżycie wolne od progresji [msc.] [%] (95%CI)	2,7 miesiąca	5,7 miesiąca	22,6 miesiąca	bd	bd
	Przeżycie wolne od incydentów choroby [%] (95%CI)	bd	bd	bd	bd	bd
	Odsetek zgonów, n/N (%)	bd	bd	bd	bd	bd

*Badanie dotyczy populacji osób z chłoniakiem nieziarnicznym (n=43), subpopulacja uwzględniona w wynikach to grupa osób z chłoniakiem z komórek B strefy brzeżnej (n=3)

[#]Wynik przedstawiony dla całej populacji NHL uwzględnionej w badaniu Witzig 2009.

Lenalidomid stosowany w monoterapii wykazuje aktywność terapeutyczną w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych, aczkolwiek mediana przeżycia całkowitego/wolnego od progresji choroby jest znacznie mniejsza w porównaniu do terapii skojarzonych. Autorzy niniejszych badań wskazują na potrzebę realizacji dalszych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu we wnioskowanym wskazaniu.

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid):

Szpiczak mnogi

W dwóch badaniach fazy III kontrolowanych placebo, grupie 353 pacjentów ze szpiczakiem mnogim podawano skojarzenie lenalidomidu i deksametazonu, natomiast grupie 351 pacjentów podawano placebo z deksametazonem.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi były:

- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- Neutropenia 4. stopnia

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, które występowały w związku z podawaniem lenalidomidu zbiorczo w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 oraz MM-010) należą: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%).

Zespoły mielodysplastyczne

Ogólny profil bezpieczeństwa leku Revlimid u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi opiera się na danych pochodzących od 286 pacjentów uczestniczących w jednym badaniu fazy II oraz jednym badaniu fazy III (patrz punkt 5.1). W badaniu fazy II wszyscy spośród 148 pacjentów otrzymywali lenalidomid. W podwójnie zaślepionej części badania fazy III, 69 pacjentów przyjmowało lenalidomid w dawce 5 mg, 69 pacjentów przyjmowało lenalidomid w dawce 10 mg, a 67 pacjentów przyjmowało placebo.

Większość zdarzeń niepożądanych występowała podczas pierwszych 16 tygodni leczenia lenalidomidem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały:

- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- Neutropenia 3. lub 4. stopnia, gorączka neutropeniczna oraz trombocytopenia 3. lub 4. stopnia

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi, które występowały częściej w grupach przyjmujących lenalidomid w porównaniu do grupy kontrolnej w badaniu fazy III były neutropenia (76,8%), trombocytopenia (46,4%), biegunka (34,8%), zaparcia (19,6%), nudności (19,6%), świąd (25,4%), wysypka (18,1%), zmęczenie (18,1%) oraz skurcze mięśni (16,7%).

Działania niepożądane w badaniach klinicznych

Do analizy bezpieczeństwa włączono 8 jednoramiennych badań II fazy (Vitolo 2014, Feldman 2014, Wang 2013, Zaja 2012, Zinzani 2011, Witzig 2011, Witzig 2009 oraz Wiernik 2008) dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa lenalidomidu stosowanego u pacjentów z chłoniakiem niezziarnicznym rozlanym, W powyższych badaniach raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu w I oraz co najmniej II linii leczenia a także terapii skojarzonej.

I linia leczenia (terapia skojarzona)

W badaniu Vitolo 2014, w którym lenalidomid stosowany był w terapii skojarzonej I linii leczenia chłoniaków niezziarnicznych rozlanych, większość zdarzeń niepożądanych określono na poziomie łagodnym do umiarkowanego nasilenia, podobnie jak w przypadku pacjentów w podeszłym wieku otrzymujących standardową terapię R-CHOP w leczeniu DLBCL. Najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi, występującymi u pacjentów w 3-4 stopniu toksyczności była leukopenia (59%) oraz neutropenia (69%). Niehematologiczne działania niepożądane stwierdzano u pacjentów biorących udział w badaniu zdecydowanie częściej w 1-2 stopniu toksyczności, najczęściej były to zaburzenia neurologiczne (40%).

Tabela 28. Najczęstsze działania toksyczne 1-4 stopnia w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w skojarzeniu ze schematem RCHOP21, I linia leczenia (na podstawie publikacji Vitolo 2014)

Hematologiczne działania toksyczne	Lenalidomid + schemat RCHOP 21 n=49	
	Stopień toksyczności 1/2 n (%)	Stopień toksyczności 3/4 n (%)
Leukopenia	14 (28%)	29 (59%)
Neutropenia	6 (12%)	34 (69%)
Neutropenia z gorączką	0	5 (10%)
Małopłytkowość	19 (38%)	15 (30%)
Niedokrwistość	29 (60%)	10 (20%)
Niehematologiczne działania toksyczne		
Incydenty sercowe	4 (8%)	1 (2%)
Biegunka	6 (12%)	0
Zapalenie śluzówki	6 (12%)	0
Zaparcia	9 (18%)	1 (2%)
Neurologiczne	20 (40%)	2 (4%)
Zaburzenia funkcjonowania nerek	3 (6%)	1 (2%)
Infekcje	7 (14%)	1 (2%)
Wysypka	0	1 (2%)
Nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby	6 (12%)	1 (2%)
Zmęczenia	4 (8%)	1 (2%)

Hematologiczne działania toksyczne	Lenalidomid + schemat RCHOP 21 n=49	
	Stopień toksyczności 1/2 n (%)	Stopień toksyczności 3/4 n (%)
Leukopenia	14 (28%)	29 (59%)
Neutropenia	6 (12%)	34 (69%)
Neutropenia z gorączką	0	5 (10%)
Małopłytkowość	19 (38%)	15 (30%)
Niedokrwistość	29 (60%)	10 (20%)
Niehematologiczne działania toksyczne		
Zakrzepica żył	0	2 (4%)

II linia leczenia (terapia skojarzona)

Bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w terapii skojarzonej w co najmniej II linii leczenia oceniano w 4 badaniach jednoramiennych II fazy: Feldman 2014, Wang 2013, Zaja 2013 oraz Zinzani 2011.

W badaniu **Feldman 2014**, najczęściej obserwowanymi toksycznymi działaniami lenalidomidu w skojarzeniu ze schematem RICER były: neutropenia (53%) oraz małopłytkowość (53%), nie wiązały się jednakże z redukcją stosowanych u badanych pacjentów leków.

W badaniu **Wang 2013**, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem, najczęstsze działania niepożądane obejmowały zaburzenia o podłożu hematologicznym, w tym: neutropenię (53%) oraz limfopenię (50%). Na skutek działań niepożądanych, 22 pacjentów (55%) zakończyło przedwcześnie terapię. Należy jednak zaznaczyć, iż w badaniu Wang 2013, przedstawione wyniki dotyczą populacji ogólnej, nie wyodrębniono wyników oceny bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.

Toksyczności hematologiczne, w szczególności neutropenia (53%) były najczęstszymi działaniami niepożądanymi oraz główną przyczyną konieczności zmniejszenia dawki lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem w badaniu **Zaja 2012**. Natomiast w badaniu **Zinzani 2011** (lenalidomid + rytuksymab), najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 5% pacjentów) stopnia 3 lub 4 były neutropenia (30%) oraz małopłytkowość (14%).

Tabela 29. Najczęstsze działania toksyczne 3/4 stopnia w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w terapii skojarzonej w co najmniej II linii leczenia (Feldman 2014, Wang 2013, Zaja 2012, Zinzani 2011)

Hematologiczne działania toksyczne	Feldman 2014	Wang 2013	Zaja 2012	Zinzani 2011
	Lenalidomid + schemat RICER n=16	Lenalidomid + rytuksymab n=45	Lenalidomid + deksametazon n=32	Lenalidomid + rytuksymab n=23
Stopień toksyczności 3/4 n (%)				
Leukopenia	0	12 (27%)	8 (26%)	bd
Neutropenia	8 (53%)	24 (53%)	17 (53%)	7 (30%)
Neutropenia z gorączką	bd	5 (11%)	4 (12%)	0
Małopłytkowość	8 (53%)	15 (34%)	7 (22%)	3 (14%)
Niedokrwistość	3 (20%)	8 (17%)	2 (6%)	1 (5%)
Limfopenia	bd	18 (50%)	bd	bd
Niehematologiczne działania toksyczne				
Incydenty sercowe	bd	1 (1%)	1 (3%)	bd
Biegunka	0	0	bd	bd
Zaparcia	bd	0	bd	bd
Neurologiczne	0	1 (2%)	bd	bd
Infekcje	bd	bd	4 (12%)	bd
Wysypka	0	2 (4%)	1 (3%)	bd
Zmęczenia	bd	3 (7%)	bd	1 (5%)

	Feldman 2014	Wang 2013	Zaja 2012	Zinzani 2011
Hematologiczne działania toksyczne	Lenalidomid + schemat RICER n=16	Lenalidomid + rytuksymab n=45	Lenalidomid + deksametazon n=32	Lenalidomid + rytuksymab n=23
	Stopień toksyczności 3/4 n (%)			
Zakrzepica żył	bd	4 (8%)	bd	bd

II linia leczenia (monoterapia)

Bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w monoterapii, w co najmniej II linii leczenia chłoniaków niezziarnicznych rozlanych, oceniano w 3 badaniach jednoramiennych II fazy: Witzig 2011, Witzig 2009 oraz Wiernik 2008. Wyniki oceny bezpieczeństwa powyższych badań, przedstawione zostały dla populacji ogólnej, nie wyodrębniono wyników dla subpopulacji pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.

W badaniu **Witzig 2011**, najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3 lub 4 stopnia była neutropenia (41%), małopłytkowość (19%) oraz niedokrwistość (9,2%). W badaniach **Witzig 2009** oraz **Wiernik 2008** neutropenia (odpowiednio 46% i 32,7%) również stanowiła najczęściej raportowane działanie toksyczne u pacjentów a jednocześnie działanie niepożądane najczęściej powodujące konieczność redukcji dawki lenalidomidu.

Z powodu wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych, leczenie lenalidomidem zostało przerwane u 8 pacjentów, stanowiących odpowiednio 16,3% i 19% badanych w próbie Wiernik 2008 i Witzig 2009 oraz u 49 pacjentów (23%) w badaniu Witzig 2011.

Tabela 30. Najczęstsze działania toksyczne 3/4 stopnia w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w monoterapii w co najmniej II linii leczenia chłoniaków niezziarnicznych rozlanych (Witzig 2011, Witzig 2009 oraz Wiernik 2008)

Hematologiczne działania toksyczne	Witzig 2011	Witzig 2009	Wiernik 2008
	Lenalidomid n=217	Lenalidomid n=43	Lenalidomid n=49
	Stopień toksyczności 3/4 n (%)		
Leukopenia	16 (7,3%)	4 (9%)	7 (14,3%)
Neutropenia	89 (41%)	20 (46%)	16 (32,7%)
Neutropenia z gorączką	5 (2,5%)	1 (2%)	3 (6,1%)
Małopłytkowość	42 (19,4%)	8 (19%)	10 (20,4%)
Niedokrwistość	20 (9,2%)	4 (9%)	3 (6,1%)
Limfopenia	bd	bd	2 (4%)
Niehematologiczne działania toksyczne			
Incydenty sercowe	bd	bd	2 (4%)
Zaburzenia układu oddechowego	25 (10,7%)	6 (13%)	5 (10%)
Ból (brzucha, nowotworowy)	20 (9,2%)	2 (4)	3 (6%)
Biegunka	bd	1 (2%)	1 (2%)
Zaburzenia funkcjonowania nerek	bd	1 (2%)	bd
Wysypka	bd	bd	2 (4%)
Odwodnienie	6 (2,8%)	1 (2%)	bd
Zmęczenia	22 (10,1%)	3 (7%)	3 (6,1%)
Zakrzepica żył	5 (2,3%)	bd	1 (2%)

6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zostały opracowane na podstawie komunikatów odnalezionych na stronach URPL, EMA, FDA.

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

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150639.pdf, data dostępu: 10.06.2014 r.

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

Źródło: http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4503/original/DDL_2013_02_MDS_PL_Final_Ref.pdf?1372251575, data dostępu: 10.06.2014 r.

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

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

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. Przed oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych badań przesiewowych pod kątem obecności drugich pierwotnych nowotworów oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami zaakceptowanymi dla produktu leczniczego Revlimid. W badaniach klinicznych dotyczących nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego (wskazanie nieuwzględnione w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu i w ChPL Revlimid) u pacjentów otrzymujących Revlimid obserwowano 4-krotny wzrost częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów (7,0%) w porównaniu do kontroli (1,8%). W zatwierdzonym wskazaniu, które jest zawarte w ChPL Revlimid, dla uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów (3,98 na 100 pacjentolat) w porównaniu do grupy kontrolnej (1,38 na 100 pacjentolat). Nieinwazyjne drugie pierwotne nowotwory obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów złośliwych była guzami litymi. **Nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych.**

Źródło: http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3805/original/DDL_2012_02_Final.pdf?1354002358,
http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2990/original/DDL_2011_03_Final.pdf?1329407668, data dostępu: 10.06.2014 r.

W 2011 r. firma Celgene w porozumieniu z EMA i URPL wydała następujący komunikat: zaobserwowano większą częstość występowania, w porównaniu do grupy kontrolnej, drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów, którym podawano lenalidomid w badaniach klinicznych prowadzonych w innym, niż zatwierdzonym wskazaniu. Na podstawie tej obserwacji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przeprowadza ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania lenalidomidu w zatwierdzonym wskazaniu. Produkt Revlimid dopuszczony jest do obrotu w Unii Europejskiej (UE) do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem do leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. Obecnie nie zaleca się opóźniania, zmiany lub ograniczania

stosowania lenalidomidu u pacjentów leczonych zgodnie ze wskazaniem zatwierdzonym przez Komisję Wspólnot Europejskich. Stosowanie lenalidomidu we wskazaniach innych niż zatwierdzone wykracza poza zakres obecnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. **Nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach**; fachowi pracownicy służby zdrowia powinni dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dla jakiegokolwiek zastosowania poza zatwierdzonym (*off-label use*). Trwające obecnie badania z zastosowaniem lenalidomidu, jako badanego produktu leczniczego, poddane są okresowej ocenie bezpieczeństwa. Obecny przegląd nie ma wpływu na włączanie/udział uczestników w tych badaniach. Zaleca się, aby fachowi pracownicy ochrony zdrowia zwrócili szczególną uwagę na możliwość wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego, szczególnie gdy lenalidomid jest stosowany w niezatwierdzonych wskazaniach, oraz o bezzwłoczne zgłaszanie takich zdarzeń zgodnie z wymogami UE i krajowymi.

Źródło: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1692/original/Revlimid_-_DHPC_PL_FINAL.pdf?1303204753, data dostępu: 10.06.2014 r.

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

Źródło: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm302939.htm>, data dostępu 10.06.2014 r., Prescrire 2012

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w leczeniu nieziarniczych chłoniaków rozlanych na stronach URPL, EMA i FDA.

6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych (brak badań porównawczych dotyczących efektywności lenalidomidu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem klasyfikowanym do kodu C83), niewystarczających informacji dotyczących charakterystyki populacji pacjentów leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej lenalidomidem (w tym brak informacji dotyczącej odsetka osób z nieleczoną bądź z nawrotową postacią chłoniaków nieziarniczych rozlanych u której zastosowano lenalidomid – linia leczenia, schematu dawkowania) przeprowadzenie analizy ekonomicznej nie było możliwe.

W rozdziale „6.1.2.2 Skuteczność kliniczna na podstawie badań pierwotnych” między innymi przedstawiono konsekwencje zdrowotne zastosowania lenalidomidu w populacji pacjentów z nieleczonym, nawrotowym lub opornym chłoniakiem nieziarniczym rozlanym natomiast w rozdziale 5.1 „Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce” przedstawiono koszt zastosowania lenalidomidu według schematu opisanego w badaniu *Witzig 2011* oraz rekomendacjach *PUO 2013 r.*

Należy podkreślić, że podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, zachodzących wówczas, gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu.

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianym wskazaniu (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych, brak informacji na temat przyczyn klinicznych dla których zdecydowano o takim doborze leku) odstąpiono od wykonania analizy.

W rozdziale 5.1 „Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce” przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących chemioterapię niestandardową we wskazaniu C83 oraz aktualnych kosztów jakie ponosi NFZ na refundację substancji czynnej lenalidomid we wskazaniu C83.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Brak

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: lenalidomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C83 – chłoniak nieziarniczny rozlany.

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

Pismo zlecające przeprowadzenie oceny z dnia 05.05.2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14 jako termin wydania rekomendacji wskazuje dzień 30 czerwca 2014 r.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego lenalidomid (Revlimid) został dopuszczony do obrotu w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia (w skojarzeniu z deksametazonem) oraz w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Stosowanie lenalidomidu w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego, klasyfikowane do kodu C83 (chłoniaki nieziarnicze rozlane) wykracza poza aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego Revlimid (lenalidomid). Wskazanie to jest więc zastosowaniem off-label.

Problem zdrowotny

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 cytotoxiczności. 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%.

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.

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

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych, rekomendacji klinicznych oraz przekazanych danych NFZ stwierdza się, że obecnie opcjami alternatywnymi najczęściej stosowanymi w wskazaniu C83 wraz z rozszerzeniami są schematy chemioterapii: CHOP, schematy w skojarzeniu z rytuksymabem: R-CHOP, R-CVP a także schematy DHAP, oraz ESHAP. Ponadto, w leczeniu nieziarniczych chłoniaków rozlanych chemioterapię stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Poniżej przedstawiono zestawienie substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapeutycznych stosowanych w ocenianych wskazaniach:

- schemat CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna),
- schemat R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon),
- schemat R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon),

- schemat DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon),
- schemat ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna),
- schemat ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd),
- schemat GemOX (gemcytabina, oksaliplatyna),
- schemat CEOP (cyklofosfamid, epirubicyna, winkrystyna, prednizon).

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

Skuteczność kliniczna

Siła dowodów naukowych dla badań dotyczących lenalidomidu stosowanego w populacji pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym jest niska. Celem analizowanych badań była ocena efektywności klinicznej lenalidomidu stosowanego w monoterapii oraz terapii skojarzonej u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym (C83). Analizowaną populacją byli dorośli pacjenci (w większości badań > 60 roku życia) z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym rozlanym (najczęściej DLBCL oraz MCL) oraz pacjenci z nowo zdiagnozowanym DLBCL.

I linia leczenia

W populacji dorosłych pacjentów z DLBCL leczonych lenalidomidem w terapii skojarzonej

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w skojarzeniu oceniano w 1 badaniu jednoramiennym II fazy. W badaniu tym oceniano stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu ze schematem R-CHOP21 (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w I linii leczenia DLBCL. Analizie poddano 49 nieleczonych osób, mediana wieku badanych wynosiła 70 lat. Całkowity odsetek odpowiedzi odnotowano u 45 chorych (92%), całkowitą odpowiedź zaobserwowano u 85% osób, a częściową odpowiedź u 6% pacjentów. Po medianie czasu obserwacji 28 miesięcy 2-letni okres przeżycia wyniósł 92% (95% CI: 79-97), przeżycie wolne od progresji choroby 80%, natomiast 2-letnie przeżycie wolne od incydentów wyniosło 70% (95% CI 55-81).

II linia leczenia

W populacji dorosłych pacjentów z DLBCL leczonych lenalidomidem w terapii skojarzonej

Podanie lenalidomidu w terapii skojarzonej w co najmniej II linii leczenia oceniano w 4 badaniach jednoramiennych II fazy: Feldman 2014, Wang 2013, Zaja 2013 oraz Zinzani 2011. Odsetek odpowiedzi na leczenie wahał się od 28% do 73%, w tym całkowitej odpowiedzi na leczenie w zakresie od 22% do 60%. Największy odsetek odpowiedzi odnotowano u osób przyjmujących rytuksymab w skojarzeniu ze schematem RICER (73%), najmniejszy natomiast u pacjentów stosujących lenalidomid z rytuksymabem (28%). Podobnie kształtowały się wyniki dotyczące progresji choroby/braku odpowiedzi na leczenie: największy wzrost odnotowano wśród pacjentów leczonych lenalidomidem w połączeniu z rytuksymabem (56%), a najmniejszy u chorych przyjmujących lenalidomid ze schematem RICER (26%). Mediana całkowitego przeżycia wyniosła od 10,2 miesięcy w grupie osób przyjmujących lenalidomid z rytuksymabem do 20 miesięcy w grupie osób przyjmujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

W populacji dorosłych pacjentów z DLBCL leczonych lenalidomidem w monoterapii

Stosowanie lenalidomidu w monoterapii w co najmniej II linii leczenia chłoniaków nieziarniczych rozlanych oceniano w 3 badaniach jednoramiennych II fazy : Witzig 2001, Witzig 2009 oraz Wiernik 2008. W badaniach tych całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie lenalidomidem wyniósł od 19% do 53%, czas trwania odpowiedzi wahał się od 4,6 do 6,2 miesięcy a stabilizację choroby osiągnęło od 13% do 27% (badanie Witzig podaje SD osiąga do 67% chorych, aczkolwiek badana populacja stanowiła 3 osoby). Progresję choroby odnotowano u 21% do 54%, natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła od 2,7 do okoo 5,7 miesięcy. Podsumowując, lenalidomid stosowany w monoterapii wykazuje aktywność terapeutyczną w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych, aczkolwiek mediana przeżycia całkowitego/wolnego od progresji choroby jest znacznie mniejsza w porównaniu do terapii skojarzonych.

Bezpieczeństwo stosowania

Do analizy bezpieczeństwa włączono 8 jednoramiennych badań II fazy (Vitolo 2014, Feldman 2014, Wang 2013, Zaja 2012, Zinzani 2011, Witzig 2011, Witzig 2009 oraz Wiernik 2008) dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu zarówno w monoterapii i terapii skojarzonej w II linii leczenia pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym. Do najczęściej występujących działań niepożądanych, raportowanych w badaniach klinicznych, związanych z zastosowaniem lenalidomidu w I linii leczenia należą: neutropenia (69%), leukopenia (59%), zaburzenia neurologiczne (40%) oraz małopłytkowość (30%).

Większość zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu cechowało się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. Badania dotyczące profilu bezpieczeństwa lenalidomidu analizowanego w II linii leczenia, wykazały że stosowanie lenalidomidu w terapii skojarzonej wiąże się z występowaniem neutropenii (30-53%), małopłytkowości (14-53%), limfopenii (50%), leukopenii (26%) oraz niedokrwistości (5-20%). Z powodu wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych w poszczególnych badaniach, leczenie lenalidomidem musiało zostać przerwane u kilkunastu pacjentów. U pacjentów przyjmujących lenalidomid w monoterapii najczęściej raportowano: neutropenię (33-46%), małopłytkowość (19-20%) oraz leukopenię (7-14%). Neutropenia była najczęściej stanowiącą najczęściej raportowanym działaniem toksycznym u pacjentów a jednocześnie działaniem niepożądanym najczęściej powodującym konieczność redukcji dawki lenalidomidu. Z powodu wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych, leczenie lenalidomidem zostało przerwane u 16-23% pacjentów stanowiących badanych w próbach Wiernik 2008, Witzing 2009 Witzing 2011.

Zgodnie z ChPL najcięższymi występującymi działaniami niepożądanymi w szpiczaku mnogim oraz zespoły mielodysplastycznych w wyniki stosowania lenalidomidu były: choroba żylna zakrzepowo-zatorowa, neutropenia 3/4 stopnia, gorączka neutropeniczna oraz trombocytopenia 3/4 stopnia. Do innych najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, które występowały w związku z podawaniem lenalidomidu były: zmęczenie (43,9%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), świąd (24,5%) i wysypka (21,2%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zostały opracowane na podstawie komunikatów odnalezionych na stronach URPL, EMA, FDA. Z powodu ryzyka działań teratogennych w 2013 EMA zażądała podjęcia działań mających na celu minimalizację zagrożeń m.in. program zapobiegania ciąży, monitorowanie ryzyka związanego z przedmiotowym produktem oraz rozpowszechnianie informacji i materiałów edukacyjnych wśród fachowego personelu ochrony zdrowia oraz pacjentów.

W 2011/2012 r. firma Celgene w porozumieniu z EMA i URPL wydała następujące komunikaty:

- Odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostrej niewydolności wątroby, toksycznego zapalenia wątroby, cytolitycznego zapalenia wątroby, cholestatycznego zapalenia wątroby i mieszanego cytolityczno/cholestatycznego zapalenia wątroby.
- Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. Przed oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych badań przesiewowych pod kątem obecności drugich pierwotnych nowotworów oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami zaakceptowanymi dla produktu leczniczego Revlimid.
- Stosowanie lenalidomidu we wskazaniach innych niż zatwierdzone wykracza poza zakres obecnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. **Nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach**; fachowi pracownicy służby zdrowia powinni dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dla jakiegokolwiek zastosowania poza zatwierdzonym (off-label use).

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

Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych (brak badań porównawczych dotyczących efektywności lenalidomidu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem klasyfikowanym do kodu C83), niewystarczających informacji dotyczących charakterystyki populacji pacjentów leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej lenalidomidem (w tym brak informacji dotyczącej odsetka osób z nieleczoną bądź z nawrotową postacią chłoniaków nieziarniczych rozlanych u której zastosowano lenalidomid – linia leczenia, schematu dawkowania) przeprowadzenie analizy ekonomicznej nie było możliwe.

Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianym wskazaniu (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych, brak informacji na temat przyczyn klinicznych dla których zdecydowano o takim doborze leku) odstąpiono od wykonania analizy.

W rozdziale 5.1 „Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce” przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących chemioterapię niestandardową we wskazaniu C83 oraz aktualnych kosztów jakie ponosi NFZ na refundację substancji czynnej lenalidomid we wskazaniu C83

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 13 publikacji zawierających rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem nieziarnicznym rozlanym. Wśród przedstawionych publikacji, 2 zawierały pozytywne rekomendacje (PUO, NCCN) dotyczące zastosowania lenalidomidu w leczeniu chłoniaków z komórek płaszczą, zaklasyfikowanym do kodu ICD-10: C83.1. Lenalidomid w powyższym wskazaniu wymieniony było również w rekomendacji PTHiT jako opcja terapeutyczne wymagająca dalszych badań w celu oceny skuteczności. Ponadto, w wytycznych praktyki klinicznej autorstwa NCCN oraz NCI znajdują się pozytywne rekomendacje dla zastosowania wnioskowanej technologii w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych z małych komórek B (C83.0), chłoniaków nieziarnicznych rozlanych z dużych komórek B (C83.3) oraz chłoniaków limfoblastycznych (C83.5).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania substancji lenalidomid w chłoniakach nieziarnicznych rozlanych (C83).

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ lenalidomid we wskazaniach według ICD-10: jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazy B54 :*Program lekowy „LENALIDOMID W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA MNOGIEGO (ICD10 C90.0)”*. Lek dostępny jest bezpłatnie, należy do grupy limitowej 1120.0 Lenalidomid.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oceniana substancja jest również finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu odpowiadającym analizowanemu kodowi ICD-10 (C83). Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w roku 2013 wydano łącznie 1 zgodę na leczenie lenalidomidem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Liczba wniosków na leczenie lenalidomidem wyniosła 1 w roku 2012, a wartość cyklu wyniosła 53 007,24 zł.

W trakcie prac nad raportem nie odnaleziono/nie występowało z prośbą o przekazanie informacji o refundacji lenalidomidu w innych krajach.

8. Piśmiennictwo

AHS 2013	Alberta Health Services. Lymphoma. Clinical Practice Guideline Lyhe-002 Version 8. AHS 2013. http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf (dostęp 30.05.2014).
ChpL Revlimid	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf (data ostatniej aktualizacji 23.04.2014)
Bruce 1999	D. Bruce et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas, Journal of Clinical Oncology, Vol 17, No 4 (April), 1999: pp 1244-1253
ESMO 2012	Tilly H et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2012; 23(7):78-82. http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii78.full (dostęp 30.05.2014 r.).
Feldman 2014	T.Feldman et al.: Addition of lenalidomide to rituximab, ifosfamide, carboplatin,etoposide (RICER) in first-relapse/primary refractory diffuselarge B-cell lymphoma. British Journal of Hematology. 2014 oi:10.1111/bjh.12846
NCCN 2013	National Comprehensive Cancer Network. Non-Hodgkin's Lymphomas. NCCN 2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (dostęp 30.05.2014)
NCI 2013	National Cancer Institute. Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. NCI 2013 http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childhodgkins/patient (dostęp 30.05.2014)
NCI 2013	National Cancer Institute. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. NCI 2013 http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/patient (dostęp 30.05.2014)
NFZ	Dane NFZ
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. http://dziennkmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/53/akt.pdf
PTHiT 2010	P.Smolewski: Standardy leczenia chłoniaków nieziarniczych B-komórkowych http://phtit.pl/Acta_Haematologica_Polonica,Chloniaki_nieziarnicze_B_komorkowe_Chemioterapia_Radioterapia_Immunochemioterapia,546.html (dostęp 02.06.2014)
PUO 2013	J.Walewski: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Chłoniak Burkitta
PUO 2013	J.Walewski: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Chłoniak z komórek płaszczka
PUO 2013	K.Warzocha: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B
PUO 2013	E.Kalinka-Warzocha: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Chłoniaki strefy brzeżnej
PUO 2013	E. Lech-Marańda: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 Makroglobulinemia Waldenströma/chłoniak limfoplazmocytowy
PUO 2013	K.Warzocha: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK
Raporty KRN	http://onkologia.org.pl/ (dostęp 29.05.2014 r)
RP	Poprzednie stanowiska Rady Przejrzystości/Prezesa AOTM www.aotm.gov.pl
Szczeklik 2013	Podręcznik chorób wewnętrznych. Rok wydania: 2013 r. , Wydawca: Medycyna Praktyczna
Vitolo 2014	U.Vitolo et al.: Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diff use large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 730–37
Walewski 2011	Walewski J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r. Pozostałe chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B. PTOK 2011.
Wang 2013	M.Wang: Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffitise large celi, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. Leukemia (2013) 27, 1902-1909
Wiernik 2008	PH Wiernik et al: Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008, 26(30):4952–4957.
Witzig 2009	T.E.Witzig el al.: Lenalidomide Oral Monotherapy Produces Durable Responses in Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 2009, 27(32):5404–5409.
Witzig 2011	T.E. Witzig et al: An international phase II trialof single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2011, 22(7):1622–1627.
Zaja 2012	F. Zaja: Salvage treatment with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: clinical results and effects on microenvironment and neo-angiogenic biomarkers. Haematologica 2012; 97(3)
Zizani 2011	P.L. Zizani: Combination of Lenalidomide and Rituximab in Elderly Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Phase 2 Trial. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, Vol. 11, No. 6, 462-6 © 2011

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 31. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2014.06.02)

Search	Query	Items found
#14	Search (((("Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]) OR non-Hodgkin lymphoma[Title/Abstract]) OR Lymphoblastic (diffuse) lymphoma[Title/Abstract]) OR diffuse large B-cell lymphoma[Title/Abstract])) AND ((Revlimid[Title/Abstract]) OR lenalidomide[Title/Abstract])	39
#13	Search (Revlimid[Title/Abstract]) OR lenalidomide[Title/Abstract]	1947
#12	Search Revlimid[Title/Abstract]	88
#11	Search lenalidomide[Title/Abstract]	1937
#10	Search "lenalidomide" [Supplementary Concept]	1264
#8	Search (((("Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]) OR non-Hodgkin lymphoma[Title/Abstract]) OR Lymphoblastic (diffuse) lymphoma[Title/Abstract]) OR diffuse large B-cell lymphoma[Title/Abstract])	13868
#7	Search Lymphoma, Non-Hodgkin[Title/Abstract]	0
#6	Search Non-follicular lymphoma[Title/Abstract]	0
#5	Search diffuse large B-cell lymphoma[Title/Abstract]	5817
#4	Search Lymphoblastic (diffuse) lymphoma[Title/Abstract]	659
#3	Search non-Hodgkin lymphoma[Title/Abstract]	7135
#2	Search "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]	82093

Tabela 32. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2014.06.02)

# ▲	Searches	Results
1	exp nonhodgkin lymphoma/	101558
2	non-Hodgkin lymphoma.ti,ab,kw.	10327
3	"Lymphoblastic (diffuse) lymphoma".ti,ab,kw.	0
4	diffuse large B-cell lymphoma.ti,ab,kw.	9203
5	Non-follicular lymphoma.ti,ab,kw.	18
6	Lymphoma, Non-Hodgkin.ti,ab,kw.	267
7	1 or 2 or 4 or 5 or 6	102789
8	exp lenalidomide/	8349
9	lenalidomide.ti,ab,kw.	4561
10	Revlimid.ti,ab,kw.	258
11	8 or 9 or 10	8600
12	7 and 11	1236
13	limit 12 to randomized controlled trial	14
14	limit 12 to meta analysis	5
15	limit 12 to "systematic review"	12
16	13 or 14 or 15	28

Tabela 33. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2014.06.02)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees	1219
#2	Lymphoma, Non-Hodgkin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1701
#3	Lymphoblastic (diffuse) lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#4	diffuse large B-cell lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	314
#5	Non-follicular lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	2155
#7	lenalidomide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	162
#8	Revlimid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17
#9	#7 or #8	164
#10	#6 and #9	1

9.2. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce wybranych interwencji stosowanych w rozpoznaniach C83

Tabela 34. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce substancji stosowanych w rozpoznaniach C83 na podstawie zał. C do OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA z dnia 23 kwietnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Substancja czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowania	Przedmiotowe wskazania objęte refundacją	Odpłatność pacjenta
ASPARAGINAZA	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fioł.s.subs.	1001.0, Asparaginasum	1933,2	2029,86	2029,86	C83	bezpłatne
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fioł.s.subs.		1393,2	1462,86	1462,86		
BLEOMYCINA	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiołkę	1 fio ka a 10 ml	1003.0, Bleomycinum	97,2	102,06	102,06	C83	bezpłatne
KARBOPLATYNA	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,67	C83	bezpłatne
		1 fioł. po 15 ml		41,9	44	44		
		1 fioł. po 45 ml		102,06	107,16	107,16		
		1 fioł. po 60 ml		193,32	202,99	176		
		1 fioł. po 100 ml		270	283,5	283,5		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fioł.a 5 ml		22,68	23,81	14,67		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fioł.a 15 ml		46,44	48,76	44		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fioł.a 45 ml		140,4	147,42	132		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fioł.a 60 ml		187,92	197,32	176		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fioł.a 100 ml		270	283,5	283,5		
		1 fioł. a 15 ml		15,66	16,44	14,67		
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. a 45 ml		46,99	49,34	44		
		1 fioł.a 45 ml		123,9	130,1	130,1		
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł.a 5 ml		149,43	156,9	132		
		1 fioł.a 15 ml		17,46	18,33	14,67		
		1 fioł.a 60 ml		43,2	45,36	44		
		1 fioł.a 5 ml		199,24	209,2	176		
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fioł.a 5 ml							

		1 fiol.a 15 ml		24,84	26,08	14,67			
		1 fiol. po 45 ml		41,91	44,01	44			
CHLORAMBUCYL	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	1099.0, Chlorambucilum	259,2	272,16	272,16	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne	
CISPLATYNA	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 20 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C83	bezpłatne	
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol. a 50 ml		21,6	22,68	22,68			
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 100 ml		37,8	39,69	39,69			
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml		8,96	9,41	9,41			
		1 fiol.a 50 ml		42,12	44,23	44,23			
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		8,64	9,07	9,07			
		1 fiol. a 50 ml		34,56	36,29	36,29			
		1 fiol. a 100 ml		67,5	70,88	70,88			
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		8,64	9,07	9,07			
		1 fiol. a 50 ml		34,56	36,29	36,29			
1 fiol. a 100 ml		66,96	70,31	70,31					
KLADRABINA	BIODRIBIN, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01	518,01	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne	
CYKLOFOSFAMI D	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C83	bezpłatne	
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31			
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.		54,96	57,71	57,71			
CYTARABINA	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. a 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C83	bezpłatne	
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml		84,24	88,45	88,45			
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol. a 40 ml		168,48	176,9	176,9			
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol. a 5 ml		8,42	8,84	8,84			
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml		8,42	8,84	8,84			
		1 fiol.a 5 ml		42,12	44,23	44,23			
		1 fiol.a 10 ml		84,24	88,45	88,45			
		1 fiol.a 20 ml		168,48	176,9	176,9			
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)				11,03	11,58	11,58		

	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)		42,12	44,23	44,23		
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.		84,24	88,45	88,45		
CYTARABINUM DEPOCYTE	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6633,9	6633,9	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
DAKARBAZYNA	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.		310,07	325,57	325,52		
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg		155,03	162,78	162,76		
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg		155,03	162,78	162,76		
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg		310,07	325,57	325,52		
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg		77,5	81,38	81,38		
DOKSORUBICYN A	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
		1 fiol. a 25 ml		36,72	38,56	38,56		
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)		10,93	11,48	9,07		
	Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.		36,72	38,56	38,56		
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 5 ml		8,96	9,41	9,07		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml		9,01	9,46	9,07		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml		43,2	45,36	45,36		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml		86,4	90,72	90,72		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml		172,8	181,44	181,44		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		16,09	16,89	9,07		
		1 fiol. a 10 ml		30,24	31,75	18,14		
		1 fiol. a 25 ml		38,88	40,82	40,82		
		1 fiol. a 75 ml		103,68	108,86	108,86		
		1 fiol. a 100 ml		138,24	145,15	145,15		
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5ml		7,34	7,71	7,71		
		1 fiol. a 25ml		36,73	38,57	38,57		

	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8		
	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4512,19	4512,19		
EPIRUBICYNA	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	45,36	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
		1 fiol.a 10 ml		64,8	68,04	68,04		
		1 fiol.a 25 ml		97,2	102,06	102,06		
		1 fiol.a 50 ml		189	198,45	198,45		
		1 fiol.a 100 ml		378	396,9	396,9		
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml		35,64	37,42	37,42		
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml		180,36	189,38	189,38		
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml		361,8	379,89	379,89		
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml		723,6	759,78	759,78		
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		31,32	32,89	32,89		
		1 fiol. a 25 ml		96,12	100,93	100,93		
		1 fiol. a 100 ml		367,2	385,56	385,56		
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml		33,67	35,35	35,35		
		1 fiol.a 25 ml		181,15	190,21	190,21		
		1 fiol.a 50 ml		199,15	209,11	209,11		
		1 fiol.a 100 ml		370,83	389,37	389,37		
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml (szklana)		32,4	34,02	34,02		
		1 fiol.a 25 ml		138,24	145,15	145,15		
	ETOPOZYD	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg		1 fiol. a 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	15,12		
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg		1 fiol. a 5 ml	21,6	22,68		17,01		

	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml		43,2	45,36	34,02		
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml		86,4	90,72	68,04		
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		16,2	17,01	17,01		
FLUDARABINA	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	426,38	426,38	C83	bezpłatne
	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	15 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o	1247,81	1310,2	1310,2		
	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 tabl.		1663,74	1746,93	1746,93		
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	1017.1, Fludarabinum inj	291,6	306,18	306,18		
GEMCYTABINA	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 25 ml	1020.0, Gemcitabinum	170,5	179,03	104,33	CHŁONIAKI NIEZIARNICZ E ROZLANE w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyc e Produktu Leczniczego	bezpłatne
		1 fiol. a 5 ml		36,78	38,62	20,87		
		1 fiol. a 50 ml		372,6	391,23	208,66		
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		19,44	20,41	20,41		
		1 fiol. a 50 ml		72,36	75,98	75,98		
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 2 g		140,4	147,42	147,42		
		1 fiol.		20,74	21,78	20,87		
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.		64,1	67,31	67,31		
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. a 2 ml		19,87	20,86	20,86		
		1 fiol. a 10 ml		99,36	104,33	104,33		
		1 fiol. a 20 ml		198,72	208,66	208,66		
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 20 ml		37,8	39,69	20,87		
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml		189	198,45	104,33		
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 5 ml		37,8	39,69	20,87		
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 25 ml		189	198,45	104,33		
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol. a 50 ml	378	396,9	208,66				

HYDROKSYKAR BAMID	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps.	1021.0, Hydroxycarbami dum	64,58	67,81	67,81	C83	bezpłatne
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 kaps.		86,12	90,43	67,81		
IFOSFAMID	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C83	bezpłatne
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.		217,62	228,5	228,5		
MELFALAN	Alkeran, tabl. powl., 2 mg	25 tabl.	1098.0, Melphalanum	311,04	326,59	326,59	C83	bezpłatne
MERKAPTOURY NA	MERCAPTOPYRINUM VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	1027.0, Mercaptopurinu m	21,22	22,28	22,28	C83	bezpłatne
METOTREKSAT	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378	396,9	396,9	C83	bezpłatne
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49		
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.		16,18	16,99	16,99		
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.		32,36	33,98	33,98		
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.		16,19	17	16,99		
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)		64,8	68,04	67,96		
PEGASPARGAZA	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. a 5 ml		1033.0, Pegaspargasu m	5238	5499,9	5499,9	C83
PLERYKSAFOR	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.a 1,2 ml	1126.0, Pleryksafor	25142,4	26399,5 2	26399,52	C83	
TIOTEPUM	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	1037.0, Thiotepa	577,8	606,69	551,12	C83	bezpłatne
	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.		3499,2	3674,16	3674,16		
TIOGUANINA	Lanvis, tabl., 40 mg	25 tabl.	1100.0, Tioguaninum	706,32	741,64	741,64	C83	bezpłatne
WINBLASTYNA	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	C83	bezpłatne
WINKRYSTYNA	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	C83	bezpłatne
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml		26,19	27,5	27,5		
		1 fiol. a 5 ml		125,71	132	132		

Tabela 35. Załącznik B.54. do Obwieszczenia MZ (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.53)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1	2	3
<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia lenalidomidem Do programu kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków: 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia; 2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib; 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib. Do programu włączani są również chorzy, którzy uprzednio byli leczeni lenalidomidem w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem pkt 4 niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 15, 10 lub 5 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo: 1) bezwzględna liczba neutrofilii $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ lub $< 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>4. Kryteria zakończenia udziału w programie: 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;</p>	<p>1. Dawkowanie Lenalidomid w postaci kapsułek twardych a 5, 10, 15 lub 25 mg, jest stosowany w skojarzeniu z deksametazonem. Lenalidomid: Zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Deksametazon: Zalecana dawka: 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby. UWAGA: Dawkowanie lenalidomidu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków i/lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji: 1) morfologia krwi; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AIAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M; 8) RTG kości (do decyzji lekarza). Badania winny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zająć w ciążę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia Badania kontrolne, w szczególności morfologia krwi i test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zająć w ciążę, powinny być wykonywane przed każdym cyklem leczenia zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego. Ponadto po 6. cyklu leczenia: 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AIAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 7) RTG kości (do decyzji lekarza).</p> <p>3. Monitorowanie programu: 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</p>

2) brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia.		Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.
---	--	---

Spis tabel

Tabela 1. Podmioty odpowiedzialne dla technologii alternatywnych	9
Tabela 2. Różnice w "Międzynarodowej klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych" wg dwóch edycji polskich oraz edycji WHO.	11
Tabela 3. Klasyfikacja WHO 2008 dla nowotworów z komórek prekursorowych.....	12
Tabela 4. Klasyfikacja WHO 2008 dla nowotworów wywodzących się z dojrzałych komórek limfoidalnych B, T i NK	12
Tabela 5. Roczne liczby zachorowań na chłoniaka rozlanego dla rozpoznania C83 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2011 r w populacji osób od 0-85+ roku życia (stan na maj 2014 r.).....	13
Tabela 6. Roczna liczba zgonów na chłoniaka rozlanego dla rozpoznania C83 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2011 w populacji osób od 0-85+ roku życia (stan na maj 2013).	13
Tabela 7. Programy leczenia standardowego i alternatywnego DLBCL (chłoniaki rozlane z dużych komórek B)	15
Tabela 8. Zachorowalność i śmiertelność – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane.....	15
Tabela 9. Charakterystyka technologii alternatywnych	17
Tabela 10. Liczba zachorowań - pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane	25
Tabela 11. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych	25
Tabela 12. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji ocenianego produktu leczniczego na terenie Polski	25
Tabela 13. Wskazania rejestracyjne ocenianego produktu leczniczego	26
Tabela 14. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	27
Tabela 15. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych	32
Tabela 16. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia chłoniaków nieziarniczych rozlanych	35
Tabela 17. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji	39
Tabela 18. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną <i>lenalidomid</i> wg Obwieszczenia MZ (<i>Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53</i>).....	41

Tabela 19. Liczba wniosków i zgód na terapię lenalidomidem u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C83 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ	41
Tabela 20. Koszt schematów stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym	42
Tabela 21. Substancje czynne finansowane u pacjentów z rozpoznaniem zakwalifikowanymi do kodu C83	43
Tabela 22. Kryteria selekcji zidentyfikowanych publikacji na podstawie schematu PICO	45
Tabela 23. Metodyka włączonych do analizy prób klinicznych II fazy	47
Tabela 24. Rodzaje i definicje punktów końcowych uwzględnionych w przeglądzie	51
Tabela 25. Wyniki badania jednoramiennego II fazy (Vitolo 2014) oceniające skuteczność stosowania lenalidomidu ze schematem R-CHOP w I linii leczenia DLBCL.....	52
Tabela 26. Wyniki badań jednoramiennych II fazy (Feldman 2014, Wang 2013, Zaja 2012, Zizani 2011) oceniające skuteczność stosowania lenalidomidu w terapii skojarzonej w co najmniej II linii leczenia chłoniaków nieziarniczych rozlanych	53
Tabela 27. Wyniki badań jednoramiennych II fazy (Witzig 2011, Witzig 2009, Wiernik 2008) oceniające skuteczność stosowania lenalidomidu w monoterapii w co najmniej II linii leczenia chłoniaków nieziarniczych rozlanych	54
Tabela 28. Najczęstsze działania toksyczne 1-4 stopnia w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w skojarzeniu ze schematem RCHOP21, I linia leczenia (na podstawie publikacji Vitolo 2014)	55
Tabela 29. Najczęstsze działania toksyczne 3/4 stopnia w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w terapii skojarzonej w co najmniej II linii leczenia (Feldman 2014, Wang 2013, Zaja 2012, Zinzani 2011)	56
Tabela 30. Najczęstsze działania toksyczne 3/4 stopnia w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w monoterapii w co najmniej II linii leczenia chłoniaków nieziarniczych rozlanych (Witzig 2011, Witzig 2009 oraz Wiernik 2008)	57
Tabela 31. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2014.06.02)	65
Tabela 32. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2014.06.02).....	65
Tabela 33. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2014.06.02).....	66
Tabela 34. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce substancji stosowanych w rozpoznaniach C83 na podstawie zał. C do OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA z dnia 23 kwietnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym	67
Tabela 35. Załącznik B.54. do Obwieszczenia MZ (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.53)	73

