



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

**Oksaliplatyna**  
**we wskazaniach:**  
**chłoniak nieziarniczny rozlany nieokreślony (C83.9)**  
**chłoniak nieziarniczny nieokreślony (C85.9)**  
**Talidomid**  
**we wskazaniu:**  
**chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5)**  
**Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej**

Raport Nr: AOTM-OT-431-52/2013

Warszawa, styczeń 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

### Zastosowane skróty:

**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  
**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  
**HD** – ang. *Hodgkin disease* - choroba Hodgkina  
**i.v.** – ang. *intravenous* – dożylnie  
**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  
**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  
**TTP** – ang. *time to progression* - czas do progresji  
**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
**Ustawa** – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)  
**WHO** – ang. *World Health Organization*  
**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	4
2.	Problem decyzyjny .....	6
2.1.	Problem zdrowotny.....	6
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	11
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	11
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	11
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	12
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory .....	13
2.3.1.	Interwencje .....	13
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	14
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane.....	14
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena.....	15
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	15
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	16
2.3.2.	Komparatory .....	17
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	18
3.	Opinie ekspertów .....	20
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	22
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	22
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	25
5.	Finansowanie ze środków publicznych .....	26
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianych technologii ze środków publicznych w Polsce .....	26
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	26
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	27
6.1.	Analiza kliniczna .....	27
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	27
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	28
6.1.2.1.	Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo na podstawie badań pierwotnych.....	28
6.1.2.2.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	35
7.	Podsumowanie .....	38
7.1.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	38
8.	Piśmiennictwo .....	42
9.	Załączniki .....	44
9.1.	Strategia wyszukiwania publikacji .....	44
9.2.	Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce wybranych interwencji stosowanych w rozpoznaniach C83.5, C83.9, C85.9 .....	46

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

02-10-2013

znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

**Oksaliplatyna** w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

C83.9 – chłoniak nieziarniczy rozlany nieokreślony

C85.9 – chłoniak nieziarniczy nieokreślony

**Talidomid** w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

C83.5 – chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny

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:

Oksaliplatyna, Talidomid

---

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

Oksaliplatyna: C83.9 (chłoniak nieziarniczy rozlany nieokreślony), C85.9 (chłoniak nieziarniczy nieokreślony)  
Talidomid: C83.5 (chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny)

---

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

---

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

**Oksaliplatyna:**

- Eloxatin® - SANOFI AVENTIS FRANCE, FRANCJA
- Gessedil® - EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
- Goxyral® - BIOTON S.A., POLSKA
- Oksaliplatyna medac 5® - MEDAC GMBH, NIEMCY
- Oxaliplatin Hospira® - HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA
- Oxaliplatin Kabi® - FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA
- Oxaliplatin Mylan® - MYLAN S.A.S., FRANCJA
- Oxaliplatin Stada® - STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
- Oxaliplatin Strides® - STRIDES ARCOLAB INTERNATIONAL LTD, WIELKA BRYTANIA
- Oxaliplatin Teva 5® - TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
- Oxaliplatin-Ebewe® - EBWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
- Oxaliplatinum Accord® - ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
- Platox 5® - HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA

**Talidomid:**

Thalidomide Celgene® - CELGENE EUROPE LIMITED, WIELKA BRYTANIA

## 2. Problem decyzyjny

**Problem decyzyjny:** zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: oksaliplatyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9 – chłoniak niezziarniczny rozlany nieokreślony, C85.9 – chłoniak niezziarniczny nieokreślony; talidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.5 – chłoniak niezziarniczny rozlany limfoblastyczny.

**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 2.10.2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień 15 listopada 2013 r. W toku prowadzonej korespondencji Ministerstwo Zdrowia przesunęło termin realizacji zlecenia na dzień 31.12.2013 r.

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

Źródło: korespondencja MZ

### 2.1. Problem zdrowotny

#### Klasyfikacja

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 1. Klasyfikacja WHO 2008 dla nowotworów z komórek prekursorowych**

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

**Tabela 2. Klasyfikacja WHO 2008 dla nowotworów wywodzących się z dojrzałych komórek limfoidalnych B, T i NK**

<b>Nowotwory z dojrzałych komórek B</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 (± z kosmkowych limfocytów), białaczka włośchatokomórkowa, 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 płaszczą, chłoniak rozlany z dużych komórek B, inaczej nieokreślony, chłoniak rozlany skojarzony z przewlekłym zapaleniem, ziarnikowatość chłoniakowata ( <i>Lymphomatoid granulomatosis</i> ) pierwotny śródpiersiowy owy (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,
<b>Nowotwory z dojrzałych komórek T i komórek NK*</b>	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 vacciniforme, 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**

**ICD-10: C83.5 – chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny**

**ICD-10: C83.9 – chłoniak nieziarniczy rozlany nieokreślony**

**ICD-10: C85.9 – chłoniak nieziarniczy nieokreślony**

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.

### **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 cytostatyczne i immunologiczne, związki chemiczne i czynniki fizyczne - częściej chorują osoby związane m.in. z przemysłem chemicznym, rolniczym, osoby mające kontakt z azbestem, benzenem, promieniowaniem jonizującym.

### Obraz kliniczny

NHL mogą mieć przebieg łagodny lub agresywny:

- **Postać indolentna** występuje głównie u osób w starszym wieku, zwykle od początku przebiega z uogólnioną limfadenopatią, nacieczeniem szpiku kostnego i obecnością komórek chłoniakowych we krwi obwodowej oraz nierzadko z zajęciem wątroby i śledziony. Rzadziej występują objawy ogólne choroby. Do grupy tej zaliczamy większość chłoniaków B-komórkowych, w tym 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: ziarniniak grzybiasty, zespół Sézary'ego, białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T, białaczka prolimfocytowa T-komórkowa (T-PLL) oraz przewlekłe choroby limfoproliferacyjne z komórek NK (CLPD-NK). Wspólną cechą większości chłoniaków powolnych jest możliwość ich histopatologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, które wymagają leczenia jak postacie agresywne.
- Do NHL agresywnych zalicza się chłoniaki B-komórkowe, w tym chłoniaka rozlanego z dużych komórek (DLCL) i jego warianty histopatologiczne oraz chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) oraz większość obwodowych chłoniaków T-komórkowych. Większość z nich występuje z podobną częstością u osób młodych, w średnim i starszym wieku. Chłoniakom agresywnym często towarzyszą objawy ogólne choroby. Rzadziej natomiast, z wyjątkiem MCL i chłoniaków T-komórkowych, dochodzi do naciekania szpiku kostnego i krwi obwodowej.
- Do bardzo agresywnych NHL zalicza się **B- i T-komórkowe ostre białaczki limfoblastyczne/chłoniaki limfoblastyczne (ALL/LBL)** oraz chłoniaka Burkitt'a (BL).

### Diagnostyka

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

### Leczenie i cele leczenia

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

- Powolne NHL: W 85% przypadków chłoniaków powolnych choroba jest od początku zaawansowana (III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor). 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 3. Leczenie chłoniaków nieziarniczych o małym stopniu złośliwości (powolnych)**

Chemio-/immunoterapia	Dawka	Metoda podania	Dzień/dni (d.)
Chlorambucil	12 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	d. 1.–7.
Cyklofosfamid	100 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Codziennie
Fludarabina	25 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	d. 1.–5.
2-CdA	0,12 mg/kg	i.v.	d. 1.–5.
COP (CVP): Cyklofosfamid Winkrystyna Prednizon	750 mg/m <sup>2</sup> 1,2 mg/m <sup>2</sup> 40 mg/m <sup>2</sup>	i.v. i.v. p.o.	d. 1. d. 1. d. 1.–5.
CHOP (CHVP): Cyklofosfamid Doksorubicyna Winkrystyna Prednizon	750 mg/m <sup>2</sup> 50 mg/m <sup>2</sup> 1,4 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup>	i.v. i.v. i.v. p.o.	d. 1. d. 1. d. 1. d. 1.–5.
FC: Fludarabina Cyklofosfamid	20 mg/m <sup>2</sup> 1000 mg/m <sup>2</sup>	i.v. i.v.	d. 1.–5. d. 1.
CC: 2-CdA Cyklofosfamid	0,12 mg/kg 750 mg/m <sup>2</sup>	i.v. i.v.	d. 1.–5. d. 1.
FMD: Fludarabina Mitoksantron Deksametazon	25 mg/m <sup>2</sup> 10 mg/m <sup>2</sup> 20 mg/m <sup>2</sup>	i.v. i.v. p.o. / i.v.	d. 1.–3. d. 1. d. 1.–5.
Anty-CD52	30 mg	i.v.	d. 1., 3., 6.

Źródło: Krzysztof Warzocha, Ewa Kalinka-Warzocha 2011

**Tabela 4. Leczenie chłoniaków nieziarniczych o dużym stopniu złośliwości (agresywnych)**

Chemio-/immunoterapia*	Dawka	Metoda podania	Dzień/dni (d.)
CHOP (CHVP): Cyklofosfamid Doksorubicyna Winkrystyna Prednizon	750 mg/m <sup>2</sup> 50 mg/m <sup>2</sup> 1,4 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup>	i.v. i.v. i.v. p.o.	d. 1. d. 1. d. 1. d. 1.–5.
CHOEP: Cyklofosfamid Doksorubicyna Winkrystyna Etopozyd Prednizon	750 mg/m <sup>2</sup> 50 mg/m <sup>2</sup> 1,4 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup>	i.v. i.v. i.v. i.v. p.o.	d. 1. d. 1. d. 1. d. 3.–5. d. 1.–5.
CNOP: Cyklofosfamid Mitoksantron Winkrystyna Prednizon	750 mg/m <sup>2</sup> 12 mg/m <sup>2</sup> 1,4 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup>	i.v. i.v. i.v. p.o.	d. 1. d. 1. d. 1. d. 1.–5.
ACVBP: Cyklofosfamid Doksorubicyna Windezyna Bleomycyna Prednizon	1200 mg/m <sup>2</sup> 75 mg/m <sup>2</sup> 2 mg/m <sup>2</sup> 10 mg/m <sup>2</sup> 60 mg/m <sup>2</sup>	i.v. i.v. i.v. i.v. p.o.	d. 1. d. 1. d. 1. i 5. d. 1. i 5. d. 1.–5.
HYPER-CVAD (cykl 1. i 3.): Cyklofosfamid Doksorubicyna Winkrystyna Deksametazon MA (cykl 2. i 4.): Metotreksat Cytarabina	300 mg/m <sup>2</sup> 25 mg/m <sup>2</sup> 2 mg 40 mg 1000 mg/m <sup>2</sup> 3000 mg/m <sup>2</sup>	i.v. i.v. i.v. i.v. i.v. i.v.	d. 1.–3. d. 4.–5. d. 4. d. 1.–4. i 11.–14. d. 1. d. 2.–3.
ICE: Etopozyd Karboplatyna Ifosfamid	100 mg/m <sup>2</sup> maks. 800 mg 5000 mg/m <sup>2</sup>	i.v. i.v. i.v. (24-godzinny wlew)	d. 1.–3. d. 2. d. 2.
IVE: Ifosfamid Etopozyd	3000 mg/m <sup>2</sup> 200 mg/m <sup>2</sup>	i.v. i.v.	d. 1.–3. d. 1.–3.

Chemio-/immunoterapia*	Dawka	Metoda podania	Dzień/dni (d.)
Epirubicyna	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	d. 1.
DHAP: Deksametazon Cytarabina Cisplatyna	40 mg 2000 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup>	i.v. i.v. i.v.	d. 1.–4. d. 2. d. 1.
ESHAP: Etopozyd Metylprednizolon Cytarabina Cisplatyna	60 mg/m <sup>2</sup> 500 mg/m <sup>2</sup> 2000 mg/m <sup>2</sup> 25 mg/m <sup>2</sup>	i.v. i.v. i.v. i.v.	d. 1.–4. d. 1.–4. d. 5. d. 1.–4.
Dexa-BEAM: Deksametazon BCNU Etopozyd Cytarabina Melfalan	8 mg 60 mg/m <sup>2</sup> 75–150 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup> 20 mg/m <sup>2</sup>	p.o. i.v. i.v. i.v. i.v.	d. 1.–10. d. 2. d. 4.–7. d. 4.–7. d. 3.
Anty-CD52	30 mg	i.v.	d. 1., 3., 6.

\*Do najczęściej stosowanych cykli chemioterapii pierwszorzutowej należą CHOP, CNOP, CHOEP, ACVBP, HYPER-CVAD/MA (± przeciwciało anty-CD52). Do kolejnych linii leczenia, w tym do mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych, wykorzystuje się zwykle chemioterapię według ICE, IVE, DHAP, ESHAP, Dexa-BEAM (± przeciwciało anty-CD52).

Źródło: Krzysztof Warzocha, Ewa Kalinka-Warzocha 2011

Tabela 5. Programy leczenia standardowego i alternatywnego DLBCL (chłoniaki rozlane z dużych komórek B)

Akronim	Leki	Dawkowanie	Uwagi
R-CHOP-21	Rituksymab	375 mg/m <sup>2</sup> i.v. d. 1.	
	Cyklofosfamid	750 mg/m <sup>2</sup> i.v. d. 1.	
	Dokсорubicyna	50 mg/m <sup>2</sup> i.v. d. 1.	
	Winkrystyna	1,4 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> i.v. d. 0.	
	Etopozyd	50 mg/m <sup>2</sup> /d. c.i.v. 96 godz. d. 1.–4.	± 20%*
	Dokсорubicyna	10 mg/m <sup>2</sup> /d. c.i.v. 96 godz. d. 1.–4.	± 20%*
	Winkrystyna	0,4 mg/m <sup>2</sup> /d. c.i.v. 96 godz. d. 1.–4.	
	Cyklofosfamid	750 mg/m <sup>2</sup> i.v. d. 5.	± 20%*
	Prednizon	60 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>^</sup>	Dokсорubicyna	50 mg/m <sup>2</sup> i.v. d. 1.	
	Cyklofosfamid	750 mg/m <sup>2</sup> i.v. d. 4.	
	Metotreksat	500–5000 mg/m <sup>2</sup> i.v./3–6 godz. d. 6.	W zależności od stanu ogólnego
	Folinian wapnia	15 mg/m <sup>2</sup> i.v. od 12 godz. po zakończeniu metotreksatu, co 3–6 godz.	Do czasu eliminacji metotreksatu < 5 x 10 <sup>-8</sup> 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; <sup>^</sup>chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego

Źródło: Walewski 2011

## 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

### Rozpoznanie wg ICD10: C83.9, C83.5, C85.9

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

Tabela 6. Zachorowalność i śmiertelność – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane (nie wyszczególniono kodu C83.9, C83.5 i C85.9)

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)

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie skutków następstw stanu zdrowotnego ocenianych technologi medycznych w leczeniu C83.5, C83.9, C85.9

Ekspert	Stanowisko
<b>Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego</b>	
<b>Prof. Walewski</b>	Przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa), przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia (trwale albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej. <u>Uzasadnienie:</u> wszystkie wymienione konsekwencje występują w przypadku niepowodzenia leczenia w ww. rozpoznaniach.

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu chłoniaków nieziarniczych po ustaleniu rozpoznania według kryteriów klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (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

#### Oksaliplatyna

Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy leków, pochodnych platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem oraz grupą szczawianową.

Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego *in vitro* oraz działa przeciwnowotworowo *in vitro* w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytnicy u człowieka. Ponadto oksaliplatyna wykazuje aktywność *in vitro* oraz *in vivo* w różnych modelach opornych na cisplatinę.

Zarówno *in vitro* jak *in vivo* obserwowano synergistyczne działanie cytotoksyczne podczas stosowania produktu w połączeniu z 5-fluorouracylem (5 FU).

Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny, wchodzi w interakcje z DNA. Powstające przy tym połączeni akryzowe (cross-links), zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA, powodują przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.

## Talidomid

Talidomid wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i potencjalnie przeciwnowotworowe. Dane uzyskane w badaniach *in vitro* oraz w badaniach klinicznych sugerują, że działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe talidomidu może być związane z hamowaniem nadmiernej produkcji czynnika martwicy nowotworu-alfa (TNF-alfa), hamowania wybranych cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję, znajdujących się na powierzchni komórek i zaangażowanych w migrację leukocytów oraz działaniem antyangiogennym. Talidomid jest także nie barbituranowym środkiem uspokajającym o działaniu nasennym. Lek nie wywiera działania przeciwbakteryjnego.

Źródło: ChPL

**Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie istotności ocenianych technologii medycznych w leczeniu C83.5, C83.9, C85.9**

Ekspert	Stanowisko
<b>Istotność ocenianych technologii medycznych</b>	
<b>Prof. Walewski</b>	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. <u>Uzasadnienie:</u> prawdopodobieństwo trwałego wyleczenia z zastosowaniem metod optymalnych wynosi w pierwszej linii ponad 50% w przypadkach chłoniaków agresywnych.
<b>Prof. Kazimierz Sułek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii</b>	Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, poprawiająca jakość życia.

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, stanowiska eksperckie uzyskane w trakcie prac nad tematem (patrz rozdział 2.3.2 Komparatory), dane dotyczące świadczeń finansowanych ze środków publicznych oraz dane NFZ dotyczące finansowania chemioterapii u pacjentów z rozpoznaniem C83.5., C83.9., C85.9. Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w rozdziale 4.1. Rekomendacje kliniczne.

**Tabela 9. Substancje czynne finansowane w ramach chemioterapii nowotworów u pacjentów z rozpoznaniem zakwalifikowanymi do kodu C83.5, C83.9. – wg danych NFZ**

Rok	Nazwa międzynarodowa	Kod rozpoznania wg ICD 10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda
2012	Nelarabine	C83.5	1	1	20 145, 27
2013*	Nelarabine	C83.5	1	1	317 520, 00
2012	Vinorelbinum	C83.9	2	2	10 330, 88
2013*	Vinorelbinum	C83.9	1	1	1 159,68

\*Dane do czerwca 2013 r.

Zgodnie z danymi NFZ (przekazanymi pismem znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA w dniu 12.11.2013 r.), jako **leki wykazywane (poza ocenianymi)**, refundowane w ramach chemioterapii standardowej w 2013 i 2012 roku w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem:

- C83.5 – stosowano nelarabine
- C83.9 – stosowano vinorelbinum.

Interwencje refundowane w Polsce w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów wg ICD-10: C91.0, C83.0 i C83.5 zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. przedstawiono w załączeniu (9.2. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce wybranych interwencji stosowanych w rozpoznaniach C83.5, C83.9, C85.9). Na dzień zakończenia raportu opublikowano jedynie projekt obwieszczenia obowiązującego od stycznia 2014, w związku z powyższym w raporcie podano informacje z aktualnie obowiązującego obwieszczenia.

## 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 10. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Wskazanie	Chorobowość	Zapadalność	Liczba pacjentów, u których można zastosować w ciągu roku	
				Oksaliplatynę	Talidomid
Prof. Walewski	C83.5 Chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny	-	100-150	0	0
	C83.9 Chłoniak nieziarniczy rozlany nieokreślony	2 000	1 483 (KRN 2011)	50	0
	C85.9 Chłoniak nieziarniczy nieokreślony	-	670 (KRN 2011)	0	0
Prof. Kazimierz Sulek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	C83.5 Chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny	-	<100	-	-
	C83.9 Chłoniak nieziarniczy rozlany nieokreślony	-	<100	-	-
	C85.9 Chłoniak nieziarniczy nieokreślony	-	<100	-	-

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano łącznie 1 483 przypadki chłoniaków nieziarniczych rozlanych oraz 670 przypadków innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarniczych.

Tabela 11. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C91 białaczka limfatyczna (nie wyszczególniono kodu C91.0), C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane (nie wyszczególniono kodu C83.5, C83.9, C85.9)

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
C83 – Chłoniaki nieziarnicze rozlane	704	728	752	825	712	771
C85 – Inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarniczych	321	353	301	290	344	326

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/krn> (dostęp w dniu 22.01.2014)

## 2.3. Interwencje oceniane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

Tabela 12. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych.

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Droga podania	Mechanizm działania
Oksaliplatyna	Eloxatin, Gessedil, Goxyral, Oksaliplatyna medac 5, Oxaliplatin Hospira, Oxaliplatin Kabi, Oxaliplatin Mylan, Oxaliplatin Stada, Oxaliplatin Strides, Oxaliplatin Teva 5, Oxaliplatin-	Koncentrat / proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny; Kod ATC: L01XA 03 Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego in vitro oraz działa przeciwnowotworowo in vitro w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytnicy u człowieka. Ponadto, oksaliplatyna wykazuje aktywność in vitro oraz in vivo w różnych modelach opornych na cisplatynę. Zarówno in vitro, jak in vivo obserwowano synergistyczne działanie cytotoksyczne podczas stosowania produktu w połączeniu z 5-fluorouracylem (5 FU). Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny, wchodzi w interakcje z DNA. Powstające przy tym połączenia krzyżowe (cross-links), zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA, powodują przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Droga podania	Mechanizm działania
	Ebewe, Oxaliplatinum Accord, Platox 5		
Talidomid	Thalidomide Celgene	Doustna, kapsułki twarde	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX02. Talidomid wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i potencjalnie przeciwnowotworowe. Dane uzyskane w badaniach in vitro oraz w badaniach klinicznych sugerują, że działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe talidomidu może być związane z hamowaniem nadmiernej produkcji czynnika martwicy nowotworu-alfa (TNF-alfa), hamowania wybranych cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję, znajdujących się na powierzchni komórek i zaangażowanych w migrację leukocytów oraz działaniem antyangiogennym. Talidomid jest także nie barbituranowym środkiem uspokajającym o działaniu nasennym. Lek nie wywiera działania przeciwbakteryjnego.

Źródło: ChPL

### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tabela 13. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji ocenianych produktów leczniczych na terenie Polski.

Nazwa Handlowa	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	Źródło informacji o leku ChPL
Eloxatin	Oksaliplatyna	Sanofi Aventis France, Francja	16/04/2008	URPL
Oksaliplatyna medac 5		Medac GMBH, Niemcy	17/01/2007	URPL
Oxaliplatin Teva 5		Teva Pharmaceuticals Polska Sp. Z O. O., Polska	20/12/2007	URPL
Oxaliplatin-Ebewe		Ebewe Pharma GMBH NFG. KG, Austria	17/01/2007	URPL
Platox 5		Hospira UK Limited, Wielka Brytania	27/02/2007	URPL
Thalidomide Celgene	Talidomid	Celgene Europe Limited 1 Longwalk Road Stockley Park Uxbridge UB11 1DB Wielka Brytania	16/04/2008	EMA

Źródło: ChPL

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Tabela 14. Wskazania rejestracyjne ocenianych produktów leczniczych

Substancja czynna	Wskazanie zarejestrowane	Dawka i schemat dawkowania
Oksaliplatyna	W skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana do stosowania w: <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy stopnia III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego</li> <li>Leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami.</li> </ul>	Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m <sup>2</sup> pc. dożylnie, co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy). Zalecana dawka oksaliplatyny w leczenia raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami wynosi 85 mg/m <sup>2</sup> pc. dożylnie, co dwa tygodnie.
Talidomid	W połączeniu z melfalanem i prednizonem przeznaczony jest do leczenia pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.	Zalecana dawka doustna wynosi 200 mg na dobę. Należy zastosować maksymalną ilość 12 sześciotygodniowych cykli. Thalidomide Celgene należy przyjmować w pojedynczej



Substancja czynna	Wskazanie zarejestrowane	Dawka i schemat dawkowania
		dawce na noc, w celu ograniczenia objawu senności. Ten produkt leczniczy można przyjmować wraz z posiłkiem lub bez posiłku.

Źródło: ChPL

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Oksaliplatyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

- C83.9 – chłoniak nieziarniczny rozlany nieokreślony
- C85.9 – chłoniak nieziarniczny nieokreślony

Talidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

- C83.5 – chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny

Źródło: korespondencja MZ

**Tabela 15. Najczęściej stosowane dawkowanie i średnia długość leczenia oksaliplatyną oraz talidomidem we wskazaniach których dotyczy ocena**

Wskazanie - interwencja	Dawkowanie	Średni czas stosowania
Oksaliplatyna		
C83.9 Chłoniak nieziarniczny rozlany nieokreślony	100 mg/m <sup>2</sup> i.v. dz.1 co 14-21 dni* 100 mg/m <sup>2</sup> - 130 mg/m <sup>2</sup> **	2 do 8 cykli leczenia w skojarzeniu z gemcytabiną i ew. rytuksymabem* Powtarzane w kilku cyklach co 3-4 tyg.**
C85.9 Chłoniak nieziarniczny nieokreślony	100 mg/m <sup>2</sup> - 130 mg/m <sup>2</sup> **	-
Talidomid		
C83.5 Chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny	Nie jest stosowany*	-

Źródło: opinia eksperta – prof. Walewski\* Prof. Kazimierz Sulek\*\*

**Tabela 16. Linie leczenia i schematy leczenia, w których najczęściej stosowana jest oksaliplatyna oraz talidomid we wskazaniach których dotyczy ocena**

Wskazanie - interwencja	Linia leczenia	Schemat leczenia
Oksaliplatyna		
C83.9 Chłoniak nieziarniczny rozlany nieokreślony	2-ga lub następne	GemOx (± R)
C85.9 Chłoniak nieziarniczny nieokreślony	-	-
Talidomid		
C83.5 Chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny	-	-

Źródło: opinia eksperta – prof. Walewski

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

Oksaliplatyna:

- Leczenie uzupełniające raka okrężnicy stopnia III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego.
- Leczenie raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami.

Talidomid:

- Leczenie pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

Źródło: ChPL

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

W omawianym wskazaniu (tj. ICD-10: C83.5, C83.9, C85.9) preparaty zawierające substancję czynną oksaliplatyna (Eloxatin, Gessedil, Goxyral, Oksaliplatyna medac 5, Oxaliplatin Hospira, Oxaliplatin Kabi, Oxaliplatin Mylan, Oxaliplatin Stada, Oxaliplatin Strides, Oxaliplatin Teva 5, Oxaliplatin-Ebewe, Oxaliplatinum Accord, Platox 5) oraz talidomid (Thalidomide Celgene) nie były wcześniej oceniane przez AOTM.

Ponadto przedmiotem obrad AOTM był talidomid (Thalidomide Celgene) stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0) – tabela poniżej.

**Tabela 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanych technologii**

Dokumenty Nr i data wydania Nazwa świadczenia	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2012 z dnia 12 listopada 2012</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 106/2012 z dnia 12 listopada 2012</b></p> <p><b>Thalidomide Celgene (talidomid) we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej</b></p>	<p><u>Zalecenia:</u>                      Rada uważa za zasadne finansowanie Thalidomide Celgene (talidomid) w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, we wskazaniu zgodnym z wnioskiem.                      Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u>                      Dostępne analizy wskazują, że Thalidomide Celgene przy akceptowanym profilu działań niepożądanych jest lekiem wchodzącym w skład schematu leczniczego MPT (melfalan, prednizon, talidomid) stosowanego od dobrych kilku lat w kraju. Lek ma podobną skuteczność jak niedawno refundowany Velcade (bortezomib).</p>	<p><u>Rekomendacja:</u>                      Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsulek), EAN 5909990652976 we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u>                      Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, we wskazaniu zgodnym z wnioskiem. Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego. Lek powinien być wydawany bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej; kategoria dostępności refundacyjnej: w ramach chemioterapii.</p> <p>Prezes Agencji, zgadza się z uzasadnieniem Rady, iż dostępne analizy wskazują, iż Thalidomide Celgene, posiada udowodnioną skuteczność oraz wchodzi w skład stosowanego w Polsce od kilku lat schematu MPT obejmującego: melfalan, prednizon i talidomid.</p> <p>Wyniki badań przedstawionych w analizie klinicznej pozwalają wnioskować, że schematy oparte o terapię skojarzoną melfalanem, prednizonem i talidomidem w porównaniu do terapii melfalanem w skojarzeniu z prednizonem, istotnie statystycznie wpływają m.in. na zmniejszenie ryzyka zgonu, zmniejszenie ryzyka progresji choroby oraz częstsze występowanie odpowiedzi całkowitej.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/index.php>

### 2.3.2. Komparatory

Informacje na temat technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w omawianym wskazaniu zestawiono w rozdziale 4.1. Rekomendacje kliniczne, oraz w załączniku 9.2. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce wybranych interwencji stosowanych w rozpoznaniach C83.5, C83.9, C85.9.

Na czas opracowywania raportu otrzymano opinie od dwóch ekspertów klinicznych na 5, do których zwrócono się m.in. z prośbą o wskazanie alternatywnych technologii lekowych dla substancji oksaliplatyna we wskazaniach: C83.9, C85.9 oraz talidomid we wskazaniu: C83.5.

**Tabela 18. Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu**

Wskazania	Technologie obecnie stosowane
C83.5 Chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny	Intensywna chemioterapia wg protokołów stosowanych w ostrej białaczce limfoblastycznej
C83.9 Chłoniak nieziarniczy rozlany nieokreślony	R-CHOP, w nawrocie: R-DHAP lub R-ICE + autotransplantacja komórek krwiotwórczych. W kolejnych nawrotach – możliwe zastosowanie GemOx (gemcytabina i oxaliplatyna).
C85.9 Chłoniak nieziarniczy nieokreślony	-

Źródło: opinia eksperta – prof. Walewski

**Tabela 19. Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię**

Wskazania	Technologie mogące zastąpić oceniany lek
C83.5 Chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny	Intensywna chemioterapia wg protokołów stosowanych w ostrej białaczce limfoblastycznej.* CoDoX-M**
C83.9 Chłoniak nieziarniczy rozlany nieokreślony	Karboplatyna (ICE)* GmALL-B-ALL / NHL, CHOP, EPOCH, ProMACE, CytaBom, HyperCVAD, DHAP**
C85.9 Chłoniak nieziarniczy nieokreślony	GmALL-B-ALL / NHL, CHOP, EPOCH, ProMACE, CytaBom, HyperCVAD, DHAP**

Źródło: opinia eksperta – prof. Walewski\* Prof. Kazimierz Sulek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii\*\*

**Tabela 20. Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu**

Wskazania	Technologie najtańsze
C83.5 Chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny	Nie ma wyboru z tego punktu widzenia*
C83.9 Chłoniak nieziarniczy rozlany nieokreślony	Zwykle są najmniej skuteczne**
C85.9 Chłoniak nieziarniczy nieokreślony	Zwykle są najmniej skuteczne**

Źródło: opinia eksperta – prof. Walewski\* Prof. Kazimierz Sulek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii\*\*

**Tabela 21. Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu**

Wskazania	Technologie najskuteczniejsze
C83.5 Chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny	Intensywna chemioterapia wg protokołów stosowanych w ostrej białaczce limfoblastycznej* W przypadkach opornych i nawrotowych hyperCVAD, protokół BFM, protokół wg PALG 2005-2007 z profilaktyką OUN**
C83.9 Chłoniak nieziarniczy rozlany nieokreślony	R-CHOP, w nawrocie: R-DHAP lub R-ICE + autotransplantacja komórek krwiotwórczych. W kolejnych nawrotach – możliwe zastosowanie GemOx (gemcytabina i oxaliplatyna)* CHOP, ProMACE- CytaBom, protokół Hoelzen**

Wskazania	Technologie najskuteczniejsze
C85.9 Chłoniak niezziarniczny nieokreślony	CHOP, ProMACE- CytaBom, protokół Hoelzen**

Źródło: opinia eksperta – **prof. Walewski\*** Prof. Kazimierz Sulek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii\*\*

**Tabela 22. Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce**

Wskazania	Technologie rekomendowane
C83.5 Chłoniak niezziarniczny rozlany limfoblastyczny	Intensywna chemioterapia wg protokołów stosowanych w ostrej białaczce limfoblastycznej* Protokół leczenia ALL wg PALG 2005-7 z profilaktyką OUN**
C83.9 Chłoniak niezziarniczny rozlany nieokreślony	R-CHOP, w nawrocie: R-DHAP lub R-ICE + autotransplantacja komórek krwiotwórczych. W kolejnych nawrotach – możliwe zastosowanie GemOx (gemcytabina i oxaliplatyna)* Najczęściej stosowany R-CHOP**
C85.9 Chłoniak niezziarniczny nieokreślony	Najczęściej stosowany R-CHOP**

Źródło: opinia eksperta – **prof. Walewski\*** Prof. Kazimierz Sulek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii\*\*

### 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 niezziarnicznych. 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 23. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych**

Dokumenty Nr i data wydania Nazwa świadczenia	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83 /2012 z dnia 24 września 2012 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 73/2012 z dnia 24 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p> <p><b>Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków niezziarnicznych.</b></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/m<sup>2</sup>).</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.</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.</p> <p>Doksorubicyna lizosomalna w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa odnośnie kardiotoksyczności (...) przy równoczesnym utrzymaniu skuteczności przeciwnowotworowej.</p> <p>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.</p> <p>Ze względu na zastosowanie Myocetu® w leczeniu chłoniaków niezziarnicznych jako terapii poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz z uwagi na konieczność zindywidualizowania kwalifikacji pacjentów do leczenia w ocenie Prezesa Agencji finansowanie niepegylowanej doksorubicyny</p>

Dokumenty Nr i data wydania Nazwa świadczenia	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
	<p>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>lizosomalnej powinno odbywać się w ramach programu lekowego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 29/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 21/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 kwietnia 2011 r.</b></p> <p><b>Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna).</b></p>	<p><u>Zalecenia</u></p> <p>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></p> <p>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 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><u>Zalecenia</u></p> <p>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></p> <p>Prezes Agencji przychylił 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 prawdopodobne.</p> <p>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>



### 3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 5 ekspertów. Dwóch z nich przedstawiło stanowisko.

Tabela 24. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania oksaliplatyny we wskazaniach: C83.9, C85.9

Ekspert	Wnioskowane wskazanie	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. Walewski	C83.9 Chłoniak niezłośliwy rozlany nieokreślony	Lek ma aktywność w przypadkach choroby nawrotowej w skojarzeniu z gemcytabiną	Lek powinien być dostępny dla przypadków choroby nawrotowej	Lek powinien być dostępny dla przypadków choroby nawrotowej
	C85.9 Chłoniak niezłośliwy nieokreślony	To rozpoznanie nie jest w praktyce stosowane, nie jest ono zgodne z obowiązującą klasyfikacją WHO 2008. Nie ma danych nt. wyników leczenia odpowiadających takiemu rozpoznaniu.	-	-
Prof. Kazimierz Sułek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	C83.9 Chłoniak niezłośliwy rozlany nieokreślony	Dobry współczynnik odpowiedzi, stosunkowo niska toksyczność, możliwość stosowania u starszych osób	-	Lek wnosi istotną szansę uzyskania poprawy zwłaszcza w przypadkach opornych i nawrotowych chłoniaków jeśli jest stosowany w połączeniu z innymi lekami
	C85.9 Chłoniak niezłośliwy nieokreślony	Dobry współczynnik odpowiedzi, stosunkowo niska toksyczność, możliwość stosowania u ciężko przeleczonych	-	

Źródło: stanowisko eksperta

Tabela 25. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania talidomidu we wskazaniu: C83.5

Ekspert	Wnioskowane wskazanie	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. Walewski	C83.5 Chłoniak niezłośliwy rozlany limfoblastyczny	To rozpoznanie nie jest stosowane. Prawidłowe rozpoznanie brzmi „chłoniak limfoblastyczny z komórek T” lub „chłoniak limfoblastyczny z komórek B” i jest równoznaczne z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej (C91). Lek nie jest wystarczająco aktywny w tym rozpoznaniu.	Brak zadowalającej aktywności terapeutycznej	Lek nie ma zastosowania w tym rozpoznaniu
Prof. Kazimierz		Nie powinien być stosowany	Stosunkowo niewielki efekt terapeutyczny,	Nie widzę wskazań do finansowania



<b>Sulek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii</b>			neurotoksyczność	
---	--	--	------------------	--

Źródło: stanowisko eksperta

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 7-10 stycznia 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania substancji oksaliplatyna, talidomid w chłoniakach nieziarniczych, z użyciem słów kluczowych: *non-Hodgkin lymphoma, Lymphoblastic (diffuse) lymphoma, Non-follicular (diffuse) lymphoma, unspecified, Non-Hodgkin lymphoma, unspecified.*

Przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- TRIP Database,
- Guidelines Advisory Committee,
- National Guideline Clearinghouse,
- Access Medicine.

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,
- Alberta Health Services (AHS) – Kanada,
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) – Niemcy,
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) – Polska,
- Polska Unia Onkologii (PUO) – Polska.

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

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia chłoniaków nieziarniczych

Kraj / region	Organizacja, rok/	Rekomendowane interwencje	Oksaliplatyna / Talidomid
USA	NCI 2013	<b>ICD-10: C83.9; C83.5</b> Pacjenci dorośli: W leczeniu chłoniaków indolentnych I-II stopnia rekomendowana jest radioterapia, rytuksymab z/bez chemioterapii, strategia „watchful waiting”. Dla rozpoznań II/III/IV stopnia strategia „watchful waiting”, a dla pacjentów z objawami: rytuksymab, analogi puryn (fludarabina, kladrabina), 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-asparginaza, cyklofosfamid, cytarabina, metotreksat oraz radioterapia.	Rekomendacja nie wymienia oksaliplatyny i talidomidu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych.
Kanada	AHS 2013	<b>ICD-10: C83.9</b> <b>Chłoniak z dużych komórek B rozlany:</b> Leczenie wstępne: Początkowe leczenie indolentnej postaci choroby obejmuje najczęściej schemat chemioterapii R-CHOP w 3 lub 6 cyklach w połączeniu z IFRT (radioterapią). W leczeniu zaawansowanej postaci standardem leczenia jest schemat R-CHOP w 6 cyklach w połączeniu z IFRT. Terapia alternatywna w zaawansowanym stadium choroby dopuszcza stosowanie:	Rekomendacja nie wymienia oksaliplatyny. Rekomendacja wymienia talidomid w leczeniu chłoniaków limfoplazmacytowych (C83.0).
		<b>Chłoniaki z komórek T:</b> W leczeniu indolentnej postaci choroby rekomendowany jest chlorambucyl, cyklofosfamid i metotreksat/lub gemcytabina. Jeżeli zajęte są węzły chłonne zalecane jest użycie schematu CHOP. W zaawansowanej postaci choroby zalecane jest stosowanie schematów	

Kraj / region	Organizacja, rok/	Rekomendowane interwencje	Oksaliplatyna / Talidomid
		<p>-R-CHOP x 6cykli/ASCT (Przeszczep komórek macierzystych).                      W zależności od czynników ryzyka stosuje się adekwatną liczbę cykli schematu R-CHOP.                      -R-CHOEP: 14 x 6 cykli                      -R-CEOP – u pacjentów z chorobami serca                      Chłoniak limfoplazmacytowy:                      -Talidomid jest rekomendowany u pacjentów którzy wcześniej otrzymywali środki alkalinizujące, analogi purynowe i byli poddawani terapii przeciwciałami.</p>	<p>CHOP,                      -6 cykli CHOP                      - IFRT + 3 cykle VIPD                      W innych podtypach choroby stosuje się odpowiednio schematy R-CHOEP (adekwatna do czynników ryzyka), metotreksat, cytarabinę oraz schematy mobilizacji komórek macierzystych.</p>
USA	NCCN 2013	<p><b>ICD-10: C83.5</b>                      Dla rozpoznania chłoniaka limfoblastycznego (LBL) B-komórkowego, T-komórkowego zastosowanie znajdują rekomendacje dla leczenia ALL.                      We wszystkich rozpoznaniach zalecane jest uczestnictwo w badaniach klinicznych.                      W leczeniu nawrotu chłoniaka z dużych komórek B (C83.3) rekomendowane jest stosowanie gemcytabiny + oksaliplatyny z/bez rytuksymabem. Schemat GemOX zalecany jest również w II linii leczenia chłoniaka z obwodowych komórek T (C84.4)</p>	<p>Rekomendacja wymienia oksaliplatynę w II linii leczenia chłoniaka z dużych komórek B (C83.3), chłoniaka z obwodowych komórek T (C84.4) oraz w leczeniu chłoniaka z małych komórek (C83.0) (CLL/SLL).                      Rekomendacja wymienia talidomid w leczeniu chłoniaka niezziarniczego grudkowego (C82) i szpiczaka mnogiego (C91).</p>
Kanada	AHL 2013	<p><b>ICD-10: C83.0; C83.5</b>                      Pacjenci z LBL wymagają agresywnej chemioterapii skojarzonej (podobnej do terapii ALL), z uwzględnieniem indukcji, konsolidacji, profilaktycznej chemioterapii dokanałowej i leczenia podtrzymującego lub w pierwszej remisji - autologicznego SCT (zalecany schemat chemioterapii przed SCT: hyper – CVAD). U pacjentów z LBL opornym lub nawrotowym należy rozważyć zastosowanie allogenicznego SCT.                      Chłoniaki indolentne objawowe: większość pacjentów powinna otrzymać bendamustynę z rytuksymabem oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem. Alternatywą są: IFRT, fludarabina, chlorambucyl. Po wznowie pacjenci z typem B-komórkowym otrzymują bendamustynę z rytuksymabem, rytukasymab skojarzony z chemioterapią (B-R, R-fludarabina, R-FC, R-FND, R-CVP), lub chemioterapię (m.in. chlorambucyl, fludarabina, etopozyd). U pacjentów w wieku &lt;70 lat bez poważnych schorzeń współwystępujących odpowiadających na chemioterapię ratunkową można zastosować chemioterapię wysokiej dawki i SCT.                      Schemat HDCT i autologiczny SCT zaleca się w leczeniu indolentnych NHL, w tym MZL, SLL, LPL wrażliwych na chemioterapię I linii lub niepowodzeniu terapii II linii.</p>	<p>Rekomendacja nie wymienia oksaliplatyny I talidomidu w leczeniu chłoniaków niezziarniczych.</p>
Europa	ESMO 2012	<p><b>Chłoniak niezziarniczy rozlany z dużych komórek B:</b>                      Strategia leczenia powinna być zależna od wieku, skali IPI oraz możliwości podania leków. Standardem leczenia chłoniaka z komórek T jest schemat RCHOP 21x6 +/- IFRT. W przypadku transformacji do bardziej agresywnej postaci choroby stosuje się leczenie adekwatne do typu choroby.</p>	<p>Rekomendacja wymienia oksaliplatynę w schemacie R-GEOMOX (rytuksymab, gemcytabina, oxaliplatyna)</p>
Niemcy	DGHO 2012	<p><b>ICD-10: C83.5</b>                      T-LBL może być bardzo skutecznie leczony przy zastosowaniu schematów dla ALL. GMALL wydała zalecenia leczenia T-LBL, z zastosowaniem chemioterapii GMALL 07/2003. Dla poszczególnych typów chłoniaków indolentnych: NMLZ, CLL/SLL, chłoniaka limfo plazmatycznego DGHO przedstawia odrębne wytyczne terapii.</p>	<p>Rekomendacja nie wymienia oksaliplatyny i talidomidu w leczeniu chłoniaków niezziarniczych.</p>
Polska	PTOK 2011	<p><b>ICD-10: C83, C83.9</b>                      Leczenie NHL u dzieci obejmuje następujące składowe: opanowanie stanów zagrażających życiu, chemioterapię, leczenie chirurgiczne, a w przypadku zajęcia OUN — napromienianie OUN. Wybór leczenia należy dostosować do podtypu histopatologicznego chłoniaka i immunofenotypu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz grupy ryzyka. Polska Pediatria Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków rekomenduje leczenie poszczególnych typów chłoniaków według następujących protokołów: chłoniaki typu B-komórkowego-protokół B-NHL BFM-04; chłoniaki prekursorowe limfoblastyczne typu T i pre-B-protokół EURO-LB-02.                      Wybór metody leczenia chłoniaków MZL zależy od umiejscowienia</p>	<p>Rekomendacja nie wymienia oksaliplatyny i talidomidu w leczeniu chłoniaków niezziarniczych.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok/	Rekomendowane interwencje	Oksaliplatyna / Talidomid
		<p>narządowego, stopnia zaawansowania i współistnienia charakterystycznego zakażenia. W przypadkach MZL typu węzłowego kryteria wdrożenia leczenia i zakres opcji terapeutycznych są takie same jak w FL.</p> <p>Standardowym leczeniem chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL) jest immunoterapia R-CHOP-21 W 6-8 kursach. W przypadku zaawansowanej choroby rekomendowane jest zastosowanie leczenia wstępnego (I linia leczenia):</p> <p>-cyklofosfamid 20mg/m<sup>2</sup> lub winkrystyna 1,2 mg i.v. + prednizon 40-60mg/m<sup>2</sup>. Leczenie alternatywne I linii obejmuje radioterapię, schemat DA-EPOCH-R, HD-MEVA.</p> <p>W leczeniu II i kolejnych linii choroby zaleca się stosowanie schematów R-ICE, DHAP oraz ESHAP</p> <p>ICD-10: C83.5 (Chłoniak limfoblastyczny z komórek B i T). Pierwszym etapem rozpoznania choroby jest cytomorfologiczne badanie krwi i szpiku, oraz badania immunofenotypowe i genetyczno-molekularne. Leczenie ALL oparte jest na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Rekomendowane jest leczenie w ramach kontrolowanych programów badawczych, które zapewniają optymalne postępowanie i ciągłe doskonalenie leczenia.</p> <p>Polski program leczenia chłoniaków przewiduje podanie: w leczeniu indukującym remisję: prednizon, winkrystyna, epirubicyna, Pegylowana l-asparaginaza lub L-Asparaginaza; w leczeniu konsolidacyjnym: cyklofosfamid, arabinozy cytozyny, etopozyd, metotreksat oraz w leczeniu podtrzymującym: winkrystyna, epirubicyna, enkorton, metotreksat.</p> <p>Intensywność określonej terapii jest dostosowana do grupy ryzyka. Należy przestrzegać dawek leków, terminów podania oraz dobrych warunków hospitalizacji.</p>	
Polska	PUO 2011	<p><b>C83.5:</b> (Chłoniak z komórek T-limfoblastyczny):                      Badania wykonywane w momencie rozpoznania chłoniaka to przede wszystkim TK, RM, USG, Biopsja,                      Mielogram i trepanobiopsja szpiku kostnego oraz badania krwi i badania na obecność wirusów HIV, HBV, HCV, EBV i CMV). We wszystkich podtypach ALL/LBL stosuje się podobną chemioterapię indukującą i konsolidującą. W leczeniu chłoniaków o małym stopniu złośliwości zalecane jest stosowanie chemioterapii w tym: -Chlorambucyl, Cyklofosfamid, Fludarabina, Schematy: COP, CHOP, FC, CC, FMD.                      Do najczęściej stosowanej chemioterapii w I linii leczenia chłoniaków o dużej złośliwości należą:                      -CHOP, CHOEP, CNOP, ACVBP, HYPER CV/AD                      Chemioterapia rekomendowana w trakcie kolejnych linii leczenia chłoniaków to przede wszystkim schematy:                      -ICE, IVE, DHAP, ESHAP, Dexa-BEAM.</p>	Rekomendacja nie wymienia oksaliplatyny i talidomidu w leczeniu chłoniaków niezziarniczych.

**Zastosowane skróty:** **CHOP:** cyklofosfamid 750mg/m<sup>2</sup> + doksorubicyna 50mg/m<sup>2</sup> + winkrystyna 1,4mg/m<sup>2</sup> + prednizon 100mg/m<sup>2</sup>, **R-CHOP:** rytuksymab 357mg/m<sup>2</sup> + cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> + winkrystyna 2mg+ prednizon 100mg/dzień, **IFRT** – Radioterapia, **ASCT** (przeszczep komórek macierzystych, **R-CHOEP:** rytuksymab 357mg/m<sup>2</sup> + cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> + winkrystyna 2mg + etopozyd 100mg/m<sup>2</sup> + prednizon 100mg/dzień + G-CSF, **R-CEOP:** rytuksymab 357mg/m<sup>2</sup> + cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup> + winkrystyna 2mg+ etopozyd 100mg/m<sup>2</sup> + prednizon 100mg/dzień, **VIPD:** etopozyd 100mg/m<sup>2</sup> + ifosfamid 1.2g/m<sup>2</sup> + cis platyna 33mg/m<sup>2</sup> + deksametazon 40mg), **FC:** fludarabina 20mg/m<sup>2</sup> + cyklofosfamid 1000 mg/m<sup>2</sup>, **CC:** 2CdA 0,12 mg/kg + cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup>, **FMD:** fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> + mitoksantron 10mg/m<sup>2</sup> + deksametazon 20mg/m<sup>2</sup>, **CNOP:** cyklofosfamid 750mg/m<sup>2</sup> + mitoksantron 12mg/m<sup>2</sup> + winkrystyna 1,4mg/m<sup>2</sup> + prednizon 100mg/m<sup>2</sup>, **ACVBP:** cyklofosfamid 1200mg/m<sup>2</sup> + doksorubicyna 75mg/m<sup>2</sup> + windezyna 2mg/m<sup>2</sup> + bleomycyna 10mg/m<sup>2</sup> + prednizon 60mg/m<sup>2</sup>, **HYPER CV/AD:** cyklofosfamid 300mg/m<sup>2</sup> + doksorubicyna 25mg/m<sup>2</sup> + windezyna 2mg/m<sup>2</sup> + deksametazon 30mg/m<sup>2</sup>, **MA:** metoreksat 100mg/m<sup>2</sup> + cytarabina 300mg/m<sup>2</sup>, **ICE:** etopozyd 100mg/m<sup>2</sup> + karboplatyna max 800mg + ifosfamid 500mg/m<sup>2</sup>, **IVE:** ifosfamid 3000mg/m<sup>2</sup> + etopozyd 200mg/m<sup>2</sup> + epirubicyna 50mg/m<sup>2</sup>, **DHAP:** deksametazon 40mg + cytarabina 200mg/m<sup>2</sup> + cisplatyna 25mg/m<sup>2</sup>, **ESHAP:** etopozyd 60mg/m<sup>2</sup> + metyloprednizon 500mg/m<sup>2</sup> + cytarabina 2000mg/m<sup>2</sup> + cisplatyna 25mg/m<sup>2</sup>, **Dexa-BEAM:** deksametazon 8mg + BCNU 60mg/m<sup>2</sup> + etopozyd 75-150 mg/m<sup>2</sup> + cytarabina 100mg/m<sup>2</sup> + malfalan 20mg/m<sup>2</sup>, **DA-EPOCH-R:** rytuksymab 375mg/m<sup>2</sup> + etopozyd 50mg/m<sup>2</sup> + doksorubicyna 10mg/m<sup>2</sup> + winkrystyna 0,4mg/m<sup>2</sup> + cyklofosfamid 750mg/m<sup>2</sup> + prednizon 60mg/m<sup>2</sup> + G-CSF, **HD-MEVA:** doksorubicyna 50mg/m<sup>2</sup> + cyklofosfamid 750mg/m<sup>2</sup> + metotreksat 500-5000mg/m<sup>2</sup> + wolnian wapnia 15mg/m<sup>2</sup> + winkrystyna 2mg, **R-ICE:** rytuksymab 375mg/m<sup>2</sup> + etopozyd 100mg/m<sup>2</sup> + karboplatyna, **DHAP:** cisplatyna 100mg/m<sup>2</sup> + cytarabina 200mg/m<sup>2</sup> + deksametazon 40mg/d.

#### 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);
- DIMDI – German Institute of Medical Documentation and Information (Niemcy);
- HAS – Haute Autorité de Santé (Francja);
- LFD – Läkemedelsförmånsnämnden, Pharmaceutical Benefits Board (Szwecja);
- 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);
- CED – Committee to Evaluate Drugs (Kanada);
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia);
- PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency (Nowa Zelandia);
- PMA – Pharmaceutical Management Agency (Nowa Zelandia);
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nowa Zelandia);
- SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Szkocja);
- SMC – Scottish Medicines Consortium (Szkocja);
- TLV – Agency for Pricing and Reimbursement of Drugs (Szwecja);

nie odnaleziono danych dotyczących stopnia refundacji substancji oksaliplatyna i talidomid w chłoniakach niezziarniczych.

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ocenianych technologii ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ, oksaliplatyna we wskazaniach według ICD-10: C16-21.X, C25.X, 62.X. jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii.” (...) Lek dostępny jest bezpłatnie, grupa limitowa 1031.0, Oxaliplatinum.

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

Zgodnie z załącznik nr 2 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 sierpnia 2013 r. (Załącznik nr 1t do zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ), talidomid jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Lek dostępny jest bezpłatnie.

Zgodnie z treścią zarządzenia 43/2013/DGL (61/2012/DGL) Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zakres wskazań objętych refundacją został opisany w § 11:

ust. „12. Świadczeniodawca podczas wykonywania procedury podania leku sprowadzonego z zagranicy na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, zawierającej substancje czynne określone w Katalogu świadczeń dodatkowych jest odpowiedzialny za stosowanie każdej substancji czynnej ujętej w niniejszym katalogu zgodnie z aktualną wiedzą medyczną oraz standardami kojarzenia leków wymienionych w obwieszczeniach Ministra Zdrowia wydanych na podstawie art. 37 ust. 1 ustawy refundacyjnej lub rozporządzeniach Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego wydanych na podstawie art. 31d ustawy o świadczeniach.;

ust. „13. Świadczenia realizowane zgodnie z zasadami stosowania leków, o których mowa w ust. 12, kwalifikuje się jako chemioterapię standardową. Za wdrożenie odpowiedniej terapii zgodnie z aktualną wiedzą medyczną odpowiada lekarz prowadzący.”;

Źródło: Zarządzenie Nr 41/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r.

Tabela 27. Liczba wniosków i zgód na terapię oksaliplatyną oraz talidomidem u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C83.5, C83.9, C85.9 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ

Rok	Rozpoznanie wg ICD-10	Oksaliplatyna			Talidomid		
		Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]
2012	C83.9	2	1	18 748,80	-	-	-
2012	C85.9	1	1	2 088,00	-	-	-
2013	C83.5	-	-	-	1	1	5 514,12

Dane przekazane przez Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA wskazują, że w roku 2012 wydano łącznie 2 zgody na leczenie oksaliplatyną oraz w roku 2013 1 zgodę na leczenie talidomidem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach. Liczba wniosków na leczenie oksaliplatyną wyniosła 3 w roku 2012 oraz w 2013 roku liczba wniosków na leczenie talidomidem wyniosła 1.

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

Informacje na temat finansowania w Polsce technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w omawianym wskazaniu zestawiono w załączniku 9.2. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce wybranych interwencji stosowanych w rozpoznaniach C83.5, C83.9, C85.9.



## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

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 2014.01.13 (PubMed, Embase, Cochrane Library) – patrz Zał. 9.1. Proces selekcji doniesień naukowych dokonało dwóch analityków.

Tabela 28. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci bez względu na wiek z rozpoznaniem ICD-10: <ul style="list-style-type: none"><li>• C83 – chłoniaki nieziarnicze rozlane</li><li>• C83.5 – chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny</li><li>• C83.9 – chłoniak nieziarniczy rozlany nieokreślony</li><li>• C85.9 – chłoniak nieziarniczy nieokreślony</li></ul>	Badania przeprowadzone na populacji innej niż wskazana w zleceniu MZ.
<b>Interwencja</b>	Substancje czynne: <ul style="list-style-type: none"><li>• Oksaliplatyna</li><li>• Talidomid</li></ul>	-
<b>Komparatory</b>	Nie określono	-
<b>Punkty końcowe</b>	Nie określono	-
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Systematyczne, opracowania wtórne danych pierwotnych</li><li>• Badania kliniczne (pierwotne) z randomizacją lub bez randomizacji.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Niesystematyczne opracowania wtórne danych pierwotnych.</li><li>• Badania biorównoważności.</li></ul>
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Przeglądy opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim.</li><li>• Badania przeprowadzone u ludzi.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Doniesienia konferencyjne.</li><li>• Przeglądy opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych lub abstraktów.</li><li>• Przeglądy opublikowane w języku innym niż angielski, francuski, niemiecki lub polski.</li></ul>

## 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

### 6.1.2.1. Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo na podstawie badań pierwotnych

Kryteria włączenia do analizy spełniło 12 publikacji (10 dla oksaliplatyny i 2 dla talidomidu), w tym:

- **Mounier 2013** – wieloośrodkowe badanie jednoramienne, II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną u pacjentów z opornym / nawrotowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, niekwalifikujących się do terapii z użyciem wysokich dawek.
- **Park 2011** – badanie jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu GIDOX (gemcytabina + ifosfamid + deksametazon + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie B-komórkowym, agresywnym NHL ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami i przeszczepu komórek macierzystych (HDC/ACST).
- **Lignon 2010** – badanie jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu R-DHAX (rytuksymab + deksametazon + cytarabina + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie agresywną postacią NHL, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami i przeszczepu komórek macierzystych (HDC/ACST).
- **Machover 2010** – badanie jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu R-DHAOX (rytuksymab + deksametazon + wysoka dawka cytarabiny + oksaliplatyna) u wcześniej leczonych pacjentów z grudkowym chłoniakiem nieziarnicznym.
- **Sym 2009** – badanie jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu ESHAOX (etopozyd + metyloprednizon + cytarabina + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie agresywnym NHL.
- **Smith 2008** – badanie jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo talidomidu u pacjentów z nawracającym / opornym na leczenie NHL/chorobą Hoodgkina.
- **Gnaoui 2007** – badanie jednoramienne oceniające skuteczność schematu rytuksymab, gemcytabina i oksaliplatyna u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek B, niekwalifikujących się do terapii z użyciem wysokich dawek.
- **Corazzelli 2006** – badanie jednoramienne oceniające skuteczność kliniczną oraz toksyczność schematu R-GIFOX (oksalipiatyna + gemcytabina + ifosfamid + rytuksymab) u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie agresywną postacią NHL.
- **Alinari 2005** – badanie jednoramienne II fazy, w którym oceniano skuteczność i toksyczności oksaliplatyny w grupie pacjentów z NHL uprzednio leczonych.
- **Oki 2005** – badanie jednoramienne oceniające skuteczność oksaliplatyny u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarnicznym.
- **Pro 2004** – badanie jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo talidomidu u pacjentów z nawracającym / opornym na leczenie NHL/chorobą Hoodgkina.
- **Chau 2001** – badanie II fazy bez zaślepienia, w którym oceniano skuteczności i bezpieczeństwo przejścia z leczenia cisplatyną na oksaliplatynę w schemacie DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie złośliwym chłoniakiem nieziarnicznym.

Wyniki włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 29. Wyniki analizy klinicznej

Badanie (Autor, rok)	Cel badania	Materiał i metoda	Interwencja	Wyniki / wnioski
Mounier 2013	Ocena skuteczności i toksyczności schematu R-GEMOx (rytuksymab + gemcytabina + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotem/opornym na leczenie NHL z dużych komórek B, nie kwalifikujących się do terapii dużymi dawkami.	<p><u>Do badania włączono</u> 48 pacjentów z nawracającą (n=6), oporną na leczenie (n=43) postacią choroby. Mediana wieku wyniosła 69 lat. Badanie wykonano od sierpnia 2003 do stycznia 2009 r. Zaplanowano 8 cykli chemioterapii.</p> <p><u>Kryteria włączenia do badania:</u> wiek od 18 do 75 lat, rozpoznany NHL z dużych komórek B, pierwszy lub drugi nawrót choroby, uprzednio leczeni chemioterapią z antracykliną z/bez rytuksymabem, nie kwalifikujący się do leczenia dużymi dawkami</p> <p><u>Wśród ocenianych punktów końcowych były:</u> całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), całkowita odpowiedź (CR), niepotwierdzona całkowita odpowiedź (CRu), częściowa odpowiedź (PR), progresja choroby (PD), przedwczesna śmierć.</p>	Schemat R-GEMOx (rytuksymab + gemcytabina + oksaliplatyna)	<p><u>Wyniki:</u> Po 4 cyklach chemioterapii całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 61%, w tym 21 pacjentów z całkowitą remisją/niepotwierdzoną całkowitą remisją (44%), 8 pacjentów z częściową remisją (17%). U 5 pacjentów (10%) odnotowano stabilizację choroby, u 29% (n=14) odnotowano progresję choroby. Czynniki, które znacznie wpłynęły na ogólny wskaźnik odpowiedzi to: wczesna (&lt;1roku) progresja/nawrót choroby (18% vs 54%, p= 0,001) i wcześniejsze leczenie rytuksymabem (23 % vs 65%, p= 0,004). Odnotowano 3/4 st. toksyczności. U 73% pacjentów zaobserwowano neutropenię, u 44% odnotowano małopłytkowość. U jednego pacjenta wystąpiło uszkodzenie nerek. Ogólnie odnotowano 40% poważnych działań niepożądanych, które wymagały hospitalizacji lub przedłużenia hospitalizacji.</p> <p><u>Wnioski:</u> Wyniki leczenia schematem R-GEMOx wypadają korzystniej w stosunku do innych schematów z rytuksymabem (np. R-DHAP) zarówno w przypadku skuteczności leczenia jak i st. toksyczności. Docelową populacją do stosowania schematu R-GEMOx mogą być pacjenci w podeszłym wieku, u których nie można znaleźć skutecznych opcji terapeutycznych.</p>
Park 2011	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii schematem GIDOX (gemcytabina + ifosfamid + deksametazon + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie B-komórkową, agresywną postacią chłoniaka nieziarniczego (NHL) ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami i przeszczepu komórek macierzystych (HDC/ACST).	<p><u>Do badania włączono:</u> 27 pacjentów. Mediana wieku wyniosła 54 lata. Większość pacjentów cierpiała na DLBCL. Badania wykonano od września 2007 do lipca 2008 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia do badania:</u> rozpoznany NHL, wiek 75 lat lub mniej, objawy choroby, odpowiednie funkcjonowanie narządów (nerek, wątroby, szpiku kostnego).</p> <p><u>Wśród ocenianych punktów końcowych były:</u> całkowita odpowiedź (CR), niepotwierdzona całkowita odpowiedź (CRU), częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD).</p>	GIDOX (gemcytabina + ifosfamid + deksametazon + oksaliplatyna)	<p><u>Wyniki:</u> Po 3 cyklach chemioterapii, odnotowano 52% odpowiedzi na leczenie (95%CI: 32,0 – 71,6). U 4 pacjentów zaobserwowano całkowitą odpowiedź (15%), u 10 pacjentów (37%) częściową odpowiedź. U jednego pacjenta nastąpiła stabilizacja choroby, u 11 pacjentów progresja. Odnotowano toksyczność w 3 i 4 st.</p> <p>W 49% udokumentowano występowanie neutropenii. Małopłytkowość 3/4 st. wystąpiła u 29,5% pacjentów, a anemię stwierdzono u 14% chorych. Większość tych schorzeń było przemijające i przebiegało łagodnie. U dwóch pacjentów odnotowano neutropenię z gorączką, a 7 pacjentów przystąpiło do przeszczepu komórek macierzystych HDC/ASCT. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem oksaliplatyną.</p> <p><u>Wnioski:</u> Schemat GIDOX ma pozytywne działanie w terapii agresywnego B-komórkowego NHL i może być alternatywną dla chemioterapii opartej na cispaltynie lub cytarabinie. Ponieważ ta kombinacja była skuteczna i mniej toksyczna, terapia schematem GIDOX zwiększa szansę zakwalifikowania pacjentów do leczenia HDC/ASCT, którzy wcześniej zostali wykluczeni.</p> <p>Dalsze badania skuteczności schematu GIDOX w kontekście terapii HDC/ASCT powinny być realizowane z uwzględnieniem doboru</p>

Badanie (Autor, rok)	Cel badania	Materiał i metoda	Interwencja	Wyniki / wnioski
Lignon 2010	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu R-DHAX (rytuksymab + deksametazon + cytarabina + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie B-komórkową postacią chłoniaka nieziarniczego (NHL) ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami i przeszczepu komórek macierzystych (HDC/ASCT).	<p><u>Do badania włączono:</u> 91 pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie B-komórkową postacią chłoniaka nieziarniczego (NHL). Mediana wieku wynosiła 63 lata. Niewydolność nerek stwierdzono u 18 pacjentów. Najczęstszymi podtypem choroby był chłoniak rozlanych z komórek B (n=42) i chłoniak grudkowy (n=30). Siedemnastu pacjentom nie podawano rytuksymabu w trakcie R-DHAX. Badania przeprowadzono od stycznia 2003 do grudnia 2008 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia do badania:</u> rozpoznany B-komórkowy NHL.</p> <p><u>Wśród ocenianych punktów końcowych były:</u> całkowita odpowiedź (CR), niepotwierdzona całkowita odpowiedź (CRU), częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD).</p>	Schemat R-DHAX (rytuksymab + deksametazon + cytarabina + oksaliplatyna)	<p>pacjentów, modyfikacji dawek leków, dodatkowych dawek rytuksymabu i/lub podawania czynnika wzrostu.</p> <p><u>Wyniki:</u>                      W całej populacji całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 75%, w tym u 57% odnotowano odpowiedź całkowitą. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach pomiędzy osobami z różnymi podtypami choroby, w ramach wstępnego leczenia z/bez rytuksymabu. Wyniki te są zgodne z wynikami uzyskanymi dla cisplatyny/cytarabiny w schematach R-DHAP, R-ESHAP czy R-ASHAP. Podczas stosowania terapii nie zaobserwowano zaburzenia czynności nerek. W badaniu udokumentowano 3-4 st. toksyczności których doświadczyła połowa pacjentów. Neutropenia wystąpiła u 47% pacjentów, podobnie jak małopłytkowość (47%). Należy zauważyć, że wcześniejsze leczenie lekami tj. winkrystyna czy bortezomib może być związane z większym ryzykiem wystąpienia toksyczności neurologicznej. Odnotowano znaczne różnice w całkowitym przeżyciu i w przeżyciu wolnym od progresji u pacjentów leczonych HDC/ASCT i pacjentów niekwalifikujących się do tych terapii (odpowiednio 75% i 43%). Leczenie HDC/ASCT wykonano u 36 pacjentów.</p> <p><u>Wnioski:</u>                      Schemat R-DAX jest skuteczną terapią w leczeniu pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie B-komórkową postacią chłoniaka nieziarniczego (NHL) w kontekście HDC/ASCT. Schemat z oksaliplatyną nie wpływa na zaburzenia czynności nerek dlatego też jest atrakcyjną terapią w leczeniu nawrotu/odpornych NHL u osób w każdym wieku.</p>
Machover 2010	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu R-DHAOX (rytuksymab + deksametazon + wysoka dawka cytarabiny + oksaliplatyna) u wcześniej leczonych pacjentów z grudkowym chłoniakiem nieziarniczym.	<p><u>Do badania włączono:</u> 22 pacjentów którzy byli poddawani od 1 do 5 schematów chemioterapii w tym również 13 pacjentów otrzymujących rytuksymab.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> rozpoznany chłoniak grudkowy, wcześniejsze leczenie schematem zawierającym doksrubicynę.</p> <p><u>Wśród ocenianych punktów końcowych były:</u> długoterminowy efekt antynowotworowy, toksyczność leczenia, całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR), progresja choroby (PD), nawrót choroby.</p>	R-DHAOX (rytuksymab + deksametazon + wysoka dawka cytarabiny + oksaliplatyna)	<p><u>Wyniki:</u>                      Pełną odpowiedź na leczenie uzyskało 95% pacjentów (n=21) a u jednego zanotowano częściową odpowiedź. Mediana czasu odpowiedzi wynosiła 58,3 miesiące. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 38,2 miesiące. U 2 pacjentów z całkowitą odpowiedzią nastąpił nawrót choroby. Poziom toksyczności stosowania schematu R-DHAOX pozostaje w dopuszczalnych granicach tolerancji. Najpoważniejszymi skutkami toksycznymi były: neuropatia oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego.</p> <p><u>Wnioski:</u>                      Schemat R-DHAOX jest skuteczną terapią w leczeniu uprzednio leczonych pacjentów z grudkowym chłoniakiem nieziarniczym.</p>
Sym 2009	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu	<u>Do badania włączono:</u> 27 pacjentów (19 z nawrotem choroby, 8 z chorobą	ESHAOX (etopozyd +	<u>Wyniki:</u> Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 63% (95%CI: 45-81%), w tym 8

Badanie (Autor, rok)	Cel badania	Materiał i metoda	Interwencja	Wyniki / wnioski
	<p>ESHAOX (etopozyd + metyloprednizon + cytarabina + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie agresywnym NHL.</p>	<p>oporną na leczenie). Badanie wykonano od kwietnia do grudnia 2008 r.  <u>Kryteria włączenia do badania:</u> rozpoznany agresywny NHL, wcześniejsze leczenie schematem CHOP, stan sprawności 0-3, odpowiednie funkcjonowanie szpiku kostnego, liczba neutrofilii (ANC) &gt; 1,5x10<sup>9</sup>/L, liczba płytek krwi 75x10<sup>9</sup>/L, prawidłowe funkcjonowanie wątroby, poziom bilirubin &lt;2.  <u>Wśród ocenianych punktów końcowych były:</u> całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), całkowita remisja (CR), niepotwierdzona całkowita odpowiedź (CRU).</p>	<p>metyloprednizon + cytarabina + oksaliplatyna)</p>	<p>pacjentów z całkowitą remisją i jeden z niepotwierdzoną całkowitą remisją. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 9,9 miesięcy (95%CI: 5,7 – 14,2 mies.). Przy medianie czasu obserwacji 18,6 mies., mediana czasu przeżycia wolnego od progresji i mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 5,3 miesiąca (95%CI: 3,9-6,7 mies.) i 15,1 miesiąca (95%CI: 9,4-20,9 mies.). Najczęstszymi objawami toksyczności 3/4 st. była neutropenia (56%) i małopłytkowość (35%). U żadnego z pacjentów nie odnotowano zaburzenia w funkcjonowaniu nerek i objawów neurotoksyczności.  <u>Wnioski:</u>                      Profil skuteczności i toksyczności terapii ESXAOX może być alternatywą dla leczenia pacjentów z nawrotowym/opornym NHL u pacjentów, którzy nie tolerują chemioterapii opartej na związkach paltyny tj. DHAP czy ESHP, mających znacznie cięższe objawy toksyczności m.in. zaburzenia funkcjonowania nerek.</p>
<p><b>Smith 2008</b></p>	<p>Ocena bezpieczeństwa i skuteczności talidomidu u pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie NHL/chorobą Hoodgkina</p>	<p><u>Do badania włączono:</u> 24 pacjentów. Badanie przeprowadzono od lipca 2011 do kwietnia 2004 r.  <u>Kryteria włączenia do badania:</u> rozpoznany NHL, nie więcej niż 3 przebyte chemioterapie, wiek &gt;18lat, funkcjonowanie narządów w normie, liczba neutrofilii (ANC) 0,75x10<sup>9</sup>/L, stężenie bilirubiny w normie, asparaginian aminotransferaz oraz aminotransferaza alaninowa &lt;2,5, stężenie kreatyniny &lt;2, stan sprawności 0-2.  <u>Wśród ocenianych punktów końcowych były:</u> całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR), niepotwierdzona całkowita odpowiedź (CRU), progresja choroby (PD).</p>	<p>Talidomid</p>	<p><u>Wyniki:</u>                      Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 12,5% (95%CI: 2,6-32,4%). U 9 pacjentów podczas terapii odnotowano progresję choroby; 5 spośród pozostałych 8 pacjentów nie ukończyło badania z powodu działań niepożądanych; 3 odmówiło dalszej terapii. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 5,4 miesięcy. Mediana ogólnego przeżycia wyniosła 24,9 miesięcy. Stwierdzono toksyczność na poziomie 3/4, a głównymi jej skutkami były: zahamowanie czynności szpiku, zmęczenie, senność, obniżenie nastroju, neuropatia, duszność. U 4 pacjentów odnotowano epizody zakrzepowo-zatorowe, w tym u jednego zator tętniczy wymagający amputacji kończyny dolnej poniżej kolana.  <u>Wnioski:</u>                      Badanie to nie wykazało istotnego działania talidomidu u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym.</p>
<p><b>Gnaoui 2007</b></p>	<p>Ocena skuteczności i toksyczności schematu R-GEMOX (rytuksymab + gemcytabina + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotem/opornym na leczenie NHL z dużych komórek B, nie</p>	<p><u>Do badania włączono:</u> 46 pacjentów z nawrotem/opornym na leczenie NHL z dużych komórek B. Mediana czasu obserwacji wyniosła 28 miesięcy. Badanie wykonano od stycznia 2002 do czerwca 2005 r.  <u>Kryteria włączenia do badania:</u> rozpoznany nawrotowy/oporny na</p>	<p>Schemat R-GEMOX (rytuksymab + gemcytabina + oksaliplatyna)</p>	<p><u>Wyniki:</u>                      Leczenie indukcyjne: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 83%, w tym 50% z całkowitą remisją/niepotwierdzoną całkowitą remisją. U 17% odnotowano progresję choroby. U pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali rytuksymab CR/CRu wyniósł 65%. Wśród badanych, 2-letnie prawdopodobieństwo przeżycia bez choroby wyniosło 62%. Leczenie było dobrze tolerowane. Po całkowitym leczeniu: ORR= 74%, CR/CRU= 72%, PR=2%, PD=20%. Odnotowano toksyczność 2, 3 i 4</p>



Badanie (Autor, rok)	Cel badania	Materiał i metoda	Interwencja	Wyniki / wnioski
	kwalifikujących się do terapii dużymi dawkami.	leczenie NHL z dużych komórek B <u>Wśród ocenianych punktów końcowych były:</u> całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR), progresja choroby (PD).		stopnia. U 67% pacjentów odnotowano neutropenię, u 35% trombocytopenię. 25% pacjentów otrzymało transfuzję czerwonych krwinek, 9 pacjentów transfuzję płytek krwi. Nie zaobserwowano uszkodzenia nerek. <u>Wnioski:</u> Schemat R-GEMOX wykazał obiecującą skuteczność oraz dopuszczalny profil toksyczności wśród pacjentów z nawrotem/opornym na leczenie NHL z dużych komórek B, niekwalifikujących się do terapii dużymi dawkami.
Corazzelli 2006	Ocena skuteczności klinicznej, toksyczności schematu R-GIFOX (oksaliplatyna + gemcytabina+ ifosfamid + rytuksymab) u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie agresywną postacią NHL.	<u>Do badania włączono:</u> 14 pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie agresywną postacią NHL. Mediana wieku wynosiła 63 lata. Pięciu pacjentów było opornych na leczenie a u 9 nastąpił nawrót choroby, <u>Kryteria włączenia do badania:</u> wiek >18 lat, odpowiednie funkcjonowanie nerek (kliresem kreatyniny >60ml/min), 3 razy mniejsza od normy aktywność aminotransferaz, frakcja wyrzutowa lewej komory >0,45, stan sprawności wg. ECOG <2, liczba granulocytów obojętnochłonnych >1500/uł, poziom hemoglobiny >10g/dl oraz poziom płytek ≥100 000/uł. Brak AIDS oraz innych infekcji. <u>Wśród ocenianych punktów końcowych były:</u> całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) całkowita odpowiedź (CR), niepotwierdzona całkowita odpowiedź (CRU) częściowa odpowiedź (PR), progresja choroby (PD), przedwczesny zgon.	R-GIFOX (oksaliplatyna + gemcytabina+ ifosfamid + rytuksymab)	<u>Wyniki:</u> Całkowity odsetek odpowiedzi po 3 cyklach R-GIFOX wyniósł 77% (95%CIŁ 46,2-95%) w tym 7 (54%) pacjentów z całkowitą remisją i 3 (24%) z częściową odpowiedzią na leczenie. U pacjentów opornych na leczenie całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 40%, natomiast u pacjentów z nawrotem choroby 89%. Przy medianie obserwacji wynoszącej 6 miesięcy 3 pacjentów z chorobą oporną na leczenie zmarło, u 7 uzyskano całkowitą odpowiedź w 5 miesiącu. Stopień toksyczności terapii wyniósł 3-4. Najczęściej występowała małopłytkowość (26%), anemia (20%). U wszystkich pacjentów odnotowano łysienie. <u>Wnioski:</u> Na podstawie wyników badania, można stwierdzić, że stosowanie schematu R-GIFOX jest skuteczne, dobrze tolerowane i nie zaburza zdolności do mobilizowania komórek macierzystych u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie agresywną postacią NHL. Terapia ta może stanowić alternatywną dla chemioterapii opartej na cisplatinie.
Alinari 2005	Ocena skuteczności i toksyczności oksaliplatyny w grupie pacjentów z NHL uprzednio intensywnie leczonych.	<u>Do badania włączono</u> 19 uprzednio leczonych pacjentów. Mediana wieku wynosiła 64 lat. 6 pacjentów stanowili mężczyźni a 13 kobiety. 7 z 19 pacjentów miało nawrót choroby, a pozostali byli oporni na leczenie. Od sierpnia 2003 do maja 2004 otrzymywali pełną terapię oksaliplatyną. <u>Kryteria włączenia do badania:</u> rozpoznany NHL, odporność na	Oksaliplatyna	<u>Wyniki:</u> U jednego pacjenta uzyskano całkowitą remisję (5%, 95%CI: 1-24%) u 5 odpowiedzi częściową (27%; 95%CI: 12-48%) dając całkowity odsetek odpowiedzi u 6 chorych (32%; 95%CI: 15-54%). Spośród 7 pacjentów z nawrotem choroby u 1 zaobserwowano całkowitą remisję, u 3 częściową odpowiedź. Spośród 12 pacjentów opornych na leczenie 3 uzyskało częściową odpowiedź. U pacjenta, u którego uzyskano całkowitą remisję choroby po 7 miesiącach obserwowany stan utrzymywał się. Wśród pacjentów z częściową odpowiedzią u 4 wystąpiła progresja choroby, natomiast u 1 utrzymywał się stan częściowej remisji. W grupie 13



Badanie (Autor, rok)	Cel badania	Materiał i metoda	Interwencja	Wyniki / wnioski
		<p>wstępne i późniejsze leczenie, nawrót choroby po całkowitej remisji, funkcje wątroby, nerek i serca w normie, stan sprawności wg. WHO mniej niż 2, 8 tyg. od ostatniej chemioterapii lub radioterapii, liczba neutrofilii &gt;1,500/ul, liczba płytek krwi &gt;100,000ul.</p> <p><u>Wśród ocenianych punktów końcowych były:</u> całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR), progresja choroby (PD), przedwczesna śmierć.</p>		<p>pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie oksaliplatyną, 5 zmarło.</p> <p><u>Wnioski:</u>                      Leczenie oksaliplatyną było dobrze tolerowane, toksyczność 3 stopnia odnotowano u 2 pacjentów. Wyniki potwierdzają skuteczność i niską toksyczność leczenia oksaliplatyną wśród pacjentów z NHL uprzednio intensywnie leczonych.                      Autorzy badani zaznaczają, że wymagane są dalsze badania przeprowadzane na większej próbie, w celu potwierdzenia uzyskanych wyników.</p>
<p><b>Oki 2005</b></p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa oksaliplatyny u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarnicznym.</p>	<p><u>Do badania włączono:</u> 31 pacjentów (23 z agresywną postacią choroby, 8 z indolentną). Średni wiek pacjentów wynosił 62 lata. 20% pacjentów otrzymało wcześniej terapię pochodnymi platyny. 83% było odpornych na leczenie. Badanie przeprowadzono od stycznia 2001 do października 2003r.</p> <p><u>Kryteria włączenia do badania:</u> rozpoznany nawracający lub oporny na leczenie NHL, stan sprawności 0-2, odpowiednie funkcjonowanie narządów (wątroby, nerek), maks. 3 schematy chemioterapii.</p> <p><u>Wśród ocenianych punktów końcowych były:</u> całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), całkowita odpowiedź (CR), niepotwierdzona całkowita odpowiedź (CRU), częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD).</p>	<p>Oksaliplatyna</p>	<p><u>Wyniki:</u>                      Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie oksaliplatyną wyniósł 27% (n=8, 95%CI: 13-47%). Spośród 22 pacjentów z agresywną postacią NHL u 7 odnotowano całkowitą odpowiedź, u 5 częściową. U 9 pacjentów z DBCL doszło do progresji choroby podczas terapii oksaliplatyną. Łączny czas przeżycia bez objawów choroby wyniósł 3 miesiące. Odnotowano toksyczność w 3-4 stopniu, która wywołała neuropatię (10%), neutropenię (17%) oraz małopłytkowość (20%).</p> <p><u>Wnioski:</u>                      Oksaliplatyna wykazuje pozytywne działanie u wcześniej leczonych pacjentów z chłoniakiem odpornym na terapię. Korzystny profil bezpieczeństwa i łatwość jego podawania w warunkach ambulatoryjnych wymaga zbadania oksaliplatyny w połączeniu z innymi aktywnymi lekami w leczeniu nawrotowych i opornych NHL.</p>
<p><b>Pro 2004</b></p>	<p>Ocena bezpieczeństwa i skuteczności talidomidu u pacjentów z nawracającym / opornym na leczenie NHL / chorobą Hoodgkina</p>	<p><u>Do badania włączono:</u> 19 osób (17 pacjentów z NHL, 2 z HD), średnia wieku 62 lata. Pacjenci byli poddawani wcześniej od 2 do 7 cykli chemioterapii. Badania przeprowadzono od sierpnia 2000 r. do października 2011 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p>	<p>Talidomid</p>	<p><u>Wyniki:</u>                      W ciągu pierwszych 2 tygodni leczenie przerwano u 3 pacjentów, ze względu na wystąpienie pancytopenii oraz progresji choroby. Całkowitą odpowiedź uzyskano u 1 (5%) pacjenta, u 3 odnotowano stabilizację choroby. Leczenie było dość dobrze tolerowane, zaobserwowano toksyczność 1-2 stopnia: neuropatia obwodowa (76%), zmęczenie (52%), obrzęk (52%) oraz zaparcia (41%).</p> <p><u>Wnioski:</u></p>

Badanie (Autor, rok)	Cel badania	Materiał i metoda	Interwencja	Wyniki / wnioski
		<p>rozpoznany NHL/HD, wiek 16 lat, stan sprawności Karnofskiego &gt;60.  <u>Wśród ocenianych punktów końcowych były:</u> całkowita odpowiedź (CR, poziom VEGFT i bFGF zmniejszyły się z 85pg/mL i 14pg/mL na 36pg/mL i 7 pg/mL), niepotwierdzona całkowita odpowiedź (CRU), częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD). U pacjentów ze stabilizacją choroby oraz u pacjentów z postępującą chorobą zwiększone stężenie czynników angiogennych były zmienne.</p>		<p>Wyniki wskazują, że talidomid stosowany pojedynczo ma minimalne działanie w leczeniu pacjentów z chłoniakiem. Nie ma dość wystarczających danych nt. czy terapia oparta na talidomidzie będzie klinicznie wartościowa dla pacjentów z NHL.</p>
<p><b>Chau 2001</b></p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa zamiany cisplatyny na oksaliplatynę w schemacie DHAP (deksametazon, cytarabina i cisplatyna) u pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie o umiarkowanej złośliwej postaci chłoniaków niezaiarnicznych.</p>	<p><u>Do badania włączono:</u> 24 pacjentów z chłoniakiem niezaiarnicznym o umiarkowanym lub złośliwym stopniu złośliwości. W 3 tyg. odstępach podawano oksaliplatynę (130mg/m<sup>2</sup>), cytarabinę (2g/m<sup>2</sup>) oraz deksametazon (40mg). Mediana wieku wyniosła 58 lat. Badanie przeprowadzono od lutego 1999 do lipca 2000 r.  <u>Kryteria włączenia do badania:</u> rozpoznany NHL o umiarkowanym lub złośliwym st. złośliwości, nawrót choroby po wcześniejszej chemioterapii, odporność choroby na chemioterapię, choroba mierzalna przez tomograf (CT), wiek powyżej 18 lat, stan sprawności wg. WHO 0-2, brak leczenia związkami platyny, współczynnik filtracji kłębuszkowej &gt;50ml/min, stężenie bilirubiny 34 mmol/l.  <u>Wśród ocenianych punktów końcowych były:</u> całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD).</p>	<p>Schemat DHAP vs. Schemat DHAX.</p>	<p><u>Wyniki:</u>                  Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 50% (95%CI: 29-71%); w tym 4 pacjentów z całkowitą i 8 z częściową remisją. Odsetek odpowiedzi u pacjentów leczonych przy pierwszym nawrocie choroby był wyższy niż u pacjentów w drugim i kolejnych nawrotach (77% vs 29%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła około 8 miesięcy. U pacjentów opornych na chemioterapię nie stwierdzono remisji, aczkolwiek u 3 stwierdzono stabilizację choroby. Toksyczność 3-4 stopnia głównie dotyczyła niedokrwistości (17%), neutropenii (75%) i małopłytkowości (75%). Nie odnotowano niehematologicznych objawów toksyczności w stopniu 4. Nie odnotowano neurotoksyczności oraz uszkodzenia nerek.  <i>Leczenie schematem DHAP</i> przedstawia się następująco: RR = 41%, mediana czasu przeżycia ok. 6 miesięcy. Podczas terapii odnotowano 7 przedwczesnych zgonów, 22% chorych miało zakażenie, niewydolność nerek odnotowano u ok. 20% oraz ciężką neuropatię obwodową u 4 pacjentów. Należy zaznaczyć, że badanie schematu DHAP obejmowało inne podtypy chłoniaków niezaiarnicznych.  <u>Wnioski:</u>                  Wyniki leczenia DHAX wypadają bardziej korzystanie w stosunku do terapii schematem DHAP zarówno w przypadku skuteczności leczenia jak i st. toksyczności.                  Terapia DHAX jest innowacyjną metodą w leczeniu nawrotów choroby lub opornych na terapię chłoniaków niezaiarnicznych. Leczenie schematem DHAX ma klinicznie znaczące działanie oraz dopuszczalny profil toksyczności. Brak uszkodzenia nerek sprawia że schemat DHAX jest atrakcyjnym schematem cyto redukcyjnym przed leczeniem dużymi dawkami chemioterapii.</p>

### 6.1.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Częstości działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznane (nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 30. Częstość działań niepożądanych leku oksaliplatyna\***

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	- zakażenie	- zapalenie błony śluzowej nosa, - zakażenie górnych dróg oddechowych - neutropenia z gorączką/posocznica z neutropenią		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	- niedokrwistość - neutropenia - trombocytopenia - leukopenia - limfopenia			- małopłytkowość immunoalergiczna - niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	- alergii/reakcje alergiczne			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	- anoreksja - nieprawidłowe stężenia glukozy we krwi - hipokaliemia - nieprawidłowe stężenia sodu we krwi	- odwodnienie	- kwasica metaboliczna	
Zaburzenia psychiczne		- depresja - bezsenność	- nerwowość	
Zaburzenia układu nerwowego	- obwodowa neuropatia czuciowa - zaburzenia czucia - zaburzenia smaku - ból głowy	- zawroty głowy - zapalenie nerwów ruchowych - odczyn oponowy		- dyzartria
Zaburzenia oka		- zapalenie spojówek - zaburzenia widzenia		- przemijające pogorszenie się ostrości wzroku - zaburzenia pola widzenia - zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia ucha i błędnika			- ototoksyczność	- głuchota
Zaburzenia naczyniowe	- krwawienie z nosa	- krwotok - nagle zaczerwienienie twarzy - krwiomocz - zakrzepica żył głębokich - zatorowość płucna - krwotok z odbytnicy		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	- duszność - kaszel	- czkawka - ból w klatce piersiowej		- śródmiąższowa choroba płuc - zwłóknienie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	- nudności - biegunka - wymioty - zapalenie jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych - ból brzucha - zaparcie	- niestrawność - refluks żołądkowoprzełykowy	- niedrożność jelita - zacczopowanie jelit	- zapalenie okrężnicy, w tym biegunka wywołana przez <i>Clostridium difficile</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	- choroba skóry - łysienie	- złuszczenie się skóry (zespół)		

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
		dłoniowopodeszwowy) - wysypka z rumieniem - wysypka - nasilone pocenie się - zmiany w obrębie paznokci		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	- ból pleców	- ból stawów - ból kości		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		- bolesne, utrudnione oddawanie moczu - zaburzenia częstości oddawania moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	- uczucie zmęczenia - gorączka++ - osłabienie - ból - reakcja w miejscu wstrzyknięcia			
Badania diagnostyczne	- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych - zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi - zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi - zwiększenie akt. dehydrogenazy mleczanowej we krwi - zwiększenie masy ciała	- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi - zmniejszenie masy ciała (leczenie raka z przerzutami)		

Źródło: ChPL Oksaliplatyna

\* dane z badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych w raku okrężnicy i odbytnicy z przerzutami lub poddanych leczeniu uzupełniającemu oraz z obserwacji zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

**Tabela 31. Częstość działań niepożądanych leku talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.**

Klasa narządów	Wszystkie ADR
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Często</u> zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> neutropenia, leukopenia, anemia, limfopenia, trombocytopenia
Zaburzenia psychiczne	<u>Często</u> stan splątania, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> neuropatia obwodowa, drżenie, zawroty głowy, parestezje, zaburzenie czucia, senność <u>Często</u> zaburzenia koordynacji
Zaburzenia serca	<u>Często</u> niewydolność serca, bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Często</u> zator tętnicy płucnej, śródmiąższowa choroba płuc, bronchopneumopatia, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> zaparcie <u>Często</u> wymioty, suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Często</u> toksyczne wykwity skórne, wysypka, suchość skóry
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u>

	obrzęk obwodowy <u>Często</u> Gorączka, astenia, złe samopoczucie
--	---

Źródło: ChPL Talidomid

Dodatkowe reakcje niepożądane stwierdzone po dopuszczeniu talidomidu do obrotu, a niestwierdzone w badaniu kluczowym, obejmują: toksyczno-rozplywną martwicę naskórka, niedrożność jelit, niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności płciowych, zespół lizy guza, perforację żołądka i jelit, reakcje alergiczne [nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy/pokrzywka], osłabienie słuchu lub głuchotę, niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego, pogorszenie się objawów choroby Parkinsona, ciężkie zakażenia (np. posocznica zakończona zgonem, wstrząs septyczny), drgawki, migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia miesiączkowania, w tym brak miesiączki, zapalenie trzustki, krwawienie z przewodu pokarmowego, zaburzenia wątroby oraz zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *Posterior reversible encephalopathy syndrome* - PRES).



## 7. Podsumowanie

### 7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### 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: oksaliplatyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9 – chłoniak nieziarniczny rozlany nieokreślony, C85.9 – chłoniak nieziarniczny nieokreślony; talidomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.5 – chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny.

#### 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 cytotoxyczności. 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

Według wytycznych praktyki klinicznej (m.in. PUO) w leczeniu chłoniaków o małym stopniu złośliwości zalecane jest stosowanie chemioterapii w tym: Chlorambucyl, Cyklofosfamid, Fludarabina, schematy: COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), FC (fludarabina, cyklofosfamid), CC (2-CdA, cyklofosfamid), FMD (fludarabina, mitoksantron, deksametazon).

Do najczęściej stosowanej chemioterapii w I linii leczenia chłoniaków o dużej złośliwości należą: CHOP, CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon), CNOP (cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon), ACVBP (cyklofosfamid, doksorubicyna, windezyna, bleomycyna, prednizon), HYPER CV/AD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon, MA (cykl 2. i 4.): metotreksat, cytarabina)

Chemioterapia rekomendowana w trakcie kolejnych linii leczenia chłoniaków to przede wszystkim schematy: ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), IVE (ifosfamid, etopozyd, epirubicyna), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), Dexa-BEAM (deksametazon, BCNU, etopozyd, cytarabina, melfalan).

#### Status i warunki finansowania w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ, oksaliplatyna we wskazaniach według ICD-10: C16-21.X, C25.X, 62.X. jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii.” (...) Lek dostępny jest bezpłatnie, grupa limitowa 1031.0, Oxaliplatinum.

Natomiast zgodnie z załącznik nr 2 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 sierpnia 2013 r. (Załącznik nr 1t do zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ), talidomid jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Lek dostępny jest bezpłatnie.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA talidomid i oksaliplatyna odpowiednio w rozpoznaniu: ICD-10 C83.5 i C83.9, C85.9 są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Mounier 2013 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną u pacjentów z opornym / nawrotowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, niekwalifikujących się do terapii z użyciem wysokich dawek.

Po 4 cyklach chemioterapii całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 61%, w tym 21 pacjentów z całkowitą remisją/niepotwierdzoną całkowitą remisją (44%), 8 pacjentów z częściową remisją (17%). U 5 pacjentów (10%) odnotowano stabilizację choroby, u 29% (n=14) odnotowano progresję choroby. Czynniki, które znacznie wpłynęły na ogólny wskaźnik odpowiedzi to: wczesna (<1 roku) progresja/nawrót choroby (18% vs 54%, p= 0,001) i wcześniejsze leczenie rytuksymabem (23 % vs 65%, p= 0,004). Odnotowano 3/4 st. toksyczności. U 73% pacjentów zaobserwowano neutropenię, u 44% odnotowano małopłytkowość. U jednego pacjenta wystąpiło uszkodzenie nerek. Ogólnie odnotowano 40% poważnych działań niepożądanych, które wymagały hospitalizacji lub przedłużenia hospitalizacji.

Park 2011 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu GIDOX (gemcytabina + ifosfamid + deksametazon + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie B-komórkowym, agresywnym NHL ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami i przeszczepu komórek macierzystych.

Po 3 cyklach chemioterapii, odnotowano 52% odpowiedzi na leczenie (95%CI: 32,0 – 71,6). U 4 pacjentów zaobserwowano całkowitą odpowiedź (15%), u 10 pacjentów (37%) częściową odpowiedź. U jednego pacjenta nastąpiła stabilizacja choroby, u 11 pacjentów progresja. Odnotowano toksyczność w 3 i 4 st. W 49% udokumentowano występowanie neutropenii. Małopłytkowość 3/4 st. wystąpiła u 29,5% pacjentów, a anemię stwierdzono u 14% chorych. Większość schorzeń było przemijające i przebiegało łagodnie. U dwóch pacjentów odnotowano neutropenię z gorączką, a 7 pacjentów przystąpiło do przeszczepu komórek macierzystych. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem oksaliplatyną.

Lignon 2010 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu R-DHAX (rytuksymab + deksametazon + cytarabina + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie agresywną postacią NHL, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami i przeszczepu komórek macierzystych.

W całej populacji całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 75%, w tym u 57% odnotowano odpowiedź całkowitą. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach pomiędzy osobami z różnymi podtypami choroby, w ramach wstępnego leczenia z/bez rytuksymabu. Wyniki te są zgodne z wynikami uzyskanymi dla cisplatyny/cytarabiny w schematach R-DHAP, R-ESHAP czy R-ASHAP. Podczas stosowania terapii nie zaobserwowano zaburzenia czynności nerek. W badaniu udokumentowano 3-4 st. toksyczności, których doświadczyła połowa pacjentów. Neutropenia wystąpiła u 47% badanych, podobnie jak małopłytkowość (47%).

Machover 2010 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu R-DHAOX (rytuksymab + deksametazon + wysoka dawka cytarabiny + oksaliplatyna) u wcześniej leczonych pacjentów z grudkowym chłoniakiem nieziarniczym.

Pełną odpowiedź na leczenie uzyskało 95% pacjentów (n=21), u jednego zanotowano częściową odpowiedź. Mediana czasu odpowiedzi wynosiła 58,3 miesiące. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 38,2 miesiące. U 2 pacjentów z całkowitą odpowiedzią nastąpił nawrót choroby. Poziom toksyczności stosowania schematu R-DHAOX pozostaje w dopuszczalnych granicach tolerancji. Najpoważniejszymi skutkami toksycznymi były: neuropatia oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Sym 2009 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu ESHAOX (etopozyd + metyloprednizon + cytarabina + oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie agresywnym NHL.

Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 63% (95%CI: 45-81%), w tym 8 pacjentów z całkowitą remisją i jeden z niepotwierdzoną całkowitą remisją. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 9,9 miesiące (95%CI: 5,7 – 14,2 mies.). Przy medianie czasu obserwacji 18,6 mies., mediana czasu przeżycia wolnego od progresji i mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 5,3 miesiąca (95%CI: 3,9-6,7 mies.) i 15,1 miesiąca (95%CI: 9,4-20,9 mies.). Najczęstszymi objawami toksyczności 3/4 st. była neutropenia (56%) i małopłytkowość (35%). U żadnego z pacjentów nie odnotowano zaburzenia w funkcjonowaniu nerek i objawów neurotoksyczności.

Smith 2008 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo talidomidu u pacjentów z nawracającym / opornym na leczenie NHL/chorobą Hoodgkina.

Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 12,5% (95%CI: 2,6-32,4%). U 9 pacjentów podczas terapii odnotowano progresję choroby; 5 spośród pozostałych 8 pacjentów nie ukończyło badania z powodu działań niepożądanych; 3 odmówiło dalszej terapii. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 5,4 miesiące. Mediana ogólnego przeżycia wyniosła 24,9 miesiące. Stwierdzono toksyczność na poziomie 3/4, a głównymi jej skutkami były: zahamowanie czynności szpiku, zmęczenie, senność, obniżenie nastroju, neuropatia, duszności. U 4 pacjentów odnotowano epizody zakrzepowo-zatorowe, w tym u jednego zator tętniczy wymagający amputacji kończyny dolnej poniżej kolana.

Gnaoui 2007 – badanie oceniające skuteczność schematu rytuksymab, gemcytabina i oksaliplatyna u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek B, niekwalifikujących się do terapii z użyciem wysokich dawek.

Leczenie indukcyjne: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 83%, w tym 50% z całkowitą remisją/niepotwierdzoną całkowitą remisją. U 17% odnotowano progresję choroby. U pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali rytuksymab CR/CRu wyniósł 65%. Wśród badanych, 2-letnie prawdopodobieństwo przeżycia bez choroby wyniosło 62%. Leczenie było dobrze tolerowane. Po całkowitym leczeniu: ORR=74%, CR/CRU=72%, PR=2%, PD=20%. Odnotowano toksyczność 2, 3 i 4 stopnia. U 67% pacjentów odnotowano neutropenię, u 35% trombocytopenię. 25% pacjentów otrzymało transfuzję czerwonych krwinek, 9 pacjentów transfuzję płytek krwi. Nie zaobserwowano uszkodzenia nerek

Corazzelli 2006 – badanie oceniające skuteczność kliniczną oraz toksyczność schematu R-GIFOX (oksalipatyna + gemcytabina + ifosfamid + rytuksymab) u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie agresywną postacią NHL.

Całkowity odsetek odpowiedzi po 3 cyklach R-GIFOX wyniósł 77% (95%CI: 46,2-95%) w tym 7 (54%) pacjentów z całkowitą remisją i 3 (24%) z częściową odpowiedzią na leczenie. U pacjentów opornych na leczenie całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 40%, natomiast u pacjentów z nawrotem choroby 89%. Przy medianie obserwacji wynoszącej 6 miesięcy 3 pacjentów z chorobą oporną na leczenie zmarło, u 7 uzyskano całkowitą odpowiedź w 5 miesiącu. Stopień toksyczności terapii wyniósł 3-4. Najczęściej występowała małopłytkowość (26%), anemia (20%). U wszystkich pacjentów odnotowano łysienie.

Alinari 2005 – badanie oceniające skuteczność i toksyczności oksaliplatyny w grupie pacjentów z NHL uprzednio leczonych.

U jednego pacjenta uzyskano całkowitą remisję (5%, 95%CI: 1-24%) u 5 odpowiedzi częściową (27%; 95%CI: 12-48%) dając całkowity odsetek odpowiedzi u 6 chorych (32%; 95%CI: 15-54%). Spośród 7 pacjentów z nawrotem choroby u 1 zaobserwowano całkowitą remisję, u 3 częściową odpowiedź. Spośród 12 pacjentów opornych na leczenie 3 uzyskało częściową odpowiedź. U pacjenta, u którego uzyskano całkowitą remisję choroby po 7 miesiącach obserwowany stan utrzymywał się. Wśród pacjentów z częściową odpowiedzią u 4 wystąpiła progresja choroby, natomiast u 1 utrzymywał się stan częściowej remisji. W grupie 13 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie oksaliplatyną, 5 zmarło.

Oki 2005 – badanie jednoramienne oceniające skuteczność oksaliplatyny u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem niezziarnicznym.

Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie oksaliplatyną wyniósł 27% (n=8, 95%CI: 13-47%). Spośród 22 pacjentów z agresywną postacią NHL u 7 odnotowano całkowitą odpowiedź, u 5 częściową. U 9 pacjentów z DBCL doszło do progresji choroby podczas terapii oksaliplatyną. Łączny czas przeżycia bez objawów choroby wyniósł 3 miesiące. Odnotowano toksyczność w 3-4 stopniu, która wywołała neuropatię (10%), neutropenię (17%) oraz małopłytkowość (20%).

Pro 2004 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo talidomidu u pacjentów z nawracającym / opornym na leczenie NHL/chorobą Hoodgkina.

W ciągu pierwszych 2 tygodni leczenie przerwano u 3 pacjentów, ze względu na wystąpienie pancytopenii oraz progresji choroby. Całkowitą odpowiedź uzyskano u 1 (5%) pacjenta, u 3 odnotowano stabilizację choroby. Leczenie było dość dobrze tolerowane, zaobserwowano toksyczność 1-2 stopnia: neuropatia obwodowa (76%), zmęczenie (52%), obrzęk (52%) oraz zaparcia (41%).

Chau 2001 – badanie oceniające skuteczności i bezpieczeństwo przejścia z leczenia cisplatyną na oksaliplatynę w schemacie DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie złośliwym NHL.

Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 50% (95%CI: 29-71%): w tym 4 pacjentów z całkowitą i 8 z częściową remisją. Odsetek odpowiedzi u pacjentów leczonych przy pierwszym nawrocie choroby był wyższy niż u pacjentów w drugim i kolejnych nawrotach (77% vs 29%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła około 8 miesięcy. U pacjentów opornych na chemioterapię nie stwierdzono remisji, aczkolwiek u 3 stwierdzono stabilizację choroby. Toksyczność 3-4 stopnia głównie dotyczyła niedokrwistości (17%), neutropenii (75%) i małopłytkowości (75%). Nie odnotowano niehematologicznych objawów toksyczności w stopniu 4. Nie odnotowano neurotoksyczności oraz uszkodzenia nerek.

## **Rekomendacje kliniczne i finansowe**

### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 8 rekomendacji klinicznych (NCI 2013, AHS 2013, NCCN 2013, AHL 2013, ESMO 2012, DGHO 2012, PTOK 2011, PUO 2011) dotyczących stosowania różnych schematów wielolekowych w terapii chłoniaków rozlanych z dużych komórek B / T.

---

W rekomendacji AHS 2013 wskazano talidomid jako opcja terapeutyczna u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, wcześniej otrzymujących środki alkalizujące, analogi purynowe oraz uprzednio poddawanych terapii przeciwciałami.

NCCN 2013 rekomenduje stosowanie oksaliplatyny w II linii leczenia chłoniaków B-komórkowych i chłoniaków z obwodowych komórek T oraz talidomidu w terapii chłoniaka nieziarniczego grudkowego.

ESMO 2012 rekomenduje oksaliplatynę jako składnik schematu chemioterapii R-GEOMOX (rytuksymab, gemcytabina, oxaliplatyna), stosowanego w leczeniu alternatywnym pacjentów z nawrotową / oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B.

#### Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono danych dotyczących stopnia refundacji substancji oksaliplatyna i talidomid w chłoniakach nieziarniczych.



## 8. Piśmiennictwo

<b>AHS 2013</b>	Alberta Health Services. Lymphoma. Clinical Practice Guideline Lyhe-002 Version 8. AHS 2013. <a href="http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf">http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf</a> (dostęp 17.01.2013).
<b>Alinari 2005</b>	Alinari L et al. Value of oxaliplatin treatment in heavily pretreated patients with non-Hodgkin's lymphoma. <i>Leukemia &amp; Lymphoma</i> 2005; 46(10): 1437-1440.
<b>Balcerska 2011</b>	Balcerska A, Bień E. <i>Wybrane nowotwory rzadko występujące, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</i> — 2011 r.
<b>Chau 2001</b>	Chau I et al. An oxaliplatin-based chemotherapy in patients with relapsed or refractory intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i> , 2001;115:786-792.
<b>Corazzelli 2006</b>	Corazzelli G, Russo F, Capobianco G, Marcacci G, Della P, Pinto CA. Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab (R-GIFOX), a new effective cytoreductive/mobilizing salvage regimen for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. <i>Annals of Oncology</i> 2006;17(4):18-24.
<b>DGHO 2012</b>	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Indolente Non Hodgkin-Lymphome (NHL). Leitlinie. DGHO 2012. <a href="http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/indolente-non-hodgkin-lymphome/nhl.pdf">http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/indolente-non-hodgkin-lymphome/nhl.pdf</a> (dostęp 17.01.2013).
<b>ESMO 2012</b>	Tilly H et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> , 2012; 23(7):78-82. <a href="http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii78.full">http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii78.full</a> (dostęp 17.01.2013).
<b>Gnaoui 2007</b>	El Gnaoui T i wsp.: Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. <i>Annals of Oncology</i> 2007; 18: 1363–1368.
<b>Greer 2006</b>	Greer JP. Therapy of peripheral T/NK neoplasms. <i>American Society of Hematology Education Program Book 2006</i> : 331.
<b>Harris 1999</b>	Harris NL. The World Health Organization classification of hematological malignancies. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting. <i>J. Clin. Oncol.</i> 1999; 17: 3835.
<b>Jaffe 2006</b>	Jaffe ES. Pathobiology of peripheral T-cell lymphomas. <i>American Society of Hematology Education Program Book 2006</i> : 317.
<b>Lignon 2010</b>	Lignon J et al. Rituximab, Dexamethasone, Cytarabine, and Oxaliplatin (R-DHAX) Is an Effective and Safe Salvage Regimen in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma &amp; Leukemia</i> , 2010;10(4):262-269.
<b>Machover 2010</b>	Machover D et al. Treatment with rituximab, dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAOx) produces a strong long-term antitumor effect in previously treated patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma. <i>Biomedicine &amp; Pharmacotherapy</i> 2010;64:83-87.
<b>Mounier 2013</b>	Mounier N i wsp.: Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. <i>Haematologica</i> 2013; 98: 1726-1731.
<b>NCCN 2013</b>	National Comprehensive Cancer Network. Waldenstrom's Macroglobulinemia / Lymphoplasmacytic Lymphoma. NCCN 2013. <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp</a> <a href="http://www.stevenptreon.com/Publications/JNCCN-1211-9.pdf">http://www.stevenptreon.com/Publications/JNCCN-1211-9.pdf</a> (dostęp 17.01.2013).
<b>NCCN 2013</b>	National Comprehensive Cancer Network. Non-Hodgkin's Lymphomas. NCCN 2013. <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp</a> (dostęp 17.01.2013).
<b>NCI 2013</b>	National Cancer Institute. Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. NCI 2013 <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childhodgkins/patient">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childhodgkins/patient</a> (dostęp 17.01.2013)
<b>NCI 2013</b>	National Cancer Institute. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. NCI 2013 <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/patient">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/patient</a> (dostęp 17.01.2013)
<b>Oki 2005</b>	Oki Y et al. Phase II Study of Oxaliplatin in Patients with Recurrent or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. <i>Cancer</i> 2005;104(4):781-787.
<b>Park 2011</b>	Park B et al. Salvage therapy with gemcitabine, ifosfamide, dexamethasone, and oxaliplatin (GIDOX) for B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. <i>Invest New Drugs</i> , 2011;29:154-160.
<b>Pro 2004</b>	Pro B et al. Thalidomide for Patients with Recurrent Lymphoma. <i>Cancer</i> 2004;100:11861189.
<b>PUO 2011</b>	Warzocha K, Kalinka-Warzocha E. Nowotwory z komórek T i NK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. <i>Polska Unia Onkologii</i> 2011 r.
<b>PUO 2011</b>	Wróbel G, Kazanowska B, Chybicka A. Nieziarnicze chłoniaki złośliwe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. <i>Polska Unia Onkologii</i> 2011 r.
<b>Rosen 2006</b>	Rosen ST. Primary cutaneous T-cell lymphomas. <i>American Society of Hematology Education Program Book 2006</i> : 323.
<b>Smith 2008</b>	Smith SM et al. Thalidomide has limited single-agent activity in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphomas: a phase II trial of the Cancer and Leukemia Group B. <i>British Journal of</i>



	Haematology, 2008;140:313-319.
<b>Sym 2009</b>	Sym SJ et al. A multicenter phase II trial of etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin for patients with primary refractory/relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol, 2009;64:27-33.
<b>Trautinger 2006</b>	Trautinger F. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. Eur. J. Cancer 2006; 42: 1014.
<b>Walewski 2011</b>	Walewski J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r. Pozostałe chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B. PTOK 2011.
<b>Willemze 2005</b>	Willemze R. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005; 105: 3768.

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 32. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2014.01.13)

Search	Query	Items found
#23	Search (((Lymphoblastic (diffuse) lymphoma[Title/Abstract] OR non-Hodgkin lymphoma[Title/Abstract] OR "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh])) AND (((Eloxatin*[Title/Abstract] OR Oxaliplatin*[Title/Abstract] OR "oxaliplatin" [Supplementary Concept])) OR ("Thalidomide"[Mesh] OR Thalidomid*[Title/Abstract]))	175
#22	Search (((Eloxatin*[Title/Abstract] OR Oxaliplatin*[Title/Abstract] OR "oxaliplatin" [Supplementary Concept])) OR ("Thalidomide"[Mesh] OR Thalidomid*[Title/Abstract]))	14002
#21	Search ("Thalidomide"[Mesh] OR Thalidomid*[Title/Abstract])	8059
#20	Search Thalidomide Celgene[Title/Abstract]	0
#19	Search Thalidomid*[Title/Abstract]	6089
#18	Search "Thalidomide"[Mesh]	6277
#15	Search ((Eloxatin*[Title/Abstract] OR Oxaliplatin*[Title/Abstract] OR "oxaliplatin" [Supplementary Concept])	5963
#14	Search Eloxatin*[Title/Abstract]	82
#13	Search Oxaliplatin*[Title/Abstract]	5418
#12	Search "oxaliplatin" [Supplementary Concept]	3512
#9	Search ((Lymphoblastic (diffuse) lymphoma[Title/Abstract] OR non-Hodgkin lymphoma[Title/Abstract] OR "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh])	83455
#8	Search Non-Hodgkin lymphoma, unspecified[Title/Abstract]	0
#7	Search Non-follicular (diffuse) lymphoma, unspecified[Title/Abstract]	0
#6	Search Lymphoblastic (diffuse) lymphoma[Title/Abstract]	650
#5	Search non-Hodgkin lymphoma[Title/Abstract]	6898
#4	Search "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]	80924

**Tabela 33. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2014.01.13)**

# ▲	Searches	Results
1	exp nonhodgkin lymphoma/	102367
2	non-Hodgkin lymphoma.ti,ab,kw.	10355
3	"Lymphoblastic (diffuse) lymphoma".ti,ab,kw.	0
4	"Non-follicular (diffuse) lymphoma, unspecified".ti,ab,kw.	0
5	Non-Hodgkin lymphoma, unspecified.ti,ab,kw.	0
6	1 or 2	103399
7	exp oxaliplatin/	19977
8	"Oxaliplatin*".ti,ab,kw.	9107
9	"Eloxatin*".ti,ab,kw.	116
10	7 or 8 or 9	20754
11	exp thalidomide/	18616
12	"Thalidomid*".ti,ab,kw.	8246
13	Thalidomide Celgene.ti,ab,kw.	7
14	11 or 12 or 13	19479
15	10 or 14	39777
16	6 and 15	1522
17	limit 16 to randomized controlled trial	32
18	limit 16 to meta analysis	17
19	limit 16 to "systematic review"	34
20	17 or 18 or 19	<b>68</b>

**Tabela 34. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2014.01.13)**

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees	1185
#2	non-Hodgkin lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1651
#3	Lymphoblastic (diffuse) lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#4	Non-follicular (diffuse) lymphoma, unspecified:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#5	Non-Hodgkin lymphoma, unspecified:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#6	#1 or #2 or #3 or #5	2004
#7	Oxaliplatin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	651
#8	Eloxatin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#9	#7 or #8	651
#10	MeSH descriptor: [Thalidomide] explode all trees	325
#11	Thalidomid*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	577
#12	Thalidomide Celgene:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#13	#10 or #11 or #12	577
#14	#9 or #13	1227
#15	#6 and #14	<b>1</b>

9.2. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce wybranych interwencji stosowanych w rozpoznaniach C83.5, C83.9, C85.9

Tabela 35. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce substancji stosowanych w rozpoznaniach C83.5, C83.9, C85.9, na podstawie zał. C do OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA z dnia 25 października 2013r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 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 finansowa nia	Przedmiotowe wskazania objęte refundacją	Odpłatność pacjenta																																																																																																																														
ASPARAGINAZA	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fiol.s.subs.	1001.0, Asparaginasum	1933,2	2049,19	2049,19	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne																																																																																																																														
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fiol.s.subs.		1393,2	1476,49	1476,49			BLEOMYCYN	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fio kę	1 fiołka a 10 ml	1003.0, Bleomycinum	97,2	103,03	103,03	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne	IDARUBICYN	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1022.0, Idarubicinum	287,55	304,8	304,8	C83.5	bezpłatne	1 fiol. po 10 ml	575,1	609,61	609,61	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol. po 5 ml	410,4	435,02	435,02	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. po 10 ml	766,8	812,81	812,81	KARBOPLATYNA	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,9	20,03	16,6	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne	1 fiol. po 15 ml	41,9	44,41	44,41	1 fiol. po 45 ml	102,06	108,18	108,18	1 fiol. po 60 ml	193,32	204,92	199,24	1 fiol. po 100 ml	270	286,2	286,2	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	22,68	24,04	16,6	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	58,32	61,82	49,81	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	168,48	178,59	149,43	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	194,4	206,06	199,24	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	270	286,2	286,2	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	46,99	49,81	49,81	1 fiol. a 45 ml	123,9	131,33	131,33	1 fiol.a 45 ml	172,8	183,17	149,43	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	19,44	20,61	16,6	1 fiol.a 15 ml	43,2	45,79	45,79	1 fiol.a 60 ml	216	228,96	199,24	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	24,84	26,33	16,6	1 fiol.a 15 ml	41,91	44,42	44,42	1 fiol. po 45 ml	102,29	108,43	108,43	CHLORAMBUCYL	Leukeran, tabl. powl., 2 mg	25 tabl.	1099.0,	259,2
BLEOMYCYN	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fio kę	1 fiołka a 10 ml	1003.0, Bleomycinum	97,2	103,03	103,03	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne																																																																																																																														
IDARUBICYN	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1022.0, Idarubicinum	287,55	304,8	304,8	C83.5	bezpłatne																																																																																																																														
		1 fiol. po 10 ml		575,1	609,61	609,61																																																																																																																																
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol. po 5 ml		410,4	435,02	435,02																																																																																																																																
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. po 10 ml		766,8	812,81	812,81																																																																																																																																
KARBOPLATYNA	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,9	20,03	16,6	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne																																																																																																																														
		1 fiol. po 15 ml		41,9	44,41	44,41																																																																																																																																
		1 fiol. po 45 ml		102,06	108,18	108,18																																																																																																																																
		1 fiol. po 60 ml		193,32	204,92	199,24																																																																																																																																
		1 fiol. po 100 ml		270	286,2	286,2																																																																																																																																
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml		22,68	24,04	16,6																																																																																																																																
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml		58,32	61,82	49,81																																																																																																																																
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml		168,48	178,59	149,43																																																																																																																																
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml		194,4	206,06	199,24																																																																																																																																
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml		270	286,2	286,2																																																																																																																																
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml		46,99	49,81	49,81																																																																																																																																
		1 fiol. a 45 ml		123,9	131,33	131,33																																																																																																																																
		1 fiol.a 45 ml		172,8	183,17	149,43																																																																																																																																
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml		19,44	20,61	16,6																																																																																																																																
		1 fiol.a 15 ml		43,2	45,79	45,79																																																																																																																																
		1 fiol.a 60 ml		216	228,96	199,24																																																																																																																																
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml		24,84	26,33	16,6																																																																																																																																
		1 fiol.a 15 ml		41,91	44,42	44,42																																																																																																																																
		1 fiol. po 45 ml		102,29	108,43	108,43																																																																																																																																
	CHLORAMBUCYL	Leukeran, tabl. powl., 2 mg		25 tabl.	1099.0,	259,2			274,75	274,75	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne																																																																																																																										

Substancja czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowa nia	Przedmiotowe wskazania objęte refundacją	Odpłatność pacjenta
			Chlorambucilum					
CISPLATYNA	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 20 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	9,57	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol. a 50 ml		21,6	22,9	22,9		
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 100 ml		37,8	40,07	40,07		
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		8,64	9,16	9,16		
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		34,56	36,63	36,63		
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		67,5	71,55	71,55		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		8,64	9,16	9,16		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		34,56	36,63	36,63		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		66,96	70,98	70,98		
KLADRABINA	BIODRIBIN, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	1009.0, Cladribinum	493,34	522,94	522,94	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
CYKLOFOSFAMID	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,87	76,87	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,45	15,45		
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.		54,96	58,26	58,26		
CYTARABINA	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. a 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,65	44,65	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml		84,24	89,29	89,29		
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol. a 40 ml		168,48	178,59	178,59		
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol. a 5 ml		8,42	8,93	8,93		
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)		11,03	11,69	8,93		
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)		42,12	44,65	44,65		
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.		84,24	89,29	89,29		
CYTARABINUM DEPOCYTE	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6697,08	6697,08	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	208,53	164,3	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.		310,07	328,67	328,6		
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg		155,03	164,33	164,3		
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji,	1 fiol. po 1000 mg		155,03	164,33	164,3		



Substancja czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowa nia	Przedmiotowe wskazania objęte refundacją	Odpłatność pacjenta
	1000 mg							
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg		310,07	328,67	328,6		
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg		77,5	82,15	82,15		
DOKSORUBICYNA	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		36,72	38,92	38,92		
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)		10,93	11,59	9,16		
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.		36,72	38,92	38,92		
	BIORUBINA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml		8,96	9,5	9,16		
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml		37,8	40,07	40,07		
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml		8,96	9,5	9,16		
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml		34,56	36,63	36,63		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml		9,01	9,55	9,16		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml		43,2	45,79	45,79		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml		86,4	91,58	91,58		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml		172,8	183,17	183,16		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		16,09	17,06	9,16		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		30,24	32,05	18,32		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		38,88	41,21	41,21		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml		103,68	109,9	109,9		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		138,24	146,53	146,53		
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25ml	36,73	38,93	38,93				
EPIRUBICYNA	BIOEPICYNA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	1015.0, Epirubicinum	39,96	42,36	38,4	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
	BIOEPICYNA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml		169,56	179,73	179,73		
	BIOEPICYNA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml		30,78	32,63	32,63		
	BIOEPICYNA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml		141,48	149,97	149,97		
	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		86,4	91,58	91,58		
	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		334,8	354,89	354,89		
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		43,2	45,79	38,4		
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		64,8	68,69	68,69		
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		97,2	103,03	103,03		
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		189	200,34	200,34		
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		378	400,68	400,68		
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol. a 5 ml		41,19	43,66	38,4		

Substancja czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowa nia	Przedmiotowe wskazania objęte refundacją	Odpłatność pacjenta
	infuzji, 10 mg							
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml		205,95	218,31	192,02		
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml		410,4	435,02	384,04		
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml		810	858,6	768,08		
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		31,32	33,2	33,2		
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		96,12	101,89	101,89		
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		367,2	389,23	389,23		
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		33,67	35,69	35,69		
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		181,15	192,02	192,02		
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		199,15	211,1	211,1		
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		370,83	393,08	393,08		
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (szklana)		32,4	34,34	34,34		
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		138,24	146,53	146,53		
ETOPOZYD	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	15,12	16,03	11,45	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml		21,6	22,9	22,9		
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml		43,2	45,79	45,79		
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml		86,4	91,58	91,58		
FLUDARABINA	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	430,44	430,44	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	15 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o.	1247,81	1322,68	1322,68		
	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 tabl.		1663,74	1763,56	1763,56		
	Fludarabin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2 ml	1017.1, Fludarabinum inj	432	457,92	343,44		
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. a 2 ml		324	343,44	343,44		
GEMCYTABINA	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,61	20,61	C83 CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w ChPL C85 INNE I	bezpłatne
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		72,36	76,7	76,7		
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g		140,4	148,82	148,82		
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 25 ml		170,5	180,73	109,9		
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 5 ml		36,78	38,99	21,98		
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 50 ml		493,13	522,72	219,8		
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.		20,74	21,98	21,98		
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.		64,1	67,95	67,95		

Substancja czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowa nia	Przedmiotowe wskazania objęte refundacją	Odpłatność pacjenta
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		32,4	34,34	21,98	NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego	
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		108	114,48	109,9		
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		162	171,72	164,85		
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 20 ml		54	57,24	21,98		
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml		135	143,1	54,95		
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml		270	286,2	109,9		
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 5 ml		54	57,24	21,98		
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 25 ml		270	286,2	109,9		
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol. a 50 ml		540	572,4	219,8		
	Gitrabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 0,2 g		36,78	38,99	21,98		
	Gitrabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 1g		170,5	180,73	109,9		
	Gitrabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g		341	361,46	219,8		
	Symtabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 0,2 g		43,2	45,79	21,98		
	Symtabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	5 fiol. a 0,2g		216	228,96	109,9		
HYDROKSYKARB AMID	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps.	1021.0, Hydroxycarbami dum	64,58	68,45	68,45	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 kaps.		86,12	91,29	68,45		
IFOSFAMID	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	127,65	127,65	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.		217,62	230,68	230,68		
MELFALAN	A keran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	1098.0, Melphalanum	311,04	329,7	329,7	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
MERKAPTOURYN A	MERCAPTOPURINUM VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	1027.0, Mercaptopurinu m	21,22	22,49	22,49	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
METOTREKSAT	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378	400,68	400,68	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,58	8,58		
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.		16,18	17,15	17,15		
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.		32,36	34,3	34,3		
	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 10 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	86,4	91,58	80,14		
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17,16	17,15		
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)		64,8	68,69	68,6		
PEGASPARGAZA	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. a 5 ml	1033.0, Pegaspargasu m	5238	5552,28	5552,28	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
TIOTEPUM	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do	1 fiol.	1037.0, Thiotepa	577,8	612,47	556,37	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowa nia	Przedmiotowe wskazania objęte refundacją	Odpłatność pacjenta
	infuzji, 15 mg							
	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.		3499,2	3709,15	3709,15		
TIOGUANINA	Lanvis, tabl., 40 mg	25 tabl.	1100.0, Tioguaninum	706,32	748,7	748,7	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
WINBLASTYNA	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1040.0, Vinblastinum	216	228,96	228,96	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
WINKRYSTYNA	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1041.0, Vincristinum	259,2	274,75	274,75	C83.5, C83.9, C85.9	bezpłatne
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml		26,19	27,76	27,76		
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		125,71	133,25	133,25		