



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Bendamustyna we wskazaniach:

- **chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczu (C83.1, C85.7) – leczenie I linii w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania schematów leczniczych zawierających antracykliny,**
- **chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczu (C83.1, C85.7) – wznowa lub progresja choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii,**
- **chłoniaki z obwodowych komórek T (C84.2, C84.4, C84.5) – oporność lub wznowa po leczeniu I linii.**

Raport Nr: AOTMiT-OT-434-6/2015

Warszawa, 3 czerwca 2015 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. z 2014, poz.782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów:

AE – ang. *adverse event* – zdarzenia niepożądane

AOTM / AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

BEN – bendamustyna

BR – bendamustyna + rytuksymab

bd – brak danych

CD – cena detaliczna

CHB – cena hurtowa brutto

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CR – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź

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

DOR – ang. *duration of response* – czas do uzyskania odpowiedzi

EATL – ang. *enteropathy-associated T-cell lymphoma* - chłoniak z komórek T, związany z enteropatią

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

ESMO – European Society For Medical Oncology

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

HAS – Haute Autorité De Santé

i.v. – ang. *intravenous* – dożylnie

MRD – ang. *minimal residual disease* - minimalna choroba resztkowa

MZ – Ministerstwo Zdrowia

n/d – nie dotyczy

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

PO – poziom odpłatności

RK – Rada Konsultacyjna

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

RTX – rytuksymab

UCZ – urzędowa cena zbytu

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

WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

WLF – wysokość limitu finansowania

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

Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny.....	6
2.1.1. Opis jednostki chorobowej.....	7
2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
2.2. Interwencja oceniana i komparatory.....	8
2.2.1. Interwencja oceniana.....	8
2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane.....	9
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne z ocenianą technologią.....	9
2.2.2. Komparatory.....	9
3. Opinie ekspertów	10
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	11
4.1. Rekomendacje kliniczne.....	11
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	13
5. Finansowanie ze środków publicznych	14
5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce.....	14
5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce.....	14
6. Wskazanie dowodów naukowych	15
6.1. Analiza kliniczna.....	15
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	15
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej.....	15
6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna.....	15
6.1.2.2. Bezpieczeństwo.....	19
6.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	21
7. Podsumowanie	23
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	23
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	23
8. Piśmiennictwo	25
9. Załączniki	26
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	26
9.2. Technologie alternatywne refundowane ze środków publicznych.....	29

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD) i znak pisma zlecającego:

2015-05-26 PLA.4600.205.2015.DJ

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

x *zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*

Wnioskowana technologia medyczna:

- Bendamustine Accord, Bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiol. a 100 mg, kod EAN: 5909991198183
 - Bendamustine Accord, Bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiol. a 25 mg, kod EAN: 5909991198145
 - Levact, Bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiol. a 100 mg, kod EAN: 5909990802234
 - Levact, Bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiol. a 25 mg, kod EAN: 5909990802210
-

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczą (C83.1, C85.7) – leczenie I linii w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania schematów leczniczych zawierających antracykliny,
 - chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczą (C83.1, C85.7) – wznowa lub progresja choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii,
 - chłoniaki z obwodowych komórek T (C84.2, C84.4, C84.5) – oporność lub wznowa po leczeniu I linii.
-

Podmioty odpowiedzialne dla wnioskowanej technologii:

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF, Wielka Brytania

Astellas Pharma GmbH
Georg-Brauchle-Ring 64-66
80992 Monachium, Niemcy

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) dla leków:

- Bendamustine Accord, Bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiol. a 100 mg, kod EAN: 5909991198183
- Bendamustine Accord, Bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiol. a 25 mg, kod EAN: 5909991198145
- Levact, Bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiol. a 100 mg, kod EAN: 5909990802234
- Levact, Bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiol. a 25 mg, kod EAN: 5909990802210

we wskazaniach:

- chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczą (C83.1, C85.7) – leczenie I linii w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania schematów leczniczych zawierających antracykliny,
- chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczą (C83.1, C85.7) – wznowa lub progresja choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii,
- chłoniaki z obwodowych komórek T (C84.2, C84.4, C84.5) – oporność lub wznowa po leczeniu I linii.

Jednocześnie Minister Zdrowia na podstawie art. 31 n 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.) zlecił Prezesowi Agencji przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

2.1. Problem zdrowotny

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (rewizja dziesiąta, wyd. 2008), kody ICD-10 wskazane w zleceniu MZ odpowiadają następującym jednostkom chorobowym:

[C82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy)]

- C82.0 Z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy
- C82.1 Mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem i z dużych komórek, guzkowy
- C82.7 Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego

[C83 Chłoniak nieziarniczy rozlany]

- C83.0 Z małych komórek (rozlany)
- C83.1 Z małych komórek z wpuklonym jądrem (rozlany)
- C83.2 Mieszany z małych i dużych komórek (rozlany)
- C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych
- C83.9 Rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony

[C84 Obwodowy i skórny chłoniak z T]

- C84.2 Chłoniak strefy T
- C84.4 Obwodowy chłoniak z komórek T
- C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T

[C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego]

- C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego
- C85.9 Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony

[C88 Złośliwe choroby immunoproliferacyjne]

- C88.0 Makroglobulinemia Waldenströma

2.1.1. Opis jednostki chorobowej

Definicja, epidemiologia i etiologia

Chłoniaki nieziarnicze (syn. niehodgkinowskie, NHL, *Non-Hodgkin Lymphoma*; ICD-10 kody C82-85) klasyfikowane są jako nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Większość NHL stanowią rozrosty limfocytów B (tj.86%), następnie limfocytów T (12%) oraz komórek NK (2%).

Klasyfikacja histopatologiczna wg WHO obejmuje ponad 30 podtypów:

1. chłoniaki B-komórkowe: chłoniak/białaczka limfoblastyczny B-komórkowy (B-ALL/LBL); przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów (CLL/SLL), szpiczak plazmocytowy (MM), chłoniaki strefy brzeżnej (MZL), chłoniak grudkowy (FL), chłoniak limfoplazmocytowy/choroba Waldenströma (LPL/MW), chłoniak z komórek płaszczą (MCL), chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z komórek płaszczą (MCL) i in.

2. chłoniaki T-komórkowe i z komórek NK: chłoniak/białaczka limfoblastyczny T-komórkowy (T-ALL/LBL), chłoniak z obwodowych komórek T, bez dodatkowej specyfikacji (PTCL) i in.

Chłoniak grudkowy wywodzi się z klonalnej komórki B pochodzącej z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (FL, *Follicular Lymphoma*; ICD-10 C82) jest drugim (po chłoniaku rozlanym z dużychkomórek B) pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgina (INHL, *Indolent Non-Hodgkin Lymphoma*) obserwowanym w Stanach Zjedoczonych i Europie Zachodniej. Stanowi ok.20% wszystkich NHL oraz ok. 70% chłoniaków powolnych, z roczną zapadalnością wyn.3-5 przypadków na 100 000 osób/rok (w Polsce rozpoznawany jest rzadziej). Nieznacznie częściej chorują kobiety niż mężczyźni (1,7:1), zaś mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60lat.

Część chłoniaków z komórek B, chłoniaki T-komórkowe oraz nowotwory z histiocytów rozrasta się w sposób rozlany. Najczęstszym jest rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). Zachorowalność na chłoniaki rozlane z dużych komórek w Europie ocenia się na kilkanaście przypadków / 100 000 rocznie. Ponad połowa chorych na DLCL ma więcej niż 65 lat.

Makroglobulinemia Waldenströma wg WHO definiowana jest jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytoowego zajmującego szpik kostny z gammapatią monoklonalną IgM niezależnie od stężenia białka IgM. Chłoniak limfoplazmocytowy (złożony z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych) zwykle zajmuje szpik kostny, a czasami węzły chłonne oraz śledzionę i jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego również charakteryzować się plazmocytoowym zróżnicowaniem komórkowym. Roczna zapadalność szacowana jest na 3 przypadki/1 mln osób; wskaźnik zapadalności znacznie wyższy u mężczyzn (3,4 przypadków/1 mln os.) niż u kobiet(1,7/1 mln os.). Zapadalność na makroglobulinemię Waldenströma wzrasta z wiekiem (powyżej 75 r.ż. zapadalność wzrasta do 36,3 przyp./1mln os./ rok).

Chłoniaki z dojrzałych komórek T (mature T-cell neoplasms) są klonalnymi nowotworami wywodzącymi się z pograsiczych limfocytów T. W Europie zachorowania na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK występują z częstością 1,5–2,0 przypadków na 100 000 rocznie. Mediana wieku zachorowania wynosi 61 lat. W Europie ok.3/4 zachorowań w tej grupie stanowią chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (tj. PTCL NOS, *peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*), chłoniaki z dużych komórek anaplastycznych (tj. ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*), chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (tj.AITL, *angioimmunoblastic T-cell lymphoma*). Chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL NOS, *peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) są najczęstszą postacią chłoniaków T-komórkowych u ludzi dorosłych i stanowią ok.30% wszystkich przypadków.

Obraz kliniczny

Większość chłoniaków B-komórkowych, w tym FL, oraz niektóre chłoniaki linii T należy do grupy powolnych (indolentnych) chłoniaków. Występują głównie u osób starszych. Zwykle od początku ich rozwój przebiega z powiększeniem węzłów chłonnych, nacieczeniem szpiku i krwi obwodowej, często z zajęciem wątroby i śledziony. W przebiegu transformacji histologicznej chłoniaka powolnego w postaci agresywne pojawiają się objawy ogólne takie jak: gorączka, poty nocne i utrata masy ciała. Chłoniaki B-komórkowe – DLBCL-NOS (i jego warianty morfologiczne i kliniczne) oraz większość obwodowych chłoniaków T-komórkowych charakteryzuje się agresywnym przebiegiem. W tych przypadkach chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu miesięcy. W przypadku NHL bardzo agresywnych chorzy bez leczenia przeżywają od kilku do kilkunastu tygodni.

Diagnostyka

Kluczowymi badaniami przy rozpoznaniu są badania histologiczne oraz immunohistochemiczne węzła chłonnego lub fragmentu zajętego narządu. W celu doprecyzowania rozpoznania w części przypadków konieczne jest wykonanie badania genetycznego i/lub molekularnego. Przy określaniu lokalizacji zmian chorobowych wykorzystuje się TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy oraz biopsja szpiku. Dodatkowo wykonuje się badania laboratoryjne: morfologię krwi obwodowej, badania biochemiczne (w tym wskaźniki czynności nerek i wątroby, aktywność LDH), proteinogram i immunoelektroforeza osocza, odczyn Coombsa, badania w kierunku zakażeń HIV, HBV, HCV, EBV i CMV.

Leczenie i rokowanie

W planowaniu leczenia należy wziąć pod uwagę wiek chorego, jego ogólny stan zdrowia, typ histologiczny, stopień zaawansowania klinicznego chłoniaka oraz obecność określonych czynników prognostycznych na początku choroby.

W przypadkach, kiedy chłoniaki powolne nie wymagają natychmiastowego rozpoczęcia leczenia, należy wstrzymać się z tym do czasu progresji choroby. W leczeniu chłoniaków powolnych zazwyczaj wykorzystuje się chemio/chemioimmunoterapię. Wyjątkiem jest ograniczona lokalizacja procesu nowotworowego, gdzie obserwuje się niekiedy spontaniczną regresję choroby lub możliwe jest wyleczenie za pomocą antybiotykowej eradykacji czynnika etiologicznego i/lub chirurgicznego usunięcia pierwotnego ogniska chłoniakowego z uzupełniającą radio- i/lub chemioterapią. NHL o agresywnym przebiegu cechują się znaczną wrażliwością na immunochemioterapię i radioterapię. Dlatego, inaczej niż w przypadku chłoniaków indolentnych, leczenie chorych na DLBCL powinno być wdrożone jak najwcześniej.

Źródło: Szczeklik 2013, PTOK 2013

2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej przedstawiono oszacowania populacji wskazanej w zleceniu MZ, wg opinii eksperta klinicznego (Prof. dr hab. n. med. Dariusz Wołowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii):

„Ze względu na brak dokładnych statystyk dotyczących zachorowalności na te chłoniaki, odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do antracyklin i odsetka pacjentów wznawiających po leczeniu poprzednich linii liczba osób z tymi wskazaniami jest niemożliwa do oszacowania. Łączna zachorowalność w Polsce na wymienione typy chłoniaków może być oszacowana na 3-4 tys. nowych przypadków (Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok red. M. Krzakowski, K. Warzocha, tom II), z czego około połowa przypada na chłoniaki przewlekłe, 1/3 na chłoniaki strefy płaszczą i 1/5 na chłoniaki z obwodowych komórek T.

Wskazania do leczenia u pacjentów z chłoniakami przewlekłymi ustala się u około połowy chorych, z których u 20-30% istnieją przeciwwskazania do podania schematów zawierających antracykliny (1a) (szacunek własny).

Rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszczą i z obwodowych komórek T jest prawie zawsze wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. Wznowy/progresje choroby po leczeniu obserwuje się u większości pacjentów (1b, 2).”

Źródło: stanowisko eksperta

2.2. Interwencja oceniana i komparatory

2.2.1. Interwencja oceniana

Bendamustyna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące (kod ATC: L01AA09).

Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze chlorowodoru bendamustyny wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA. (ChPL Levact, ChPL Bendamustine Accord)

2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkty lecznicze Levact oraz Bendamustine Accord są zarejestrowane do stosowania w następujących wskazaniach:

- Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.
- Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.
- Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) – leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, niekwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne z ocenianą technologią

Produkty lecznicze Levact oraz Bendamustine Accord nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach określonych w zleceniu MZ.

2.2.2. Komparatory

W tabeli poniżej przedstawiono alternatywne technologie, wg opinii eksperta klinicznego (prof. dr hab. n. med. Dariusz Wołowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii).

Tabela 1. Alternatywne technologie medyczne wg opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie		Alternatywne technologie
Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczka (C83.1, C85.7)	leczenie I linii w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny,	<ul style="list-style-type: none"> • „Obserwacja • Schemat R-CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) • Schemat R-FC (fludarabina, cyklofosfamid) – ale ten schemat jest w tych wskazaniach stosowany rzadko, gdyż chorzy których wiek/stan ogólny nie pozwala na podanie antracyklin, z reguły nie kwalifikują się też do podania fludarabiny; • Fludarabina, kładrybina, rytuksymab, chlorambucyl w monoterapii • w przypadku chłoniaka z komórek płaszczka – dodatkowo R-DHAP”
	wznowa lub progresja choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii	„Schematy nie stosowane w leczeniu I linii (R-FC, a także schematy agresywniejsze: (R)-ESHAP, (R)-ICE, a także dexaBEAM i konsolidacja autoSCT (dla chorych poniżej 65 roku życia)”
Chłoniaki z obwodowych komórek T (C84.2, C84.4, C84.5)	oporność lub wznowa po leczeniu I linii.	„ESHAP, DHAP, ICE, hyperCVAD, dexaBEAM – są to schematy agresywne nie nadające się dla chorych starszych lub obciążonych istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi, a tacy stanowią znaczną część populacji u której istnieją wskazania do wnioskowanej technologii”

Źródło: stanowisko eksperta

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 4 ekspertów. Otrzymano jedną odpowiedź (Prof. dr hab. n. med. Dariusz Wołowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii).

Tabela 2. Opinia eksperta klinicznego w sprawie finansowania bendamustyny

Wskazanie	Opinia eksperta
Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczą (C83.1, C85.7) – leczenie I linii w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny	<p>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „Bendamustyna jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu toksyczności, nadaje się również dla chorych starszych, obciążonych chorobami współistniejącymi. Badanie III fazy Rummela i wsp wykazuje wyższość w tych wskazaniach bendamustyny z rytuksymabem nad referencyjnym schematem R-CHOP w zakresie czasu wolnego od progresji oraz profilu toksyczności.”</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „Nie znam takich argumentów”</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu: „Ze względu na częsty brak akceptowalnej z uwagi na wiek chorego i/lub jego obciążenia chorobami współistniejącymi opcji leczniczej uważam, że bendamustyna winna być finansowana ze środków publicznych w tych wskazaniach”</p>
Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczą (C83.1, C85.7) – wznowa lub progresja choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii	<p>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „W tych sytuacjach istnieją wskazania do leczenia bardziej intensywnego niż leczenie I linii (CVP, CHOP), a do takiego leczenia istnieją częste przeciwwskazania z uwagi na wiek/choroby współistniejące. Bendamustyna wykazuje w tych wskazaniach zadowalającą skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa”</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „Nie znam takich argumentów”</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu: „Ze względu na częsty brak akceptowalnej z uwagi na wiek chorego i/lub jego obciążenia chorobami współistniejącymi opcji leczniczej uważam, że bendamustyna winna być finansowana ze środków publicznych w tych wskazaniach”</p>
Chłoniaki z obwodowych komórek T (C84.2, C84.4, C84.5) – oporność lub wznowa po leczeniu I linii.	<p>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „W tych sytuacjach istnieją wskazania do leczenia bardziej intensywnego niż leczenie I linii (CVP, CHOP), a do takiego leczenia istnieją częste przeciwwskazania z uwagi na wiek/choroby współistniejące. Bendamustyna wykazuje w tych wskazaniach zadowalającą skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa”</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „Nie znam takich argumentów”</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu: „Ze względu na częsty brak akceptowalnej z uwagi na wiek chorego i/lub jego obciążenia chorobami współistniejącymi opcji leczniczej uważam, że bendamustyna winna być finansowana ze środków publicznych w tych wskazaniach”</p>

Źródło: stanowisko eksperta

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące zaleceń leczenia wskazań wskazanych w zleceniu MZ na podstawie polskich wytycznych praktyki klinicznej (PTOK 2013).

Tabela 3. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia jednostek chorobowych wskazanych we wniosku

Jednostka chorobowa	Rekomendowane interwencje
Chłoniak grudkowy	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy z zaawansowanym FL (stadium II bu ky oraz III–IV wg Ann Arbor) powinni być leczeni wówczas, gdy spełnione są kryteria GELF (Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires) lub BNL (British National Lymphoma) - dot. leczenia I linii oraz przy nawrotach lub progresji FL. Przy braku wskazań do leczenia zalecana jest obserwacja. <u>I linia leczenia:</u> immunochemioterapia według schematu R-CHOP, R-CVP, R-B, alternatywnie: R-F, R-FC, R-CdA; badania kliniczne; miejscowa IF-RT (paliatywnie); <u>Leczenie podtrzymujące</u> po uzyskaniu CR lub PR: rytuksymab co 2 miesiące przez 2 lata <u>II linia leczenia:</u> immunochemioterapia (R-CHOP, R-CVP, R-B), R-FCM, R-F, R-FC, R-FMD, radioimmunoterapia (RIT), rytuksymab w monoterapii oraz schematy chemioterapii stosowane u chorych na DLBCL w drugiej linii leczenia
Chłoniak z komórek płaszczą	<ul style="list-style-type: none"> W przypadkach choroby zaawansowanej (CS I + zmiana masywna o wymiarze > 7 cm, CS II–IV) wybór metody leczenia systemowego zależy od możliwości tolerowania przez chorego intensywnej chemioterapii, wynikających z wieku, stanu sprawności i współwystępowania innych schorzeń. U chorych poniżej 65. roku życia w dobrym stanie sprawności (PS (performance status) 0-1), bez poważnych schorzeń współistniejących, optymalnym postępowaniem jest indukcja remisji z zastosowaniem immunochemioterapii zawierającej między innymi rytuksymab i duże dawki cytarabiny, a następnie konsolidacja za pomocą chemio- lub chemioradioterapii mieloablacyjnej i autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. U chorych powyżej 65. roku życia w dobrym stanie sprawności (PS 0-1), bez przeciwwskazań do stosowania doksorubicyny, optymalnym postępowaniem jest indukcja remisji z zastosowaniem konwencjonalnej immunochemioterapii (R-CHOP) i leczenie podtrzymujące rytuksymabem. Alternatywnym programem immunochemioterapii indukującej remisję u chorych > 60. r.ż., zwłaszcza obciążonych schorzeniami serca lub w gorszym stanie sprawności (PS > 1), może być schemat B-R. U pacjentów poważnie obciążonych chorobami współistniejącymi opcją terapeutyczną może stanowić R-CVP, rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem lub w monoterapii. Leczenie chorych na MCL w pierwszym i kolejnych nawrotach ma w zasadzie znaczenie paliatywne. Wybór leczenia powinien w uwzględniać zapewnienie najlepszej możliwej jakości życia, a nie dążenie do maksymalnej odpowiedzi terapeutycznej. W przypadkach progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii oraz nawrotu stosuje się programy chemioterapii lub immunochemioterapii zawierające inne leki niż w leczeniu początkowym: DHAP, ESHAP, hyper-CVAD, bendamustynę lub nukleozydy purynowe (FC, fludarabina, kładrybina). Nowymi lekami o udokumentowanej aktywności u chorych na MCL są także: bortezomib, mectanserin (inhibitor szlaku mTOR) i lenalidomid. U osób w dobrym stanie sprawności i w wieku poniżej 65 lat może być rozważana konsolidacja auto-HSCT, o ile nie była wykonana uprzednio. W przypadku nawrotu po auto-HSCT opcją terapeutyczną może być allo-HSCT. Przy kolejnym nawrocie (drugim i następnych) należy rozważyć celowość kontynuowania chemioterapii ze względu na znikome prawdopodobieństwo uzyskania dłuższej poprawy przy nieuchronnym nasileniu toksyczności takiego leczenia.
Chłoniaki strefy brzeżnej	<p>Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie należy rozpocząć w przypadku objawów SMZL, w tym dolegliwości bólowych wynikających ze splenomegalii lub cytopenii we krwi obwodowej albo objawów ogólnych. Przed decyzją o pierwszej linii leczenia należy potwierdzić lub wykluczyć infekcję HCV. U chorych z infekcją HCV terapię należy rozpocząć od leczenia przeciwwirusowego, co w wielu przypadkach pozwala na osiągnięcie wieloletnich remisji SMZL bez potrzeby innego leczenia. Za optymalny schemat uważa się stosowanie interferonu (najskuteczniejszy w postaci pegylowanej) z ribawiryną. U chorych bez infekcji HCV lub nieodpowiadających na leczenie przeciwwirusowe istnieje kilka opcji, w tym splenektomia, immunochemioterapia lub immunoterapia w wykorzystaniu rytuksymabu. Ze względu na rzadkość rozpoznania nie ustalono optymalnego schematu immunochemioterapii, choć zwykle są to schematy stosowane w innych indolentnych NHL, w tym: R-COP, R-CHOP, R-F, R-FC. Przy przeciwwskazaniach do splenektomii lub immunochemioterapii można rozważyć podanie rytuksymabu w monoterapii. W przypadku uzyskania całkowitej remisji (CR) nie ma zaleceń do stosowania leczenia podtrzymującego. Wskazania do leczenia nawrotu lub progresji SMZL są takie same jak do leczenia pierwszej linii. Przyjmuje się, że wystąpienie nawrotu/progresji przed upływem roku od zakończenia leczenia pierwszej linii nakazuje zastosowanie leczenia alternatywnego, podczas gdy późniejszy nawrót lub progresja choroby dopuszczają możliwość ponownego zastosowania leczenia pierwszego rzutu.

Jednostka chorobowa	Rekomendowane interwencje
	<p>Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie, kryteria odpowiedzi na leczenie i rokowanie są takie same jak u chorych na chłoniakiem grudkowym o podobnym zaawansowaniu.
<p>Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK</p>	<p>Chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczeniem z wyboru postaci o ograniczonym stopniu zaawansowania (I–II Ann Arbor, bez bulky tumor) jest zastosowanie 2–4 cykli immunochemioterapii według schematu CHOP oraz uzupełniająca IF-RT (35–40 Gy). Alternatywą jest przedłużenie immunochemioterapii do 6 cykli według schematu CHOP bez uzupełniającej radioterapii. W przypadku większego stopnia zaawansowania (II z buky tumor oraz III–IV Ann Arbor) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 6–8 cykli chemioterapii CHOP. Uzupełniająca IF-RT na zajęte pola jest postępowaniem opcjonalnym i to jedynie wtedy, gdy choroba wyjściowa spełniała kryteria bulky (> 10 cm). Konsolidację leczenia indukującego remisję za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganą auto-HSCT, należy rozważyć u chorych poniżej 65. roku życia, u których uzyskano CR. • U chorych, którzy nie uzyskali CR po chemioterapii I linii, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej chemioterapii, zwykle opartej na schematach zawierających związki platyny. Po zastosowaniu 2–4 cykli takiego leczenia chorego należy kwalifikować do auto-HSCT. Podobną strategię terapeutyczną zaleca się także u każdego chorego na PTCL NOS w przypadku nawrotu choroby. • Pacjenci, u których intensywna chemioterapia i auto-HSCT nie są możliwe do przeprowadzenia ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaka była zastosowana w pierwszej linii. Przeprowadzenie allo-HSCT rozważa się jedynie u chorych młodszych (< 55. rż.) w kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT. • Większość nawrotów ma miejsce w ciągu pierwszych 2 lat od zakończenia leczenia pierwszej linii. Pewną nadzieję na poprawę wyników wiąże się z zastosowaniem nowych form terapii uzupełniającej leczenie pierwszej i kolejnych linii, w tym alemtuzumabu, inhibitorów deacetyazy histonowej (depsipeptyd), toksyny skoniugowanej z interleukiną 2 (denileukin difitox), lenalidomidu, inhibitorów szlaku mTOR, bortezomibu. Nadzieje roją także nowe schematy chemioterapii z zastosowaniem gemcytabiny i praletreksatu. <p>Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny</p> <p>Wyróżnia się 3 podtypy chłoniaka z dużych komórek anaplastycznego (ALCL): 2 postaci systemowe: ALK-dodatni (ALCL ALK+) i ALK-ujemny (ALCL ALK-) oraz pierwotny skórny ALCL (C-ALCL).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia 6–8 cyklami według programu CHOP umożliwia uzyskanie remisji u około 80% chorych. • Standardem postępowania w ALCL ALK+ jest odstępianie od auto-HSCT jako konsolidacji pierwszej linii leczenia i pozostawienie tej opcji jedynie w przypadku nawrotów po uprzednim zastosowaniu drugiej linii leczenia opartej na schematach zawierających związki platyny. • Leczenie postaci ALK- powinno przebiegać według strategii przyjętej dla PTCL NOS. • Duże nadzieje na dalszą poprawę wyników leczenia u chorych na ALCL wiąże się z zastosowaniem przeciwciał anti-CD30 (brentuksymab vedotin), anti-CD25 (daklizumab), anti-CD4 (zanolimumab).
<p>Makroglobulinemia Waldenströma/ /chłoniak limfoplazmocytowy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wskazania do rozpoczęcia leczenia są: 1) stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl lub liczba płytek poniżej 100 g/l; 2) znaczne powiększenie węzłów chłonnych (bulky tumor) i/lub śledziona lub wątroby; 3) objawy zespołu nadlepkoci; 4) umiarkowane do ciężkich lub postępujące obwodowe neuropatie; 5) objawowa amyloidoza, krioglobulinemia lub choroba zimnych aglutynin. • <u>I linia leczenia:</u> <ol style="list-style-type: none"> a) Chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT, oraz: <ul style="list-style-type: none"> - Cytopenie (leczenie: RCD, RT) - Wysokie stężenie IgM (leczenie: R-CHOP, RCD) b) Chorzy niekwalifikujący się do auto-HSCT oraz: <ul style="list-style-type: none"> - Cytopenie (leczenie: RCD, RT) - Wysokie stężenie IgM (leczenie: RF, RC, CC, FC, RCC, RFC) - Obecność chorób towarzyszących: niskie stężenie IgM i cytopenie (rytuksymab); starszy wiek i powolna progresja choroby (chlorambucyl) • <u>kolejne linie leczenia:</u> <p>Wybór terapii zależy od rodzaju leczenia zastosowanego w I linii, odpowiedzi na leczenie oraz od czasu jej trwania. Powtórzenie terapii jest uzasadnione, jeśli wcześniejsza odpowiedź trwała co najmniej 12 miesięcy. Natomiast jeżeli była krótsza, zaleca się zastosowanie innego rodzaju chemioterapii. Rekomendowanymi terapiami są: monoterapia m.in. kładrybiną lub fludarabiną, chlorambucylem, talidomidem, rytuksymabem, alemtuzumabem czy bortezomibem, polichemioterapia CC lub FC, RF, RC, RCC, T-Dex, RFC czy R-CHOP oraz przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych</p>

Wykaz skrótów: auto-HSCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CC – kładrybina, cyklofosfamid; FC – fludarabina, cyklofosfamid; MA – metotreksat, cytarabina; RC – rytuksymab, kładrybina; RCC – rytuksymab, kładrybina, cyklofosfamid; RCD – rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon; R-CHOP – rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; R-CVP – rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; RF – rytuksymab, fludarabina; RFC – rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid; R-FCM – rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron; R-Hyper-CVAD – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon, RT – rytuksymab, talidomid; R-FMD – rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, deksametazon; RIT – radioimmunoterapia, ESHAP – etopozyd, metylprednizon, cytarabina, cisplatyna

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych bendamustyny przeprowadzono wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Niemcy - <http://www.dimdi.de/>, <https://www.iqwig.de/>
- Kanada - <http://www.cadth.ca/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Australia - <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji finansowych dotyczących stosowania bendamustyny w wymienionych w zleceniu MZ wskazaniach.

5. Finansowanie ze środków publicznych

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

W ramach aktualnie dostępnego wykazu leków refundowanych (MZ 23.04.2015) bendamustyna jest dostępna w ramach kategorii B (programy lekowe) oraz kategorii C (chemioterapia). Produkty lecznicze zawierające bendamustynę znajdują się w grupie limitowej „1115.0, Bendamustyna”. Ich poziom odpłatności to: bezpłatnie, a dopłata świadczeniobiorcy wynosi 0 zł.

Tabela 4. Produkty lecznicze dostępne w grupie limitowej 1115.0, Bendamustyna

Nazwa, postać i dawka* leku	Opakowanie	Kod EAN	UCZ	CHB	Limit	Refundowane wskazania
Bendamustine Accord, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	5909991198145	972,00	1 020,60	1 020,60	B.51; C.67
Bendamustine Accord, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 100 mg	5909991198183	3 888,00	4 082,40	4 082,40	B.51; C.67
Levact, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	5909990802210	1 620,00	1 701,00	1 020,60	B.51; C.67
Levact, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 100 mg	5909990802234	6 480,00	6 804,00	4 082,40	B.51; C.67

* dla wszystkich wskazanych - proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Zakres wskazań refundacyjnych określają następujące załączniki do obwieszczenia MZ: B.51 i C.67.

Załącznik B.51 to opis programu lekowego:

- „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 83, C 85, C 88.0)”.

Załącznik C.67 wyróżnia następujące jednostki chorobowe:

- Choroba Hodgkina (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9),
- Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (C90.0, C90.1, C90.2),
- Przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1).

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

W ramach schematów wskazanych przez eksperta klinicznego znajdują się następujące:

- R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon);
- R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid);
- Fludarabina, kladrybina, rytuksymab, chlorambucyl w monoterapii
- R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna);
- (R)-ESHAP (rytuksymab, etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna);
- (R)-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd);
- dexaBEAM (deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan);
- hyperCVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, metotreksat, cytarabina).

Wykaz substancji czynnych wraz z warunkami refundacji (grupy limitowe, ceny, limity finansowania, odpłatności) przedstawiono w załączniku 2.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny. Przeszukano bazy Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania baz wykonano 28.05.2015 r. Zostały zastosowane słowa kluczowe dotyczące interwencji oraz wnioskowanych wskazań.

Zastosowano następujące kryteria włączenia:

- Populacja: zgodna ze zleceniem, tj.
 - chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczka (C83.1, C85.7) – leczenie I linii w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania schematów leczniczych zawierających antracykliny,
 - chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczka (C83.1, C85.7) – wznowa lub progresja choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii,
 - chłoniaki z obwodowych komórek T (C84.2, C84.4, C84.5) – oporność lub wznowa po leczeniu I linii.
- Interwencja: bendamustyna (monoterapia lub w przypadku braku badań dla monoterapii schematy z lekami refundowanymi zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych)
- Komparatory: dowolny (również brak dla badań bez grupy kontrolnej)
- Rodzaj badań: prospektywne badania kliniczne dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa leczenia
- Punkty końcowe: PFS, OS, odpowiedź na leczenie (CR, PR, ORR itd.), bezpieczeństwo
- Inne: publikacje pełnotekstowe (lub streszczenia w przypadku braku publikacji pełnotekstowych), dostępne w języku angielskim lub polskim

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz informacji medycznych zidentyfikowano 3 badania dotyczące zastosowania bendamustyny w wymienionych w zleceniu MZ wskazaniach.

W badaniu Flinn 2014 pacjenci byli przydzielani do dwóch grup (R-CHOP lub R-CVP) na podstawie oceny badacza uwzględniającej stan sprawności (performance status), choroby współistniejące oraz zdrowie ogólne pacjenta. W grupach tych następnie następowała randomizacja do standardowej chemioterapii lub bendamustyny z rytuksymabem. W związku z powyższym należy wnioskować, iż w grupie przydzielonej do R-CVP istniały przeciwwskazania do zastosowania schematu opartego na antracyklinach.

W badaniu Czuczman 2014 uwzględniono pacjentów z nawrotową lub oporną postacią B-komórkowego chłoniaka z komórek płaszczka wykazującego ekspresję CD20, przy czym postać nawrotowa została zdefiniowana jako osiągnięcie całkowitej odpowiedzi na leczenie poprzedniej linii, a następnie nawrót choroby po więcej niż 6 miesiącach od ostatniej dawki leku.

W badaniu Damaj 2013 kryteria włączenia obejmowały progresję choroby po 1 lub więcej (do 3) linii chemioterapii, przy czym u większości pacjentów wcześniejsze leczenie obejmowało 1 linię leczenia.

Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka / Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Flinn 2014 (BRIGHT study)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc.</p>	<p><u>Typ badania:</u> prospektywne, randomizowane badanie kliniczne fazy III, międzynarodowe, non-inferiority, open-label</p> <p><u>Planowany okres obserwacji:</u> 286 tygodni (5,5 lat)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> BEN90 + RTX375 – 224 R-CHOP / R-CVP – 223</p> <p><u>Interwencje:</u> W grupie BEN90+RTX375: bendamustyna podawana we wlewie dożylnym w dawce 90 mg/m², w 1 i 2 dniu cyklu, rytuksymab w dawce 375 mg/m², w 1 dniu cyklu. Długość cyklu wynosiła 28 dni. W grupie R-CHOP / R-CVP: rytuksymab w dawce 375 mg/m², w 1 dniu cyklu, cyklofosfamid dożylnie w dawce 750 mg/m² (z opcją 1000 mg/m² w grupie R-CVP) w 1 dniu cyklu, winkrystyna dożylnie w dawce 1,4 mg/m² (do 2 mg) w 1 dniu cyklu, prednizon doustnie w dawce 100 mg/dz. w dniach 1-5 cyklu; doksorubicyna dożylnie w dawce 50 mg/m² w 1 dniu cyklu. Długość cyklu wynosiła 21 dni. Zaplanowany czas leczenia wynosił 6 cykli (do 8 cykli wg uznania badacza).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 r.ż. - histologicznie potwierdzona postać B-komórkowego chłoniaka niezairniczego wykazującego ekspresję CD20 (chłoniak grudkowy st. 1-2, makroglobulinemia Waldenströma, śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej, pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej układu MALT, węzłowy chłoniak strefy brzeżnej, chłoniak z komórek płaszczą) - ECOG 0-2 - choroba mierzalna w dwóch wymiarach - oczekiwana długość życia ≥ 6 miesięcy - brak wcześniejszego leczenia - wymagający leczenia na podstawie ≥ 1 objawu typu B (duża masa guza, powikłania związane z chłoniakiem (lymphoma-related), zespół nadlepkoci z powodu gammatpii monoklonalnej) - prawidłowe parametry hematologiczne (hemoglobina ≥ 10 g/dL, ANC ≥ 1,5 x 10⁹/L, liczba płytek ≥ 100 x 10⁹/L), prawidłowa funkcja nerek (kreatynina ≤ 2,0 mg/dL lub klirens kreatyniny ≥ 50 mL/min metodą Cockcrofta-Gaulta), prawidłowa funkcja wątroby (≤ 2,5 x ULN dla aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej, fosfotazy zasadowej, oraz bilirubina całkowita w granicach norm) - w grupie R-CHOP frakcja wyrzutowa z lewej komory (LVEF) ≥ 50% 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - CR na koniec leczenia (6 do 8 cykli tj. 18-32 tygodni) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR (CR+PR) na koniec leczenia - PFS (przeżycie wolne od progresji), EFS (przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia) - DOR (czas trwania odpowiedzi) - OS (przeżycie całkowite) - ECOG na koniec leczenia - jakość życia (EORTC QLQ-30) - profil bezpieczeństwa
<p>Czuczman 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc.</p>	<p><u>Typ badania:</u> prospektywne badanie kliniczne II fazy, open-label, jednoramienne, wielośrodkowe</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> mediana leczenia: 6 cykli.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 45</p> <p><u>Interwencja:</u> bendamustyna podawana we wlewie dożylnym w dawce 90 mg/m², w 1 i 2 dniu cyklu, rytuksymab w dawce 375 mg/m², w 1 dniu cyklu. Długość cyklu wynosiła 28 dni. Zaplanowany czas leczenia wynosił 6 cykli, ale u pacjentów bez progresji choroby oraz bez udokumentowanej odpowiedzi całkowitej istniała możliwość wydłużenia leczenia do 8 cykli.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nawrotowa* lub oporna postać chłoniaka B-komórkowego z komórek płaszczą wykazującego ekspresję CD20 <p>* postać nawrotowa została zdefiniowana jako osiągnięcie całkowitej odpowiedzi na leczenie poprzedniej linii, a następnie nawrót choroby po więcej niż 6 miesiącach od ostatniej dawki leku</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR (CR+PR) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - DOR (czas trwania odpowiedzi) - PFS (przeżycie wolne od progresji) - OS (przeżycie całkowite) - profil bezpieczeństwa

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, z komórek płaszczą, z obwodowych komórek T

ID badania	Metodyka / Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Damaj 2013 (BENTLY Trial)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Mundipharma, Groupe Ouest Est d'Etude des Leucemies et Autres Maladies du Sang</p>	<p><u>Typ badania:</u> prospektywne badanie kliniczne II fazy, open-label, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p><u>Planowany czas trwania badania:</u> Czas stosowania interwencji: 18 tygodni (6 cykli) Okres obserwacji (follow up): 3 lata</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 60</p> <p><u>Interwencja:</u> bendamustyna podawana we wlewie dożylnym w dawce 120 mg/m² przez 30-60 minut, 1 i 2 dnia co 3 tygodnie, łącznie 6 cykli. W sytuacji progresji choroby, wystąpienia dużej toksyczności lub na prośbę pacjenta przerywano leczenie. Jeśli doszło do hematologicznej toksyczności w stopniu 4 lub niehematologicznej w stopniu 3 lub 4 opuszczano kolejny cykl leczenia lub redukowano dawkę do 90 mg/m², jeśli toksyczność nie ustępowała obniżano dawkę do 60 mg/m².</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat - obwodowy lub skórny chłoniak z komórek T w stopniu IIB lub wyższym (z wyłączeniem zespołu Sezary'ego) - wcześniejsze leczenie do 3 linii chemioterapii - mierzalność choroby na podstawie przekroju z TK (przynajmniej 2cm najdłuższej średnicy) i mierzalność w dwóch prostopadłych wymiarach - CTCL w stopniu ≥ IIB - ECOG < 3 - liczba płytek krwi ≥ 100x10⁹/L - liczba komórek polimorfonuklearnych ≥ 1x10⁹ /L - oczekiwana długość życia > 3 miesiące 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR (CR+CRu+PR) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - CR, CRu, PR, SD, PD - DOR (czas trwania odpowiedzi) - PFS (przeżycie wolne od progresji) - OS (przeżycie całkowite) - profil bezpieczeństwa

Wyniki analizy skuteczności

Badanie Flinn 2014 (BRIGHT)

Do badania Flinn 2014 włączono pacjentów o średniej wieku 59 lat, w większości płci męskiej (60%). Typy histologiczne obejmowały: makroglobulinemię Waldenströma (n = 11), chłoniaka strefy brzeżnej (n = 46), chłoniaka z komórek płaszczą (n = 74), chłoniaka grudkowego (n = 314), brak danych (n = 2). Stan sprawności większości pacjentów był bardzo dobry (ECOG 0 – 64%) lub dobry (ECOG 1 – 31%). Pacjenci z zaawansowaniem choroby IV stanowili 68% wszystkich włączonych do badania.

Pacjentów w zależności od decyzji badacza przydzielono do dwóch grup (R-CHOP lub R-CVP) w których następnie przeprowadzono randomizację do grupy kontrolnej (standardowa chemioterapia) lub badanej (bendamustyna z rytuksymabem, BR).

Analizy (IRC) przeprowadzone wg przydzielonego leczenia wykazały liczbowo wyższe odsetki odpowiedzi całkowitych w grupie BR w porównaniu do grupy R-CVP (RR = 1,34; p = 0,054 dla NI), oraz odpowiedzi ogólnych – 97% (95% CI: 92,6; 99,5) w grupie BR oraz 86% (95% CI: 78,3; 92,1) w grupie R-CVP w podgrupie pacjentów przydzielonych do leczenia R-CVP.

Tabela 6. Wyniki analizy skuteczności w badaniu Flinn 2014

Badanie	Punkt końcowy	BR	R-CVP	RR (95% CI)
Flinn 2014	CR [%]	bd	bd	1,34 (bd)
	ORR [%]	97%	86%	bd

CR - całkowita odpowiedź na leczenie, ORR – odpowiedź na leczenie ogółem (CR+PR)

Wyniki dla punktów końcowych „czas do zdarzenia” (PFS, OS) są jeszcze przedwczesne gdyż badanie ciągle trwa, a określony w protokole badania okres obserwacji nie uległ zakończeniu.

Badanie Czuczman 2014

W sumie 45 pacjentów otrzymało ≥ 1 podanie stosowanego w badaniu schematu leczenia, z czego u 21 pacjentów wystąpiła postać nawrotowa, a u 24 oporna na leczenie. Mediana wieku pacjentów wyniosła 70 lat, większość z nich stanowili mężczyźni (71%). Pacjenci z zaawansowaniem choroby IV stanowili 82% wszystkich włączonych do badania. Mediana wcześniejszych linii chemioterapii wyniosła 1 (zakres 1-3).

U 82% pacjentów włączonych do badania uzyskano odpowiedź całkowitą lub częściową. W grupie 21 pacjentów z chorobą nawrotową obiektywną odpowiedź uzyskało 19 z nich (ORR = 90%), z czego odpowiedź całkowitą 16 (76%), częściową 3 (14%), a u dwóch nie można było określić (ang. not calculable).

W grupie pacjentów z chorobą nawrotową mediana trwania odpowiedzi wyniosła 19,7 miesiąca (95%CI: 11,1; 38,8), a mediana PFS 23,1 miesiąca (95%CI: 13,2; 41,5). Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności dla badania Czuczman 2014

Badanie	Punkt końcowy	N	Wynik
Czuczman 2014	ORR [n (%)]	21 (pacjenci z chorobą nawrotową)	19 (90%)
	CR [n (%)]		16 (76%)
	PR [n (%)]		3 (14%)
	DOR [miesiące (95%CI)]		19,7 (11,1; 38,8)
	PFS [miesiące (95%CI)]		23,1 (13,2; 41,5)

Badanie Damaj 2013 (BENTLY)

Do badania Damaj 2013 zostało włączonych 60 pacjentów z nowotworem z komórek T. Wśród nich większość stanowili pacjenci z AITL (53%) oraz PTCL-NOS (38%), zaś u pojedynczych pacjentów rozpoznano ALCL (3%), MF (3%) oraz EATL (2%). Mediana wieku wyniosła 66 lat (zakres 43-87), większość włączonych do badania pacjentów stanowili mężczyźni (63%). Pacjenci z zaawansowaniem choroby III/IV stanowili 87% wszystkich włączonych do badania. ECOG wynosił 1 u 67% pacjentów, 2 u

27%, natomiast 3-4 u pozostałych 5%. Najczęściej stosowanym wcześniejszym leczeniem był schemat CHOP (lub podobny).

Z 60 włączonych do badania pacjentów 15 (25%) otrzymało planowane 6 cykli podania bendamustyny. 25 (42%) chorych przyjęło 3-5 cykli, natomiast 20 pacjentów (33%) otrzymało mniej niż 3 cykle bendamustyny.

Do przerwania terapii najczęściej dochodziło z powodu progresji choroby (n=32). Do innych przyczyn należały komplikacje infekcyjne (n=3), toksyczność hematologiczna (n=2), zastoinowa niewydolność serca (n=1). Dwóch pacjentów, którzy otrzymali częściową i całkowitą odpowiedź na leczenie nie kontynuowało terapii bendamustyną po 4 i 5 cyklach, z powodu zakwalifikowania ich do alloSCT.

Wskaźnik ORR po 3 cyklach terapii osiągnęło 50% pacjentów, w tym 28% całkowitą odpowiedź na leczenie oraz 22% częściową odpowiedź na leczenie. U 45% odnotowano progresję choroby, natomiast u 3 nie nastąpiła zmiana w stanie zdrowia. Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności po 3 cyklach leczenia w badaniu Damaj 2013

Badanie	Punkt końcowy	N	n (%)	95% CI
Damaj 2013	ORR	60	30 (50)	37% - 63%
	CR + CRu		17 (28)	16% - 40%
	PR		13 (22)	11% - 33%
	SD		3 (5)	bd
	PD		27 (45)	bd

CR- całkowita odpowiedź na leczenie, CRu – całkowita odpowiedź na leczenie niepotwierdzona, PD-progresja choroby, PR-częściowa odpowiedź na leczenie, SD – stabilna choroba

Czterech pacjentów z PR po 3 trzech cyklach stosowania bendamustyny po 6 cyklach osiągnęło CR.

Mediana trwania odpowiedzi wyniosła 3,5 miesiąca (przedział 1 – 20,7 miesiąca) i u 30% chorych trwała dłużej niż 6 miesięcy, natomiast u 6,6% dłużej niż rok. Mediana PFS wyniosła 3,63 miesiąca, natomiast mediana OS 6,27 miesiąca. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności dla DOR, PFS oraz OS w badaniu Damaj 2013

Badanie	Punkt końcowy	Mediana [miesiące]	Przedział [miesiące]
Damaj 2013	PFS	3,63	95% CI (2,41 – 5,19)
	OS	6,27	95% CI (5,12 – 9,59)
	DOR	3,5	zakres (1,0 – 20,7)
	DOR (pacjenci <75 r.ż.)	3,8	zakres (1,0 – 7,5)

6.1.2.2. Bezpieczeństwo

Badanie Flinn 2014 (BRIGHT)

Analiza bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów przydzielonych do leczenia R-CVP objęła 118 pacjentów w grupie BR oraz 116 pacjentów w grupie R-CVP. 92% pacjentów w grupach BR oraz 88% pacjentów w grupie R-CVP otrzymało ≥ 6 cykli leczenia.

Średnie RDI wyniosły $\geq 96\%$ dla poszczególnych leków, poza prednizonem (93% do 94%) oraz winkrystyną (70% do 73%). Redukcje dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych były najczęstsze dla bendamustyny (8% pacjentów) oraz winkrystyny (12% pacjentów w grupie R-CHOP, 19% pacjentów w grupie R-CVP). Do najczęstszych powodów redukcji dawki należały neutropenia, trombocytopenia i wysypka dla bendamustyny; reakcje związane z infuzją dla rytuksymabu; neutropenia dla cyklofosfamid i doksorubicyny; neuropatia obwodowa i sensoryczna dla winkrystyny.

Tabela 10. Zdarzenia niepożądane w stopniu ≥ 3 w badaniu Flinn 2014

Zdarzenie niepożądane	BR (N = 118) n (%)	R-CVP (N = 116) n (%)
Toksyczność niehematologiczna w stopniu ≥ 3 ($\geq 3\%$ pacjentów)		
Mdłości	1 (<1)	0 (0)
Wymioty	2 (2)	0 (0)
Ból brzuszny	0 (0)	3 (3)
Nadwrażliwość na lek	2 (2)	0 (0)
Zmęczenie	4 (3)	1 (<1)
Zapalenie płuc	5 (4)	1 (<1)
Reakcje związane z infuzją	7 (6)	4 (3)
Zakażenia	8 (7)	8 (7)
Hiperglicemia	1 (<1)	5 (4)
Ból pleców	0 (0)	4 (3)
Omdlenia	0 (0)	3 (3)
Duszność	3 (3)	1 (<1)
Toksyczność hematologiczna (wyniki badań laboratoryjnych) w stopniu 3/4		
Liczba białych krwinek	51 (43)	44 (38)
Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC)	58 (49)	65 (56)
Liczba limfocytów	74 (63)	32 (28)
Hemoglobina	6 (5)	6 (5)
Liczba płytek krwi	6 (5)	2 (2)

Spośród najczęstszych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych ogółem, w grupach standardowej chemioterapii częściej obserwowano neuropatię obwodową / parestezję oraz łysienie. W grupie R-CVP obserwowano również częstsze zaparcia. W grupach BR częściej obserwowano nadwrażliwość na lek, wymioty oraz nudności.

Częstość infekcji nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. Częstość infekcji oportunistycznych była trochę wyższa w grupie BR w porównaniu do grupy R-CHOP (10% vs 7%) oraz w grupie BR w porównaniu do grupy R-CVP (12% vs 9%).

Redukcja w liczbie limfocytów w stopniu 3/4 była częstsza w grupach BR, natomiast redukcja w liczbie neutrofilów w stopniu 3/4 była częstsza w grupach standardowej chemioterapii (w szczególności R-CHOP).

Do daty odcięcia (marzec 2012 r.) zmarło 21 pacjentów, 12 (5%) w grupach BR, 9 (4%) w grupach standardowej chemioterapii. Zgony 3 pacjentów w grupach BR były prawdopodobnie związane z leczeniem (zapalenie płuc, POChP, sepsa).

Badanie Czuczman 2014

Spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania (choroba oporna oraz nawrotowa) 11 (24%) miało redukcję dawki bendamustyny, natomiast redukcja dawki rytuksymabu nie wystąpiła u żadnego pacjenta. Odnotowano 24 opóźnienia podania leczenia (mediana 1, zakres 0-3). Do najczęstszych powodów redukcji/opóźnienia dawki należały neutropenia (n=11) oraz trombocytopenia (n=8).

U 17 pacjentów wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane, z których najczęściej obserwowano zapalenie płuc (n=3), stan splątania (n=2), wysięk opłucnowy (n=2), które zostały uznane za niezwiązane z bendamustyną. Toksyczność hematologiczna w stopniu 3/4 obejmowała limfopenię (n=40), neutropenię (n=20), leukopenię (n=20), trombocytopenię (n=3), oraz anemię (n=2). Do najczęstszych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 należały hipokaliemia oraz niedociśnienie (po 3). U 8 pacjentów wystąpiły zakażenia i zarażenia pasożytnicze (dowolny termin). U 4 pacjentów (9%) wystąpiły reakcje związane z infuzją, a 22 (49%) otrzymało czynniki wzrostu w trakcie leczenia. W trakcie badania odnotowano jeden zgon, uznany za niezwiązany z leczeniem.

Do najczęściej występujących (>10%) zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. treatment-emergent) w stopniu 3/4 należały: neutropenia (n=15), limfopenia (n=6), leukopenia (n=5).

Badanie Damaj 2013 (BENTLY)

W badaniu Damaj 2013 60 pacjentów otrzymało w sumie 218 cykli bendamustyny. Redukcja dawki była konieczna w przypadku 15 osób, z powodu toksyczności hematologicznej (n=7), infekcji (n=3), zmęczenia (n=2), wieku (n=1), spadku wagi (n=1), nadwrażliwości (n=1).

Najczęściej odnotowywano hematologiczne zdarzenia niepożądane. Neutropenie i trombocytopenie w stopniu 3 lub 4 rozpoznano kolejno u 34 pacjentów (56%) oraz 23 (38%). 23 pacjentów (38%) otrzymało transfuzje RBC oraz 16 (27%) transfuzję płytek krwi. Wśród innych, niehematologicznych zdarzeń miały miejsce infekcje, reakcje skórne, zapalenia błon śluzowych oraz arytmie. Wszystkie odnotowane AEs były odwracalne. Jako skutek wystąpienia infekcji doszło do 4 zgonów. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 48 pacjentów, w tym u 17 z PD, 31 pacjentów miało w sumie 82 SAEs niezwiązanych z progresją choroby. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub 4 w badaniu Damaj 2013

Badanie	AE	n (%)	AE	n (%)
Damaj 2013	Ogółem	174 (100)	Zapalenie błony śluzowej	4 (2,2)
	Neutropenia	53 (30)	Hiperbilirubinemia	4 (2,2)
	Trombocytopenia	41 (24)	Świąd	3 (3)
	Infekcje*	34 (20)	Zatorowość płucna	3 (2)
	Wymioty	5 (3)	Anoreksja	2 (1)
	Nadwrażliwość na lek	5 (3)	Zdarzenia kardiologiczne**	2 (1)

* Infekcje obejmowały posocznice, wstrząs septyczny, zakażenie Clostridium colitis, zapalenie płuc, pneumocytoza, aspergiloza płuc, toksoplazmoza mózgu

** Zdarzenia kardiologiczne obejmowały arytmie oraz niewydolność serca

6.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Levact

Najczęstsze działania niepożądane występujące podczas stosowania bendamustyny to objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

Do objawów niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą:

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego (trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, krwotok, niedokrwistość);
- Zaburzenia czynności serca takie jak palpacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu;
- Zaburzenia żołądka i jelit (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej);
- Zaburzenia czynności płuc;
- Reakcje nadwrażliwości;
- Zakażenia;
- Zespół rozpadu guza;
- Bezsenna;
- Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze;
- Łysienie, zaburzenia skórne;
- Zanik miesiączki;
- Zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka, ból, dreszcze, odwodnienie, brak łaknienia;
- Niski poziom hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika, zwiększenie aktywności AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia.

Inne objawy niepożądane:

Odnotowano niewielką liczbę przypadków zespołu Stevens-Johnsona oraz martwicy rozplywnej naskórka u chorych, którzy otrzymywali bendamustynę w skojarzeniu z allopurynolem lub w skojarzeniu z allopurynolem i rytuksymabem.

Wskaźnik CD4/CD8 może być zmniejszony. Obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów. U pacjentów z immunosupresją ryzyko zakażenia (np. wirusem półpaśca) może być zwiększone.

Istnieją pojedyncze doniesienia o wystąpieniu martwicy po przypadkowym podaniu pozanaczyniowym, martwicy rozplywnej naskórka, zespołu lizy guza oraz anafilaksji.

Istnieją doniesienia o rozwoju wtórnych nowotworów, m.in. zespołu mielodysplastycznego, chorób mieloproliferacyjnych, ostrej białaczki szpikowej oraz raka odoskrzelowego. Ich związek z leczeniem produktem Levact nie został ustalony.

Źródło: ChPL Levact, ChPL Bendamustine Accord

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Opinia eksperta

Prof. dr hab. n. med. Dariusz Wołowicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii) opowiedział się za refundowaniem bendamustyny we wskazaniach zawartych w zleceniu MZ, „ze względu na częsty brak akceptowalnej z uwagi na wiek chorego i/lub jego obciążenia chorobami współistniejącymi opcji leczniczej (...)” oraz fakt iż „bendamustyna wykazuje w tych wskazaniach zadowalającą skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa”.

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) dla leków:

- Bendamustine Accord, Bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiole. a 100 mg, kod EAN: 5909991198183
- Bendamustine Accord, Bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiole. a 25 mg, kod EAN: 5909991198145
- Levact, Bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiole. a 100 mg, kod EAN: 5909990802234
- Levact, Bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiole. a 25 mg, kod EAN: 5909990802210

we wskazaniach:

- chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczą (C83.1, C85.7) – leczenie I linii w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania schematów leczniczych zawierających antracykliny,
- chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczą (C83.1, C85.7) – wznowa lub progresja choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii,
- chłoniaki z obwodowych komórek T (C84.2, C84.4, C84.5) – oporność lub wznowa po leczeniu I linii.

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (syn. niehodgkinowskie, NHL, *Non-Hodgkin Lymphoma*; ICD-10 kody C82-85) klasyfikowane są jako nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Większość NHL stanowią rozrosty limfocytów B (tj.86%), następnie limfocytów T (12%) oraz komórek NK (2%).

Klasyfikacja histopatologiczna wg WHO obejmuje ponad 30 podtypów:

1. chłoniaki B-komórkowe: chłoniak/białaczka limfoblastyczny B-komórkowy (B-ALL/LBL); przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów (CLL/SLL), szpiczak plazmocytowy (MM), chłoniaki strefy brzeżnej (MZL), chłoniak grudkowy (FL), chłoniak limfoplazmocytowy/choroba Waldenströma (LPL/MW), chłoniak z komórek płaszczą (MCL), chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z komórek płaszczą (MCL) i in.

2. chłoniaki T-komórkowe i z komórek NK: chłoniak/białaczka limfoblastyczny T-komórkowy (T-ALL/LBL), chłoniak z obwodowych komórek T, bez dodatkowej specyfikacji (PTCL) i in.

Makroglobulinemia Waldenströma definiowana jest jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytozowego zajmującego szpik kostny z gammapatią monoklonalną IgM niezależnie od stężenia białka IgM. Chłoniak limfoplazmocytowy (złożony z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych) zwykle zajmuje szpik kostny, a czasami węzły chłonne oraz śledzionę i jednocześnie nie

spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego również charakteryzować się plazmocytowym zróżnicowaniem komórkowym.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 badania pierwotne dotyczące zastosowania bendamustyny w wymienionych w zleceniu MZ wskazaniach.

Do badania **Flinn 2014** włączono pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi o powolnym przebiegu lub chłoniakiem z komórek płaszczą. Pacjentów w zależności od decyzji badacza przydzielono do dwóch grup (R-CHOP lub R-CVP) w których następnie przeprowadzono randomizację do grupy kontrolnej (standardowa chemioterapia) lub badanej (bendamustyna z rytuksymabem, BR).

Analizy (IRC) przeprowadzone wg przydzielonego leczenia wykazały liczbowo wyższe odsetki odpowiedzi całkowitych w grupie BR w porównaniu do grupy R-CVP (RR = 1,34; p = 0,054 dla NI), oraz odpowiedzi ogólnych – 97% (95% CI: 92,6; 99,5) w grupie BR oraz 86% (95% CI: 78,3; 92,1) w grupie R-CVP w podgrupie pacjentów przydzielonych do leczenia R-CVP.

Do badania **Czuczman 2014** włączono pacjentów z nawrotową lub oporną postacią B-komórkowego chłoniaka z komórek płaszczą wykazującego ekspresję CD20, przy czym postać nawrotowa została zdefiniowana jako osiągnięcie całkowitej odpowiedzi na leczenie poprzedniej linii, a następnie nawrót choroby po więcej niż 6 miesiącach od ostatniej dawki leku.

W grupie 21 pacjentów z chorobą nawrotową obiektywną odpowiedź uzyskało 19 z nich (ORR = 90%), z czego odpowiedź całkowitą 16 (76%), częściową 3 (14%). Mediana trwania odpowiedzi wyniosła 19,7 miesiąca (95%CI: 11,1; 38,8), a mediana PFS 23,1 miesiąca (95%CI: 13,2; 41,5).

Do jednoramiennego badania **Damaj 2013** włączono pacjentów z opornym lub nawrotowym PTCL i CTCL. Kryteria włączenia obejmowały progresję choroby po 1 lub więcej (do 3) linii chemioterapii, przy czym u większości pacjentów wcześniejsze leczenie obejmowało 1 linię leczenia. Wskaźnik ORR oszacowany po 3 cyklach terapii osiągnęło 50% pacjentów, w tym 28% CR oraz 22% PR, 45% odnotowano progresję choroby, natomiast u 3 nie nastąpiła zmiana w stanie zdrowia. Mediana dla wskaźnika PFS wyniosła 3,63 miesięcy.

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie odnalezionych badań pierwotnych oraz informacji z Charakterystyki Produktu Leczniczego można stwierdzić, że najczęstsze działania niepożądane występujące podczas stosowania bendamustyny to objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia, neutropenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W polskich wytycznych klinicznych (PTOK 2013) bendamustyna rekomendowana jest w leczeniu chłoniaka grudkowego w stopniu zaawansowanym, w I i II linii leczenia w schemacie R-B (z rytuksymabem). W zaleceniach PTOK wskazano, iż w ostatnich latach wykazano, że schemat R-B jest mniej toksyczny i daje dłuższy PFS w porównaniu z R-CHOP, ale odsetki OS są porównywalne.

W przypadku leczenia chłoniaka z komórek płaszczą, u chorych powyżej 60. roku życia, zwłaszcza obciążonych schorzeniami serca lub w gorszym stanie sprawności (PS > 1), jako alternatywny program immunochemioterapii indukującej remisję, PTOK zaleca schemat B-R. Bendamustyna dodatkowo wskazana jest też w przypadkach progresji choroby w trakcie leczenia I linii oraz nawrotu MCL, gdzie stosuje się programy chemioterapii lub immunochemioterapii zawierające inne leki niż w leczeniu początkowym.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji dotyczącej refundowania bendamustyny ze środków publicznych we wskazaniach wymienionych w zleceniu MZ.

Status i warunki finansowania

W ramach aktualnego wykazu leków refundowanych bendamustyna (produkty lecznicze Levact oraz Bendamustine Accord) jest dostępna w ramach programu lekowego oraz w ramach chemioterapii. Produkty lecznicze zawierające bendamustynę znajdują się w grupie limitowej „1115.0, Bendamustyna”. Ich poziom odpłatności to: bezpłatnie, a dopłata świadczeniobiorcy wynosi 0 zł.

8. Piśmiennictwo

Problem decyzyjny

ChPL Levact ChPL Bendamustine Accord Charakterystyka Produktu Leczniczego Levact, Charakterystyka Produktu Leczniczego Bendamustine Accord. pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl (dostęp 01.06.2015 r.)

Problem zdrowotny

PTOK 2013 Krzakowski M., Warzocha K., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r

Szczeklik 2013 Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.

Rekomendacje kliniczne

PTOK 2013 Krzakowski M., Warzocha K., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r

Analiza kliniczna

Damaj 2013 Damaj G. et al. Result from a Prospective, Open-Label, Phase II Trial of Bendamustine in Refractory or Relapsed T-Cell Lymphomas: The BENTLY Trial, Journal of Clinical Oncology, vol. 31 nr 1, 2013

Flinn 2014 Flinn IW. et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood. 2014;123(19):2944-2952

Czuczman 2012 Open-Label Bendamustine Combined with Rituximab for Treatment of Relapsed/Refractory Mantle-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety Findings. ASH 2012, Abstract 3662

Czuczman 2014 Czuczman MS. et al. Bendamustine Plus Rituximab (BR) in the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma of a Phase 2 Study: Multivariate Analysis and Updated Final Results By Subgroup. ASH 2014, Abstract 1757

Inne

MZ 23042015 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.

80/2014/DGL Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed) na dzień 28.05.2015

#41	Search ((((((("Waldenstrom Macroglobulinemia"[Mesh]) OR Macroglobulinemi*[Title/Abstract]) OR ((Lymphoplasmacytoid[Title/Abstract]) AND ((Lymphom*[Title/Abstract]) OR "Lymphoma"[Mesh]))) OR ((Waldenstrom*[Title/Abstract]) AND Macroglobulinemi*[Title/Abstract]))) AND ((bendamustin*[Title/Abstract]) OR (((("bendamustine" [Supplementary Concept]) OR bendamustin[Title/Abstract]) OR (((Cytostasan[Title/Abstract]) OR Zimet 3393[Title/Abstract]) OR R bomustin[Title/Abstract]) OR Treanda[Title/Abstract]) OR IMET 3393[Title/Abstract])) OR ((cytostasane[Title/Abstract]) OR levact[Title/Abstract]))) OR ((((((Lymphom*[Title/Abstract]) OR "Lymphoma"[Mesh])) AND (((Non Hodgkin*[Title/Abstract]) OR Non-Hodgkin*[Title/Abstract])) OR Nonhodgkin*[Title/Abstract]) OR (((((Atypical Diffuse Small Lymphoid[Title/Abstract]) OR Small Cleaved-Cell[Title/Abstract]) OR High-Grade[Title/Abstract]) OR High Grade[Title/Abstract]) OR Intermediate-Grade[Title/Abstract]) OR Intermediate Grade[Title/Abstract])) OR (((((((((((Mixed-Cell[Title/Abstract]) OR Mixed Cell[Title/Abstract]) OR Mixed Lymphocytic-Histiocytic[Title/Abstract]) OR Mixed Lymphocytic Histiocytic[Title/Abstract]) OR Small Noncleaved-Cell[Title/Abstract]) OR Small Noncleaved Cell[Title/Abstract]) OR Small Non-Cleaved-Cell[Title/Abstract]) OR Small Non Cleaved Cell[Title/Abstract]) OR Undifferentiated[Title/Abstract]) OR Pleomorphic[Title/Abstract]) OR Diffuse[Title/Abstract]) OR Low-Grade[Title/Abstract]) OR Low Grade[Title/Abstract]))) OR "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh])) AND ((bendamustin*[Title/Abstract]) OR (((("bendamustine" [Supplementary Concept]) OR bendamustin[Title/Abstract]) OR (((Cytostasan[Title/Abstract]) OR Zimet 3393[Title/Abstract]) OR R bomustin[Title/Abstract]) OR Treanda[Title/Abstract]) OR IMET 3393[Title/Abstract])) OR ((cytostasane[Title/Abstract]) OR levact[Title/Abstract])))	276
#40	Search ((((((("Waldenstrom Macroglobulinemia"[Mesh]) OR Macroglobulinemi*[Title/Abstract]) OR ((Lymphoplasmacytoid[Title/Abstract]) AND ((Lymphom*[Title/Abstract]) OR "Lymphoma"[Mesh]))) OR ((Waldenstrom*[Title/Abstract]) AND Macroglobulinemi*[Title/Abstract]))) AND ((bendamustin*[Title/Abstract]) OR (((("bendamustine" [Supplementary Concept]) OR bendamustin[Title/Abstract]) OR (((Cytostasan[Title/Abstract]) OR Zimet 3393[Title/Abstract]) OR Ribomustin[Title/Abstract]) OR Treanda[Title/Abstract]) OR IMET 3393[Title/Abstract])) OR ((cytostasane[Title/Abstract]) OR levact[Title/Abstract])))	30
#39	Search (((("Waldenstrom Macroglobulinemia"[Mesh]) OR Macroglobulinemi*[Title/Abstract]) OR ((Lymphoplasmacytoid[Title/Abstract]) AND ((Lymphom*[Title/Abstract]) OR "Lymphoma"[Mesh]))) OR ((Waldenstrom*[Title/Abstract]) AND Macroglobulinemi*[Title/Abstract]))	5656
#38	Search (Waldenstrom*[Title/Abstract]) AND Macroglobulinemi*[Title/Abstract]	2161
#37	Search (Lymphoplasmacytoid[Title/Abstract]) AND ((Lymphom*[Title/Abstract]) OR "Lymphoma"[Mesh])	289
#36	Search Lymphoplasmacytoid[Title/Abstract]	387
#35	Search Waldenstrom*[Title/Abstract]	3176
#33	Search Macroglobulinemi*[Title/Abstract]	2896
#32	Search "Waldenstrom Macroglobulinemia"[Mesh]	4545
#30	Search (((((((Lymphom*[Title/Abstract]) OR "Lymphoma"[Mesh])) AND (((Non Hodgkin*[Title/Abstract]) OR Non-Hodgkin*[Title/Abstract])) OR Nonhodgkin*[Title/Abstract]) OR (((((Atypical Diffuse Small Lymphoid[Title/Abstract]) OR Small Cleaved-Cell[Title/Abstract]) OR High-Grade[Title/Abstract]) OR High Grade[Title/Abstract]) OR Intermediate-Grade[Title/Abstract]) OR Intermediate Grade[Title/Abstract])) OR (((((((((((Mixed-Cell[Title/Abstract]) OR Mixed Cell[Title/Abstract]) OR Mixed Lymphocytic-Histiocytic[Title/Abstract]) OR Mixed Lymphocytic Histiocytic[Title/Abstract]) OR Small Noncleaved-Cell[Title/Abstract]) OR Small Noncleaved Cell[Title/Abstract]) OR Small Non-Cleaved-Cell[Title/Abstract]) OR Small Non Cleaved Cell[Title/Abstract]) OR Undifferentiated[Title/Abstract]) OR Pleomorphic[Title/Abstract]) OR Diffuse[Title/Abstract]) OR Low-Grade[Title/Abstract]) OR Low Grade[Title/Abstract]))) OR "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh])) AND ((bendamustin*[Title/Abstract]) OR (((("bendamustine" [Supplementary Concept]) OR bendamustin[Title/Abstract]) OR (((Cytostasan[Title/Abstract]) OR Zimet 3393[Title/Abstract]) OR R bomustin[Title/Abstract]) OR Treanda[Title/Abstract]) OR IMET 3393[Title/Abstract])) OR ((cytostasane[Title/Abstract]) OR levact[Title/Abstract])))	252
#29	Search ((((((Lymphom*[Title/Abstract]) OR "Lymphoma"[Mesh])) AND (((Non Hodgkin*[Title/Abstract]) OR Non-Hodgkin*[Title/Abstract])) OR Nonhodgkin*[Title/Abstract]) OR (((((Atypical Diffuse Small Lymphoid[Title/Abstract]) OR Small Cleaved-Cell[Title/Abstract]) OR High-Grade[Title/Abstract]) OR High Grade[Title/Abstract]) OR Intermediate-Grade[Title/Abstract]) OR Intermediate Grade[Title/Abstract])) OR (((((((((((Mixed-Cell[Title/Abstract]) OR Mixed Cell[Title/Abstract]) OR Mixed Lymphocytic-Histiocytic[Title/Abstract]) OR Mixed Lymphocytic Histiocytic[Title/Abstract]) OR Small Noncleaved-Cell[Title/Abstract]) OR Small Noncleaved Cell[Title/Abstract]) OR Small Non-Cleaved-Cell[Title/Abstract]) OR Small Non Cleaved Cell[Title/Abstract]) OR Undifferentiated[Title/Abstract]) OR Pleomorphic[Title/Abstract]) OR Diffuse[Title/Abstract]) OR Low-Grade[Title/Abstract]) OR Low Grade[Title/Abstract]))) OR "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]	101711
#28	Search (((Lymphom*[Title/Abstract]) OR "Lymphoma"[Mesh]) AND (((Non Hodgkin*[Title/Abstract]) OR Non-Hodgkin*[Title/Abstract])) OR Nonhodgkin*[Title/Abstract]) OR (((((Atypical Diffuse Small	46491

Chłoniaki niezmiernicze o powolnym przebiegu, z komórek płaszczą, z obwodowych komórek T

	Lymphoid[Title/Abstract]) OR Small Cleaved-Cell[Title/Abstract]) OR High-Grade[Title/Abstract]) OR High Grade[Title/Abstract]) OR Intermediate-Grade[Title/Abstract]) OR Intermediate Grade[Title/Abstract])) OR (((((((((((Mixed-Cell[Title/Abstract]) OR Mixed Cell[Title/Abstract]) OR Mixed Lymphocytic-Histiocytic[Title/Abstract]) OR Mixed Lymphocytic Histiocytic[Title/Abstract]) OR Small Noncleaved-Cell[Title/Abstract]) OR Small Noncleaved Cell[Title/Abstract]) OR Small Non-Cleaved-Cell[Title/Abstract]) OR Small Non Cleaved Cell[Title/Abstract]) OR Undifferentiated[Title/Abstract]) OR Pleomorphic[Title/Abstract]) OR Diffuse[Title/Abstract]) OR Low-Grade[Title/Abstract]) OR Low Grade[Title/Abstract]))	
#27	Search (Lymphom*[Title/Abstract]) OR "Lymphoma"[Mesh]	195409
#26	Search "Lymphoma"[Mesh]	148215
#24	Search Lymphom*[Title/Abstract]	138082
#23	Search ((((((Non Hodgkin*[Title/Abstract]) OR Non-Hodgkin*[Title/Abstract])) OR Nonhodgkin*[Title/Abstract]) OR (((((((Atypical Diffuse Small Lymphoid[Title/Abstract]) OR Small Cleaved-Cell[Title/Abstract]) OR High-Grade[Title/Abstract]) OR High Grade[Title/Abstract]) OR Intermediate-Grade[Title/Abstract]) OR Intermediate Grade[Title/Abstract])) OR (((((((((((Mixed-Cell[Title/Abstract]) OR Mixed Cell[Title/Abstract]) OR Mixed Lymphocytic-Histiocytic[Title/Abstract]) OR Mixed Lymphocytic Histiocytic[Title/Abstract]) OR Small Noncleaved-Cell[Title/Abstract]) OR Small Noncleaved Cell[Title/Abstract]) OR Small Non-Cleaved-Cell[Title/Abstract]) OR Small Non Cleaved Cell[Title/Abstract]) OR Undifferentiated[Title/Abstract]) OR Pleomorphic[Title/Abstract]) OR Diffuse[Title/Abstract]) OR Low-Grade[Title/Abstract]) OR Low Grade[Title/Abstract]))	237612
#22	Search (((((((((((Mixed-Cell[Title/Abstract]) OR Mixed Cell[Title/Abstract]) OR Mixed Lymphocytic-Histiocytic[Title/Abstract]) OR Mixed Lymphocytic Histiocytic[Title/Abstract]) OR Small Noncleaved-Cell[Title/Abstract]) OR Small Noncleaved Cell[Title/Abstract]) OR Small Non-Cleaved-Cell[Title/Abstract]) OR Small Non Cleaved Cell[Title/Abstract]) OR Undifferentiated[Title/Abstract]) OR Pleomorphic[Title/Abstract]) OR Diffuse[Title/Abstract]) OR Low-Grade[Title/Abstract]) OR Low Grade[Title/Abstract]))	186923
#21	Search (((((((Atypical Diffuse Small Lymphoid[Title/Abstract]) OR Small Cleaved-Cell[Title/Abstract]) OR High-Grade[Title/Abstract]) OR High Grade[Title/Abstract]) OR Intermediate-Grade[Title/Abstract]) OR Intermediate Grade[Title/Abstract]))	41073
#20	Search Nonhodgkin*[Title/Abstract]	115
#19	Search (Non Hodgkin*[Title/Abstract]) OR Non-Hodgkin*[Title/Abstract]	31650
#16	Search "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]	85082
#8	Search (bendamustin*[Title/Abstract]) OR (((("bendamustine" [Supplementary Concept]) OR bendamustin[Title/Abstract]) OR (((((Cytostasan[Title/Abstract]) OR Zimet 3393[Title/Abstract]) OR Ribomustin[Title/Abstract]) OR Treanda[Title/Abstract]) OR IMET 3393[Title/Abstract])) OR ((cytostasane[Title/Abstract]) OR levact[Title/Abstract]))	642
#7	Search bendamustin*[Title/Abstract]	572
#6	Search (((("bendamustine" [Supplementary Concept]) OR bendamustin[Title/Abstract]) OR (((((Cytostasan[Title/Abstract]) OR Zimet 3393[Title/Abstract]) OR R bomustin[Title/Abstract]) OR Treanda[Title/Abstract]) OR IMET 3393[Title/Abstract])) OR ((cytostasane[Title/Abstract]) OR levact[Title/Abstract]))	409
#5	Search (cytostasane[Title/Abstract]) OR levact[Title/Abstract]	5
#4	Search (((((Cytostasan[Title/Abstract]) OR Zimet 3393[Title/Abstract]) OR Ribomustin[Title/Abstract]) OR Treanda[Title/Abstract]) OR IMET 3393[Title/Abstract])	38
#3	Search bendamustin[Title/Abstract]	24
#2	Search "bendamustine" [Supplementary Concept]	382
#15	Search (((((((("Lymphoma"[Mesh]) OR Lymphoma*[Title/Abstract])) AND ((T Cell[Title/Abstract]) OR T-Cell[Title/Abstract])) OR "Lymphoma, T-Cell"[Mesh])) AND (((bendamustin*[Title/Abstract]) OR (((("bendamustine" [Supplementary Concept]) OR bendamustin[Title/Abstract]) OR (((((Cytostasan[Title/Abstract]) OR Zimet 3393[Title/Abstract]) OR R bomustin[Title/Abstract]) OR Treanda[Title/Abstract]) OR IMET 3393[Title/Abstract])) OR ((cytostasane[Title/Abstract]) OR levact[Title/Abstract]))))))	18
#14	Search (((((((("Lymphoma"[Mesh]) OR Lymphoma*[Title/Abstract])) AND ((T Cell[Title/Abstract]) OR T-Cell[Title/Abstract])) OR "Lymphoma, T-Cell"[Mesh]))	31474
#13	Search (((("Lymphoma"[Mesh]) OR Lymphoma*[Title/Abstract])) AND ((T Cell[Title/Abstract]) OR T-Cell[Title/Abstract]))	24942
#12	Search ("Lymphoma"[Mesh]) OR Lymphoma*[Title/Abstract]	194763
#11	Search (T Cell[Title/Abstract]) OR T-Cell[Title/Abstract]	210176
#9	Search "Lymphoma"[Mesh]	148215
#6	Search Lymphoma*[Title/Abstract]	137417
#5	Search "Lymphoma, T-Cell"[Mesh]	16012
#2	Search ((bendamustin*[Title/Abstract]) OR (((("bendamustine" [Supplementary Concept]) OR bendamustin[Title/Abstract]) OR (((((Cytostasan[Title/Abstract]) OR Zimet 3393[Title/Abstract]) OR Ribomustin[Title/Abstract]) OR Treanda[Title/Abstract]) OR IMET 3393[Title/Abstract])) OR ((cytostasane[Title/Abstract]) OR levact[Title/Abstract]))))	642

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (przez Ovid) na dzień 28.05.2015

1	bendamustine.ti,ab,kw.	1581
2	cimet 3393.ti,ab,kw.	0
3	cytostasan.ti,ab,kw.	12
4	cytostasane.ti,ab,kw.	1
5	imet 3393.ti,ab,kw.	4
6	levact.ti,ab,kw.	3
7	ribomustin.ti,ab,kw.	9
8	treanda.ti,ab,kw.	31
9	"bendamustin*".ti,ab,kw.	1637
10	exp nonhodgkin lymphoma/	112004
11	nonhodgkin.ti,ab,kw.	114
12	non hodgkin.ti,ab,kw.	15016
13	lymphoma, high-grade.ti,ab,kw.	35
14	lymphoma, intermediate-grade.ti,ab,kw.	3
15	"lymphom*".ti,ab,kw.	156276
16	11 or 12	15090
17	15 and 16	15040
18	10 or 13 or 14 or 17	113566
19	*bendamustine/	912
20	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 19	1673
21	18 and 20	779
22	exp Waldenstroem macroglobulinemia/	3189
23	"Macroglobulinemi*".ti,ab,kw.	2421
24	"Waldenstrom*".ti,ab,kw.	2747
25	Lymphoplasmacytoid.ti,ab,kw.	330
26	15 and 25	242
27	23 and 24	2162
28	22 or 26 or 27	3811
29	20 and 28	90
30	21 or 29	813
1	*bendamustine/	912
2	"bendamustin*".ti,ab,kw.	1637
3	cimet 3393.ti,ab,kw.	0
4	"cytostasan*".ti,ab,kw.	13
5	imet 3393.ti,ab,kw.	4
6	levact.ti,ab,kw.	3
7	ribomustin.ti,ab,kw.	9
8	treanda.ti,ab,kw.	31
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	1673
10	exp T cell lymphoma/	25009
11	lymphoma/	61224
12	lymphoma.ti,ab,kw.	141424
13	11 or 12	164218
14	T lymphocyte.ti,ab,kw.	31091
15	t cell.ti,ab,kw.	236281
16	T lymphocyte/	195513
17	14 or 15 or 16	338116
18	13 and 17	29162
19	10 or 18	39304
20	9 and 19	91

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library na dzień 28.05.2015

#1	bendamustin*.ti,ab,kw or Cytostasan*.ti,ab,kw or Treanda.ti,ab,kw or levact.ti,ab,kw or Ribomustin.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	81
----	---	----

9.2. Technologie alternatywne refundowane ze środków publicznych

Tabela 15. Leki refundowane w ramach kategorii C (chemioterapia) wykazu leków refundowanych (MZ 23.04.2015)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDS
Carboplatinum									
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,36	19,28	19,28	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	40,5	42,53	42,53	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	174,96	183,71	183,71	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	21,6	22,68	22,68	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	48,76	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039	1005.0, Carboplatinum	140,4	147,42	147,42	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	197,32	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990776726	1005.0, Carboplatinum	15,66	16,44	16,44	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,36	45,36	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	108	113,4	113,4	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990851058	1005.0, Carboplatinum	167,56	175,94	175,94	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371	1005.0, Carboplatinum	125,7	131,99	131,99	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388	1005.0, Carboplatinum	13,96	14,66	14,66	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395	1005.0, Carboplatinum	41,9	44	44	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401	1005.0, Carboplatinum	167,61	175,99	175,99	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, z komórek płaszczą, z obwodowych komórek T

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDS
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44,01	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,4	107,4	C.6.a.; C.6.b.	bezpłatne	0
Chlorambucilum									
Leukeran, tabl. powl., 2 mg	25 tabl.	5909990345618	1099.0, Chlorambucilum	241,48	253,55	253,55	C.8.	bezpłatne	0
Cisplatinum									
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	22,68	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	39,69	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991069698	1008.0, Cisplatinum	8,96	9,41	9,41	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991069704	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	70,88	70,88	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990958504	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	1008.0, Cisplatinum	75,6	79,38	79,38	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	6,48	6,8	6,8	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990838752	1008.0, Cisplatinum	20,52	21,55	21,55	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	64,8	68,04	68,04	C.11.	bezpłatne	0

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, z komórek płaszczą, z obwodowych komórek T

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Cladribinum									
Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990713417	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01	518,01	C.12.	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum									
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	C.13.	bezpłatne	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatne	0
Cytarabinum									
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990181223	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990624935	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,9	176,9	C.14.	bezpłatne	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	5909990640188	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909991028084	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991028091	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991028107	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991028138	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,9	176,9	C.14.	bezpłatne	0
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	C.14.	bezpłatne	0
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990219278	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6633,9	6633,9	C.15.	bezpłatne	0
Doxorubicinum									
Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	8,16	C.20.	bezpłatne	0
Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatne	0
Adr blastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	8,16	C.20.	bezpłatne	0
Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatne	0

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, z komórek płaszczą, z obwodowych komórek T

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDS
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	C.22.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	8,16	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	40,82	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	81,64	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	163,28	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	8,16	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	16,33	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	7,34	7,71	7,71	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	32,4	34,02	34,02	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990851409	1014.1, Doxorubicinum	135	141,75	141,75	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991030599	1014.1, Doxorubicinum	17,28	18,14	16,33	C.20.	bezpłatne	0
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4212	4422,6	4422,6	C.21.a.; C.21.b.	bezpłatne	0
Etoposidum									
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	12,96	13,61	8,51	C.24.	bezpłatne	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	21,6	22,68	17,01	C.24.	bezpłatne	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	43,2	45,36	34,02	C.24.	bezpłatne	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	86,4	90,72	68,04	C.24.	bezpłatne	0

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, z komórek płaszczą, z obwodowych komórek T

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991070083	1016.0, Etoposidum	16,2	17,01	17,01	C.24.	bezpłatne	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991198121	1016.0, Etoposidum	14,04	14,74	14,74	C.24.	bezpłatne	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 12,5 ml	5909991198138	1016.0, Etoposidum	35,1	36,86	36,86	C.24.	bezpłatne	0
Fludarabini phosphas									
Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	5909990683567	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	426,38	426,38	C.25.	bezpłatne	0
Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	15 tabl.	5909991183318	1017.2, Fludarabinum p.o.	1247,81	1310,2	1310,2	C.25.	bezpłatne	0
Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 tabl.	5909991183325	1017.2, Fludarabinum p.o.	1663,74	1746,93	1746,93	C.25.	bezpłatne	0
Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990082377	1017.1, Fludarabinum inj	291,6	306,18	306,18	C.25.	bezpłatne	0
Ifosfamidum									
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatne	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5	C.31.	bezpłatne	0
Methotrexatum									
Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378	396,9	396,9	C.41.	bezpłatne	0
Rituximabum									
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. a 10 ml	5909990418817	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	C.51.	bezpłatne	0
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990418824	1035.0, Rituximabum	6112,52	6418,15	6418,15	C.51.	bezpłatne	0
Vincristini sulfas									
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	C.61.	bezpłatne	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	25,92	27,22	27,22	C.61.	bezpłatne	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,28	131,54	131,54	C.61.	bezpłatne	0

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, z komórek płaszczą, z obwodowych komórek T

Tabela 16. Leki refundowane w ramach kategorii A (refundacja apteczna) wykazu leków refundowanych (MZ 23.04.2015)

Nazwa, postać i dawka leku	Zaw. opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Wskazanie	PO	WDS
Dexamethasonum										
Pabi-Dexamethason, tabl., 0,5 mg	20 tabl.	5909990170418	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,53	8,96	12,15	11,5	On-label: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Off-label: nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe - premedykacja	ryczałt	3,85
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990170517		17,06	17,91	22,99	22,99		ryczałt	3,2
Methyprednisolonum										
Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990154814	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	10,53	11,06	14,77	14,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,39
Prednisolonum										
Encortolon, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990170715	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,72	10,21	13,75	13,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Prednisonum										
Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	7,94	8,32	1,18	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	7,14
Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990297016		9,72	10,21	12,1	5,92		bezpłatny	6,18
Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	5909990297023		22,46	23,58	29,62	29,62		bezpłatny	0
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405329		16,2	17,01	20,34	11,85		bezpłatny	8,49
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405428		21,6	22,68	27,95	23,7		bezpłatny	4,25

Tabela 17. Substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP (80/2014/DGL)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
5.08.05.0000018	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Carmustinum) - 100 mg	4,0728
5.08.05.0000034	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Melphalanum) inj. - 100 mg	5,7820