

Aneks do analiz HTA

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina

**Uzupełnienie analiz HTA względem
wymagań minimalnych**



Warszawa 2017

Spis treści

1 Uwaga nr 1	4
2 Uwaga nr 2	7
3 Uwaga nr 3	80
4 Uwaga nr 4	83
5 Uwaga nr 5	84
5.1 Analiza podstawowa.....	84
5.2 Analiza wrażliwości	87
6 Uwaga nr 6	136
7 Uwaga nr 7	140
8 Uwaga nr 8	141
9 Uwaga nr 9	142
10 Uwaga nr 10.....	143
11 Uwaga nr 11.....	144
Spis tabel.....	145
Piśmiennictwo	149

1 Uwaga nr 1

„Informacje zawarte w analizie klinicznej są nie aktualne na dzień złożenia wniosku co najmniej w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia). W analizie ekonomicznej oraz wpływu na budżet nie uwzględniono danych kosztowych pochodzących z obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz komunikatu DGL z dn. 23 lutego 2017, aktualnych na dzień złożenia wniosku.”

Koszty leków uwzględnione w schemacie SoC mają pomijalnie mały wpływ na wyniki końcowe ze względu na to, że w ramieniu niwolumabu choroby po progresji choroby przyjmują leczenie SoC i zgodnie z wynikami analizy koszt substancji czynnych SoC będzie zbliżony w obu ramionach analizy.

Wyniki analizy podstawowej (z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSS) wykazały, że koszt stosowania SoC w ramieniu niwolumabu wynosi [redacted] a w ramieniu SoC [redacted] przed progresją i po progresji [redacted]). Koszt inkrementalny substancji czynnych SoC uwzględnionych w modelu dla porównania niwolumab vs SoC wynosi więc [redacted] podczas gdy całkowite koszty inkrementalne wynoszą [redacted] PLN. Niewielkie zmiany kosztów niektórych leków ze schematu SoC wynikające z aktualizacji danych kosztowych, które będą obserwowane jako konsekwencja publikacji danych przez Narodowy Fundusz Zdrowia zgodnie z harmonogramem publikacji mają pomijalnie mały wpływ na numeryczny wynik analizy i nie mają wpływu na wnioskowanie.

Tab. 1. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ z RSS.

	Niwolumab, PLN	SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	[redacted]	[redacted]	[redacted]
allo-SCT	[redacted]	[redacted]	[redacted]
substancje czynne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
podanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
monitorowanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Po progresji: całkowity	[redacted]	[redacted]	[redacted]
substancje czynne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
podanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
monitorowanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>łącznie</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Monitorowanie choroby			
przed progresją	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Niwolumab, PLN	SoC, PLN	Δ koszty, PLN
po progresji	██████	██████	██████
<i>łącznie</i>	██████	██████	██████
Inne koszty			
zdarzenia niepożądane	██	██	██
opieka końca życia	██████	██████	██████
Koszty łączne			
<i>łącznie</i>	██████	██████	██████

Koszty zakupu leków stosowanych w ramach aktualnej praktyki klinicznej oraz niwolumabu zastosowane w analizie ekonomicznej oraz w analizie wpływu na budżet zestawiono w tabeli poniżej razem z kosztami aktualnymi na dzień złożenia wniosku (pochodzącymi z obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz komunikatu DGL z dn. 23 lutego 2017). Dla większości leków zmiany cen były niewielkie, a jedynie w przypadku ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ wyniosły ponad 10% ceny wyjściowej.

Tab. 2. Aktualizacja kosztów zakupu substancji czynnych.

Lek	Koszty uwzględnione w modelu, PLN		Koszty aktualne na luty 2017 r., PLN		Zmiana %	
	NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	0,10	0,61	0,09	0,60	-10%	-2%
██████████	0,45	0,45	0,45	0,45	1%	1%
██████████	0,34	0,34	0,29	0,29	-17%	-17%
██████████	0,05	0,05	0,05	0,05	-2%	-2%
██████████	6,22	6,22	6,42	6,42	3%	3%
██████████	0,11	0,11	0,11	0,11	0%	0%
██████████	0,22	0,22	0,22	0,22	-1%	-1%
██████████	0,02	0,02	0,01	0,01	-5%	-5%
██████████	0,03	0,03	0,03	0,03	0%	0%
██████████	0,01	0,04	0,01	0,04	-13%	-3%
██████████	1,90	1,90	1,26	1,26	-33%	-33%

W analizie ekonomicznej oraz wpływu na budżet nie uwzględniono danych kosztowych pochodzących z obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz komunikatu DGL z dn. 23 lutego 2017, ponieważ aktualizacja kosztów ma pomijalnie mały wpływ na wyniki numeryczne analizy i nie mają wpływu na wnioskowanie.

2 Uwaga nr 2

“Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Dobór komparatorów w analizie wnioskodawcy oparty jest na opiniach ekspertów klinicznych, jednakże nie przedstawiono opisu wszystkich potencjalnych technologii alternatywnych.”

Poniżej przedstawiono opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Arabinozyd cytozyny

Wskazania do stosowania

Cytarabina może być stosowana zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym:

- ostrych białaczek szpikowych,
- ostrych białaczek limfoblastycznych,
- nacieków białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym,
- złośliwych chłoniaków nieziarniczych (Non-Hodgkin's lymphoma).

Leczenie dużymi dawkami:

- opornych na leczenie chłoniaków nieziarniczych (Non -Hodgkin's lymphoma),
- opornych na leczenie ostrych białaczek szpikowych,
- opornych na leczenie ostrych białaczek limfoblastycznych,
- przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niedokrwistość, leukopenia i małopłytkowość o etiologii innej niż nowotworowa (np. aplazja szpiku kostnego), chyba że w opinii lekarza klinicysty terapia ma istotne znaczenie dla pacjenta.

Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: dożylna i podskórna.

Cytarabina może być podawana wyłącznie w specjalistycznych klinikach, przez lekarzy z dużym doświadczeniem w chemioterapii, którzy mogą zapewnić odpowiednie leczenie wspomagające.

Cytarabina podana doustnie jest nieaktywna. Dawkowanie i metody podawania są uzależnione od schematu leczenia.

Przed rozpoczęciem chemioterapii lekarz powinien zapoznać się z fachową literaturą, działaniami niepożądanymi, środkami ostrożności, przeciwwskazaniami i ostrzeżeniami dotyczącymi produktów włączonych do programu leczenia.

Cytarabina może być podawana w monoterapii lub jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi, a czasami z kortykosteroidami.

Możliwe jest podanie wyłącznie ogólnych zaleceń odnośnie dawkowania, ponieważ białaczka jest często leczona równocześnie kilkoma (2-5) lekami cytotoksycznymi. W literaturze fachowej przedstawiono różne schematy leczenia.

Produkt Alexan może być podawany zarówno dożylnie (w postaci infuzji lub wstrzykiwań), jak i podskórnie. W celu przygotowania roztworu do infuzji produkt Alexan należy dodać do 0,9% roztworu sodu chlorku lub 5% roztworu glukozy.

Podawanie cytarabiny w postaci szybkich infuzji dożylnych jest lepiej tolerowane przez pacjentów niż podawanie cytarabiny w tej samej dawce w postaci ciągłych infuzji dożylnych. Wskutek szybkiego podawania następuje szybka utrata aktywności leku oraz krótkie narażenie na działanie znaczących stężeń leku zarówno w komórkach zdrowych, jak i nowotworowych.

Właściwości farmakodynamiczne

Kategoria farmakoterapeutyczna: antymetabolity (analogi pirymidyn). Kod ATC: L01BC01

Substancją czynną produktu Alexan jest cytarabina – antymetabolit z grupy antagonistów pirymidyny.

Cytarabina należy do leków przeciwnowotworowych o specyficznym działaniu na komórki w fazie S podziału komórkowego. Cytarabina zostaje przekształcona wewnątrzkomórkowo w aktywny metabolit, 5'-cytarabiny trifosforan (ara-CTP). Mechanizm działania cytarabiny nie został całkowicie poznany, ale wydaje się, że działanie ara-CTP polega głównie na zahamowaniu aktywności polimerazy DNA. Cytotoksyczny wpływ cytarabiny może mieć związek z jej wbudowywaniem się w strukturę DNA i RNA. Cytarabina działa cytotoksycznie na szereg proliferujących komórek ssaków.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Cytarabina jest szybko metabolizowana, a po podaniu doustnym nie jest skuteczna. Mniej niż 20% dawki podanej doustnie wchłania się z przewodu pokarmowego. W przypadku dożylnego podawania cytarabiny w ciągłej infuzji uzyskuje się praktycznie stałe stężenia leku w osoczu. Po podskórnym lub domięśniowym podaniu cytarabiny maksymalne stężenia w osoczu uzyskiwane są po upływie około 20-60 minut od podania i są one znacznie mniejsze niż stężenia uzyskane po podaniu dożylnym. Stężenia cytarabiny w surowicy krwi mogą znacznie różnić się u poszczególnych pacjentów otrzymujących identyczną dawkę leku. W niektórych badaniach wykazano, że różnice te mają związek z odpowiedzią kliniczną: duże stężenia leku w surowicy dają większe szanse na remisję hematologiczną.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji cytarabiny wynosi 0,7 l/kg. W profilaktyce i leczeniu białaczki OUN cytarabinę należy podawać dokanałowo, ponieważ tylko niewielkie ilości cytarabiny podanej dożylnie przenikają przez barierę krew-mózg. Po podaniu dokanałowym cytarabina osiąga bardzo małe stężenie w osoczu.

Metabolizm

Cytarabina zostaje szybko przekształcona przez kinazę dezoksycytydyny i inne nukleotydy w swoją postać aktywną (5'-cytarabiny trifosforan) w drodze fosforylacji w białaczkowych komórkach blastycznych oraz w zdrowych komórkach szpiku kostnego. Przekształcenie cytarabiny w związek nieaktywny, arabinozyd urydyny (1-beta-D-arabinofuranozyLOURACYL) przez deaminazę cytydyny ma miejsce głównie w wątrobie, a w mniejszym stopniu także w innych tkankach i we krwi. Uważa się, że równowaga między aktywnością kinazy i deaminazy może stanowić ważny czynnik określający wrażliwość lub oporność komórek na cytarabinę.

Wiązanie z białkami osocza

Wiązanie z białkami osocza jest małe (13,3%) w stężeniach 0,005-1 mg/l. W podanym zakresie odsetek związanego leku był niezależny od stężenia.

Wydalanie

Po szybkiej infuzji dożylniej wydalanie cytarabiny z krwi przebiega dwufazowo. Po pierwszej fazie dystrybucji o okresie półtrwania wynoszącym około 10 minut następuje faza eliminacji z okresem półtrwania trwającym od 1 do 3 godzin. Po 24 godzinach około 80% podanej cytarabiny jest wykrywane w moczu, z czego 90% zostaje wydalone w postaci nieaktywnego metabolitu, a 10% w postaci niezmienionej. Ze względu na małą aktywność deaminazy cytarabiny w płynie mózgowo-rdzeniowym, okres półtrwania cytarabiny w OUN w fazie eliminacji wynosi 3 do 3,5 godziny.

Tab. 3. Arabiozyd cytozyny - sposób i poziom finansowania.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990181216	2016-01-01	3 lata	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990181223	2016-01-01	3 lata	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	5909990624935	2016-01-01	3 lata	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,9	176,9	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990640188	2016-01-01	3 lata	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909991028084	2016-01-01	3 lata	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991028091	2016-01-01	3 lata	1011.1, Cytarabinum	39,96	41,96	41,96	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991028107	2016-01-01	3 lata	1011.1, Cytarabinum	79,92	83,92	83,92	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991028138	2016-01-01	3 lata	1011.1, Cytarabinum	151,24	158,8	158,8	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	5909990154715	2016-07-01	3 lata	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	C.14.	bezpłatny	0

	wstrzykiwań, 100 mg											
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	5909990314515	2016-01-01	3 lata	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	5909990314614	2016-01-01	3 lata	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990219278	2016-07-01	3 lata	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6633,9	6633,9	C.15.	bezpłatny	0

Bendamustyna

Wskazania do stosowania

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 niezziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu 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, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Okres karmienia piersią.

Ciężka niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl).

Żółtaczka.

Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/ μ l i/lub liczby płytek krwi poniżej 75 000/ μ l).

Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia. Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią.

Szczepienie przeciw żółtej febrze.

Dawkowanie i sposób podawania

Lek należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 – 60 minut. Podawanie leku musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych.

Upośledzenie czynności szpiku może powodować zwiększoną toksyczność hematologiczną chemioterapii. Dlatego też leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi jest mniejsza niż, odpowiednio 3000/ μ l lub 75 000/ μ l.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące kod ATC: L01A A09.

Chlorowodorek bendamustyny jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku 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.

Skuteczność przeciwnowotworową chlorowodoru bendamustyny udowodniono w szeregu badań *in vitro* przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych linii ludzkich komórek nowotworowych (raka piersi, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc, raka jajnika i różnych białaczek) oraz w badaniach *in vivo* na różnych doświadczalnych modelach nowotworowych z guzami pochodzenia mysiego, szczurzego i ludzkiego (czerniak, rak piersi, mięsak, chłoniak, białaczka i drobnokomórkowy rak płuc).

Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Okres półtrwania w fazie eliminacji $t_{1/2\beta}$ po 30 minutach wlewu dożylnego dawki 120 mg/m² powierzchni ciała oceniany u 12 osób wynosił 28,2 minuty. Po podaniu 30-minutowego wlewu dożylnego, centralna objętość dystrybucji wynosiła 19,3 l. W warunkach stanu równowagi stężenia po podaniu wstrzyknięcia dożylnego w bolusie objętość dystrybucji wynosiła 15,8-20,5. Ponad 95% substancji występuje w postaci związanej z białkami osocza (przede wszystkim z albuminami).

Metabolizm

Pierwszym etapem metabolizmu bendamustyny jest hydroliza do monohydroksy- i dihydroksybendamustyny. N-desmetylobendamustyna i gamma-hydroksybendamustyna powstają w wyniku metabolizmu wątrobowego z udziałem izoenzymu 1A2 cytochromu P450 (CYP). Inna ważna droga metabolizmu bendamustyny obejmuje sprzęganie z glutationem. W warunkach *in vitro* bendamustyna nie hamuje aktywności izoenzymów CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 i CYP 3A4.

Eliminacja

Średni całkowity klirens bendamustyny po podaniu leku 12 osobom dawki 120 mg/m² powierzchni ciała w 30 minutowym wlewie dożylnym wynosił 639,4 ml/minutę. Około 20% podanej dawki wydalano się z moczem w ciągu 24 godzin. Metabolity uporządkowano następująco według ilości wydalanych z moczem: monohydroksybendamustyna > bendamustyna > dihydroksybendamustyna > utleniony metabolit > N-desmetylobendamustyna. Eliminacji z żółcią podlegają przede wszystkim spolaryzowane metabolity.

Niewydolność wątroby

Nie obserwowano zmian parametrów farmakokinetycznych leku u pacjentów z 30-70% zajęciem wątroby przez proces nowotworowy i z nieznaczną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy $< 1,2$ mg/dl). Nie stwierdzono istotnych różnic C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, objętości dystrybucji i klirensu w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby i nerek. AUC oraz całkowity klirens bendamustyny wykazuje odwrotną zależność ze stężeniem bilirubiny w surowicy.

Niewydolność nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min, w tym pacjentów dializowanych, nie obserwowano istotnych różnic C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, objętości dystrybucji i klirensu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach farmakokinetycznych brali udział pacjenci w wieku do 84 lat. Podeszły wiek nie wpływa na farmakokinetykę bendamustyny.

Tab. 4. Bendamustyna - sposób i poziom finansowania.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991198145	2017-01-01	2 lata	1115.0, Bendamustyna	648	680,4	680,4	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991198183	2017-01-01	2 lata	1115.0, Bendamustyna	2592	2721,6	2721,6	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991223267	2016-07-01	2 lata	1115.0, Bendamustyna	675	708,75	680,4	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991223274	2016-07-01	2 lata	1115.0, Bendamustyna	2700	2835	2721,6	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	5902020241492	2016-05-01	2 lata	1115.0, Bendamustyna	810	850,5	680,4	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Glenmark,	5 fiol. (100 mg)	5902020241508	2016-05-01	2 lata	1115.0, Bendamustyna	3240	3402	2721,6	C.67.	bezpłatny	0

	proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml											
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991202415	2015-09-01	2 lata	1115.0, Bendamustyna	3402	3572,1	2721,6	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991202439	2015-09-01	2 lata	1115.0, Bendamustyna	849,96	892,46	680,4	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991242022	2016-07-01	2 lata	1115.0, Bendamustyna	3132	3288,6	2721,6	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991242039	2016-07-01	2 lata	1115.0, Bendamustyna	783	822,15	680,4	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. (25 mg)	5909991141141	2016-03-01	2 lata	1115.0, Bendamustyna	162	170,1	136,08	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. (100 mg)	5909991141189	2016-03-01	2 lata	1115.0, Bendamustyna	648	680,4	544,32	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum	Bendamustine	5 fiol.po 100 mg	590999126728	2017-01-01	2 lata	1115.0,	2700	2835	2721,6	C.67.	bezpłatny	0

hydrochloridum	Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml		5			Bendamustyna						
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	590999126729 2	2017-01-01	2 lata	1115.0, Bendamustyna	675	708,75	680,4	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	590999080221 0	2015-07-01	2 lata	1115.0, Bendamustyna	1563,53	1641,71	680,4	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	590999080223 4	2015-07-01	2 lata	1115.0, Bendamustyna	6254,11	6566,82	2721,6	C.67.	bezpłatny	0

Chlorambucyl

Wskazania do stosowania

Leukeran wskazany jest do leczenia następujących chorób:

- choroby Hodgkina (ziarnicy złośliwej),
- niektórych postaci nieziarnicznych chłoniaków złośliwych (non-Hodgkin's lymphoma),
- przewlekłej białaczki limfatycznej,
- makroglobulinemii Waldenströma.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Dawkowanie i sposób podawania

Podczas ustalania szczegółowego schematu leczenia należy korzystać z odpowiedniej literatury fachowej.

Leukeran jest aktywnie działającym środkiem cytotoksycznym i powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu tego rodzaju leków.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, analogi iperytu azotowego, kod ATC: L01AA02.

Mechanizm działania

Chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego; działa jako dwufunkcyjny środek alkilujący. Oprócz zaburzenia replikacji DNA chlorambucyl indukuje apoptozę komórek poprzez akumulację cytosolowego p53 i następnie aktywację promotora apoptozy (Bax).

Działanie farmakodynamiczne

Działanie cytotoksyczne chlorambucylu jest spowodowane zarówno przez chlorambucyl, jak również jego główny metabolit – iperyt kwasu fenyllooctowego.

Mechanizm oporności

Chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego i oporność na iperyty azotowe zgłaszano jako wtórną do: zmian transportowania tych substancji i ich metabolitów przez różne białka oporności wielolekowej, zmian kinetyki wiązań poprzecznych DNA utworzonych przez te substancje i zmian apoptozy i zmienionej aktywności naprawczej DNA. Chlorambucyl nie jest substratem białka oporności

wielolekowej 1 (MRP 1 lub ABCC1), ale jego koniugaty glutationu są substratami MRP1 (ABCC1) i MRP2 (ABCC2).

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Chlorambucyl jest dobrze wchłaniany na drodze biernej dyfuzji z przewodu pokarmowego i możliwe jest jego zmierzenie w ciągu 15-30 minut od podania. Biodostępność chlorambucylu po podaniu doustnym wynosi około 70% do 100% po podaniu dawek pojedynczych 10-200 mg. W badaniu z udziałem 12 pacjentów, którym podano chlorambucyl w dawce 0,2 mg/kg doustnie, średnie maksymalne stężenie w osoczu dostosowane do dawki (492 ± 160 ng/ml) wystąpiło między 0,25 i 2 godzinami po podaniu. Zgodnie z szybkim, przewidywalnym wchłanianiem chlorambucylu zmienność międzyosobnicza farmakokinetyki chlorambucylu w osoczu jest jak wykazano względnie mała po dawkach doustnych od 15 do 70 mg (2-krotna zmienność wewnątrzosobnicza i 2-4-krotna zmienność międzyosobnicza w AUC). Wchłanianie chlorambucylu jest zmniejszone w przypadku przyjmowania po posiłku. W badaniu z udziałem 10 pacjentów spożycie posiłków zwiększało medianę czasu do osiągnięcia C_{max} o więcej niż 100%, zmniejszało szczytowe stężenie w osoczu o więcej niż 50% i zmniejszało średnie AUC (0-∞) o około 27%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji chlorambucylu wynosi około 0,14-0,24 L/kg. Chlorambucyl wiąże się kowalencyjnie z białkami osocza, głównie z albuminą (98%) i wiąże się kowalencyjnie z krwinkami czerwonymi.

Biotransformacja

Chlorambucyl jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie na drodze monodichloroetylacji i β-oksydacji, tworząc iperyt kwasu fenylooctowego (PAAM) jako główny metabolit, który posiada udział w czynności alkilującej u zwierząt. Chlorambucyl i PAAM ulegają rozkładowi in vivo tworząc pochodne monohydroksy i dihydroksy. Ponadto chlorambucyl reaguje z glutationem tworząc koniugaty mono- i diglutationylowe chlorambucylu. Po podaniu około 0,2 mg/kg doustnego chlorambucylu PAAM wykryto w osoczu niektórych pacjentów już po 15 minutach, a średnie maksymalne stężenie w osoczu dostosowane do dawki (C_{max}) wynoszące 306 ± 73 nanogramów/ml wystąpiło w ciągu 1 do 3 godzin.

Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji mieści się w zakresie od 1,3 do 1,5 godzin dla chlorambucylu i wynosi około 1,8 godzin dla PAAM. Stopień wydalania przez nerki niezmienionego chlorambucylu lub PAAM jest bardzo niski; mniej niż 1% podanej dawki

każdej z tych substancji jest wydalany w moczu w ciągu 24 godzin, a reszta dawki jest eliminowana głównie w postaci pochodnych monohydroksy i dihydroksy.

Tab. 5. Chlorambucyl - sposób i poziom finansowania.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	5909990345618	2016-07-01	3 lata	1099.0, Chlorambucilum	241,48	253,55	253,55	C.8.	bezpłatny	0

Cisplatyna

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cisplatin-Ebewe przeznaczony jest do stosowania w monoterapii lub jako składnik ustalonej chemioterapii w leczeniu nowotworów zaawansowanych lub z przerzutami: rak jądra i rak jajnika (III i IV stopień zaawansowania) oraz rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (leczenie paliatywne).

Ponadto odnotowano skuteczność leku w raku płuc, nowotworach pęcherza moczowego, nowotworach szyjki macicy.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na cisplatynę, inne produkty lecznicze zawierające platynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Zaburzenia czynności nerek.
- Zaburzenia słuchu.
- Odwodnienie.
- Zahamowanie czynności szpiku kostnego.
- Neuropatia wywołana przez cisplatynę.
- Karmienie piersią.
- Jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze.
- Jednoczesne leczenie fenytoiną.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii wielolekowej.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, związki platyny Kod ATC: L01XA01

Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna(II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA. Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania

leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkolityczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne. Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego. Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyiny.

Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym cisplatyna ulega szybkiej dystrybucji do wszystkich tkanek. Po podaniu dawek od 20 do 120 mg/m² pc. największe stężenie stwierdza się w wątrobie, gruczole krokowym i nerkach, nieco mniejsze w pęcherzu moczowym, mięśniach, jądrach, trzustce i śledzionie, i najmniejsze w jelitach, nadnerczach, sercu, płucach, mózgu i mózdzku. Więcej niż 90% całkowitej cisplatyny w osoczu wiąże się z białkami w ciągu dwóch godzin po podaniu. Proces ten może być nieodwracalny. Frakcja związana z białkami nie wykazuje aktywności przeciwnowotworowej. Farmakokinetyka cisplatyny jest nieliniowa. Cisplatyna przekształcana jest w nieenzymatycznym procesie do jednego lub więcej metabolitów. Po dożylnym podaniu w bolusie dawki od 50 do 100 mg/m² pc. eliminacja cisplatyny z osocza przebiega dwufazowo. U ludzi odnotowano następujące okresy półtrwania: t_{0,5} dystrybucji: 10-60 minut, t_{0,5} końcowej fazy eliminacji: około 2 do 5 dni. W wyniku znacznego wiązania całkowitej zawartości platyny z białkiem faza eliminacji wydłuża się lub jest niecałkowita, a łączne wydalanie w moczu w okresie 84-120 godzin wynosi od 27 do 45% podanej dawki. W wyniku wydłużonej infuzji większa część dawki wydalana jest w moczu. Wydalanie z kałem jest minimalne, a w pęcherzyku żółciowym i jelicie grubym wykrywane są niewielkie ilości cisplatyny. W przypadku zaburzenia czynności nerek okres półtrwania wydłuża się, co teoretycznie może również wystąpić w przypadku wodobrzusza spowodowanego dużą zdolnością cisplatyny do wiązania z białkami.

Tab. 6. Cisplatyna - sposób i poziom finansowania.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990722600	2016-01-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990722631	2016-01-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	32,4	34,02	34,02	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990722648	2016-01-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	64,8	68,04	68,04	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990958481	2016-11-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990958504	2016-11-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	2015-03-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	75,6	79,38	79,38	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	2015-03-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	6,48	6,8	6,8	C.11.	bezpłatny	0

Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990838752	2016-07-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	17,28	18,14	18,14	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	2015-03-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	2015-03-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	64,8	68,04	68,04	C.11.	bezpłatny	0

Cyklofosfamid

Wskazania do stosowania

Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach:

Białaczki

Ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa.

Chłoniaki złośliwe

- ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi.

Złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów:

- rak jajnika,
- rak piersi,
- drobnokomórkowy rak płuc,
- neuroblastoma (nerwiak niedojrzały),
- mięsak Ewinga,
- mięśniakomięsak prążkowany u dzieci,
- kostniakomięsak,
- ziarniniak Wegenera.

Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.

Leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego:

- ciężka anemia aplastyczna,
- ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna,
- przewlekła białaczka szpikowa.

Przeciwwskazania

Cyklofosfamid jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na cyklofosfamid, na którykolwiek z jego metabolitów lub na jakikolwiek inny składnik leku;
- obturacją odpływu moczu.

Dawkowanie i sposób podawania

Cyklofosfamid powinien być podawany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu tego produktu.

Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta.

Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i

funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia.

Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki.

W celu zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na drogi moczowe w trakcie lub niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Dlatego cyklofosfamid powinien być podawany rano.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa terapeutyczna w kodzie ATC; L 01 AA 01

Endoxan jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny *in vitro* i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego. Nie można wykluczyć oporności krzyżowej na strukturalnie podobne cytostatyki, np. ifosfamid oraz inne substancje alkilujące. Do aktywacji cyklofosfamidu potrzebna jest przemiana metaboliczna w wątrobie, dlatego preferowane są podawanie doustne i dożylnie.

Właściwości farmakokinetyczne

Cyklofosfamid jest prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. U człowieka, po pojedynczym podaniu dożylnym znakowanego cyklofosfamidu, występuje w ciągu 24 godzin znaczne zmniejszenie stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w surowicy, a wykrywalne stężenia leku utrzymują się w surowicy do 72 godzin. Lek jest nieaktywny *in vitro* i ulega przemianie do postaci aktywnej *in vivo*. Średni okres półtrwania cyklofosfamidu w surowicy wynosi 7 godzin u dorosłych oraz 4 godziny u dzieci. Cyklofosfamid i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki. Stężenie leku we krwi po podaniu dożylnym i doustnym są biorównoważne.

Tab. 7. Cyklofosfamid - sposób i poziom finansowania.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	2016-01-01	3 lata	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990240913	2016-01-01	3 lata	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	5909990241019	2016-01-01	3 lata	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny	0

Deksametazon

Wskazania do stosowania

Choroby neurologiczne

Obrzęk mózgu (wyłącznie z objawami zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego potwierdzonego badaniem przy użyciu tomografii komputerowej) wywołany guzem mózgu, interwencją neurochirurgiczną, ropniem mózgu.

Choroby płuc i dróg oddechowych

Zaostrzenie objawów astmy w przypadkach, w których właściwe jest użycie kortykosteroidów doustnych (OCS – ang. oral corticosteroids), krup.

Choroby dermatologiczne

Początkowy etap leczenia rozległych, poważnych, ostrych chorób skóry wrażliwych na działanie glikokortykosteroidów, np. erythrodermia (złuszczające zapalenie skóry), pęcherzyca zwykła.

Zaburzenia autoimmunologiczne i choroby reumatyczne

Początkowy etap leczenia chorób autoimmunologicznych, takich jak układowy toczeń rumieniowaty. Fazy aktywne układowych zapaleń naczyń, takich jak guzkowe zapalenie tętnic (czas trwania terapii powinien być ograniczony do dwóch tygodni w przypadkach współtowarzyszącego pozytywnego wyniku badania serologicznego wirusowego zapalenia wątroby typu B).

Poważny postępujący przebieg aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów np. szybko postępujące destrukcyjne formy choroby i (lub) objawy pozastawowe.

Poważny układowy przebieg młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (choroba Still'a).

Choroby hematologiczne

Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych.

Choroby zakaźne

Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wyłącznie w połączeniu z terapią przeciwinfekcyjną.

Choroby onkologiczne

Opieka paliatywna w chorobach nowotworowych.

Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi.

Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami.

Inne choroby

Profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych, w ramach terapii przeciwwymiotnej.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Zakażenie układowe, chyba że zostanie zastosowana specyficzna terapia przeciwinfekcyjna. Owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy.

Wykonywanie szczepień z użyciem szczepionek żywych jest przeciwwskazane w trakcie leczenia dużymi terapeutycznymi dawkami deksametazonu (i innych kortykosteroidów) ze względu na możliwość wystąpienia infekcji wirusowej.

Dawkowanie i sposób podawania

Deksametazon jest zwykle podawany w dawkach od 0,5 mg do 10 mg na dobę, w zależności od leczonej choroby. W poważniejszych stanach chorobowych konieczne może być stosowanie dawek powyżej 10 mg na dobę. Dawka powinna być ustalana w zależności od reakcji indywidualnych pacjentów oraz nasilenia choroby. W celu zminimalizowania skutków ubocznych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

W leczeniu objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami: zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg lub 20 mg raz na dobę.

Dawka i częstość podawania różnią się w zależności od protokołu terapii i innych przyjmowanych leków. Podawanie deksametazonu powinno odbywać się zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania deksametazonu opisanymi w charakterystyce produktu leczniczego innego przyjmowanego leku, jeżeli zostały tam umieszczone. Jeżeli nie, należy postępować zgodnie z krajowymi lub międzynarodowymi protokołami i wytycznymi dawkowania. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić właściwą dawkę w każdym przypadku, biorąc pod uwagę stan pacjenta i status jego choroby.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteroidy Kod ATC: H02AB02.

Mechanizm działania

Deksametazon jest bardzo silnym glikokortykosteroidem o długim okresie działania i pomijalnym efekcie zatrzymywania sodu w organizmie, w związku z czym jest szczególnie użyteczny u pacjentów z niewydolnością serca i nadciśnieniem. Jego działanie

przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż predyzolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne. Deksametazon charakteryzuje się biologicznym okresem półtrwania wynoszącym 36–54 godzin i dlatego nadaje się do stosowania w leczeniu chorób, w przypadku których wymagane jest ciągłe działanie glikokortykosteroidu.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Deksametazon jest dobrze wchłaniany w formie doustnej; najwyższe stężenie w osoczu następuje między pierwszą a drugą godziną po spożyciu i charakteryzuje się wysoką zmiennością między pacjentami. Średni okres półtrwania w osoczu wynosi $3,6 \pm 0,9$ godziny. Deksametazon wiąże się (w około 77%) z białkami osocza, głównie albuminami. Proporcja wiązania deksametazonu z białkami, inaczej niż w przypadku kortyzolu, praktycznie nie ulega zmianom w miarę wzrostu stężenia steroidów. Kortykosteroidy są szybko rozprowadzane do wszystkich tkanek ciała. Przedostają się przez łożysko i mogą w niewielkich ilościach przenikać do mleka matki.

Metabolizm

Deksametazon jest metabolizowany głównie w wątrobie, ale również w nerkach.

Eliminacja

Deksametazon i produkty przemiany są wydalane z moczem.

Tab. 8. Deksametazon - sposób i poziom finansowania (katalog chemioterapii).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dexamethasoni phosphas	Dexamethasone phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml	5 amp. 1 ml	5907464420700	2017-05-01	2 lata	1161.0, Deksametazon	20,52	21,55	21,55	C.0.17.	bezpłatny	0

Tab. 9. Deksametazon - sposób i poziom finansowania (refundacja apteczna).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego o specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl, 4 mg	20 szt.	5909991297480	2017-01-01	3 lata	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,98	53,53	63,37	60,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	8,61
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl, 8 mg	20 szt.	5909991297633	2017-01-01	3 lata	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,95	107,05	120,9	120,9	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	11,38

						doustnego								
Dexamethasonum	Dexamethasonum KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991297763	2017-01-01	3 lata	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	254,88	267,62	286,81	286,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	28,44
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	5909990170418	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata/2 lata - dla kolumny N	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,53	8,96	11,47	7,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe - premedykacja	ryczałt	7,11
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170517	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata/2 lata - dla kolumny N	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	17,06	17,91	22,09	15,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe - premedykacja	ryczałt	10,18

Doksorubicyna liposomalna

Wskazania do stosowania

Myocet w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest wskazany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Dawkowanie i sposób podawania

Myocet może być stosowany wyłącznie w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu chemioterapii cytotoksycznej. Należy go podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii.

Jeśli Myocet jest stosowany w leczeniu skojarzonym z cyklofosfamidem (600 mg/m² pc.), zalecana początkowa dawka produktu Myocet wynosi 60-75 mg/m² pc. co trzy tygodnie.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, antracykliny i związki pochodne, kod ATC: L01DB01

Substancją czynną produktu leczniczego Myocet jest chlorowodorek doksorubicyny. Doksorubicyna może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoizomerazy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. Doksorubicyna w liposomach w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny nie okazała się bardziej aktywna w liniach komórek opornych na doksorubicynę *in vitro*. U zwierząt doksorubicyna w liposomach wykazywała zmniejszenie dystrybucji do serca, błony śluzowej żołądka i jelit w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną, jednocześnie utrzymując skuteczność przeciwnowotworową w doświadczalnych guzach.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka całkowitej doksorubicyny w osoczu u pacjentów otrzymujących Myocet wykazuje duży stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Ogólnie jednak stężenie całkowitej doksorubicyny w osoczu jest znacząco większe w przypadku stosowania produktu Myocet niż w przypadku stosowania konwencjonalnej doksorubicyny. Dane wskazują natomiast, że największe stężenie w osoczu wolnej (nie w liposomach) doksorubicyny jest mniejsze w przypadku stosowania produktu Myocet niż w przypadku konwencjonalnej doksorubicyny. Dostępne dane farmakokinetyczne

wykluczają wnioski odnośnie istnienia związku pomiędzy stężeniem w osoczu całkowitej/wolnej doksorubicyny a jego wpływem na skuteczność/bezpieczeństwo stosowania produktu Myocet. Klirens całkowitej doksorubicyny wynosił $5,1 \pm 4,8$ l/h a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_d) wynosiła $56,6 \pm 61,5$ l, natomiast po podaniu konwencjonalnej doksorubicyny klirens i wartość V_d wynosiły odpowiednio $46,7 \pm 9,6$ l/h i $1,451 \pm 258$ l. Główny krążący metabolit doksorubicyny - doksorubicynol powstaje w wyniku działania aldoketoreduktazy. Największe stężenie doksorubicyny w osoczu występuje później w przypadku podania produktu Myocet niż po podaniu konwencjonalnej doksorubicyny. Nie przeprowadzono specjalnych badań farmakokinetyki produktu Myocet u pacjentów z niewydolnością nerek. Wiadomo, że doksorubicyna w dużej części jest eliminowana przez wątrobę. Wykazano, że zmniejszenie dawki produktu Myocet jest stosowne w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wykazano, że substancje będące inhibitorami glikoproteiny P zmieniają dostępność doksorubicyny i doksorubicynolu.

Tab. 10. Doxorubicyna liposomalna - sposób i poziom finansowania.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicinum	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. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest.po 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	2016-07-01/2016-01-01	3 lata/2 lata	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4212	4422,6	4422,6	C.21.a.; C.21.b.	bezpłatny	0

Etopozyd

Wskazania do stosowania

Etoposid-Ebewe jest wskazany w skojarzeniu z innymi cytostatykami w leczeniu guzów złośliwych jądra oraz drobnokomórkowego raka płuc.

Przeciwwskazania

Stosowanie etopozydu jest przeciwwskazane u następujących pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min);
- z ciężkimi zaburzeniami czynności szpiku;
- podczas karmienia piersią;
- otrzymujących jednocześnie szczepionkę przeciw żółtej febrze lub inne żywe szczepionki.

Dawkowanie i sposób podawania

Etopozyd należy stosować wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem wykwalifikowanego lekarza, z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii.

Kobiety w ciąży nie powinny mieć kontaktu z produktami cytotoksycznymi.

Produkt Etoposid-Ebewe może być podawany wyłącznie w długotrwałej infuzji dożylniej. Nie wolno go podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym.

Etopozyd w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy przed użyciem rozcieńczyć 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu, do uzyskania stężenia od 0,2 do 0,4 mg/ml. Końcowe stężenie wynosi zazwyczaj nie więcej niż 0,25 mg/ml.

Przygotowany roztwór należy podawać w postaci infuzji dożylniej, trwającej co najmniej 30-60 minut. Istnieją zgłoszenia o wystąpieniu niedociśnienia tętniczego w przypadku szybkiego podawania dożylnego. U niektórych pacjentów, zależnie od tolerancji, konieczne może być wydłużenie czasu infuzji.

Zaczerwienienie twarzy pacjenta wskazuje na zbyt szybkie podawanie infuzji. Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia podania leku poza naczynie.

Po rozpoczęciu leczenia kolejne dawki produktu leczniczego należy dostosować, jeśli u pacjenta klirens nerkowy jest mniejszy niż 50 ml/min.

Dawkowanie produktu Etoposid-Ebewe należy ustalać z uwzględnieniem działania mielosupresyjnego innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych lub wpływu wcześniejszej radioterapii bądź chemioterapii, które mogły zaburzyć rezerwę szpikową.

Zalecana dobowa dawka produktu Etoposid-Ebewe wynosi od 60 do 120 mg/m² pc. podawanych dożylnie przez 5 kolejnych dni. Ze względu na hamujące działanie etopozydu na czynność szpiku, nie należy powtarzać cykli leczenia częściej niż co 21 dni.

Cykl leczenia można powtórzyć wyłącznie po uprzednim skontrolowaniu morfologii i uzyskaniu zadowalającego obrazu krwi (liczba neutrofilów >1500/mm³ lub liczba płytek >100 000/mm³), chyba że mniejsze wartości tych parametrów wywołane są samą chorobą nowotworową.

Najczęściej stosowane są następujące schematy dawkowania: 100 mg/m² pc. przez 5 dni lub 120 mg/m² pc. co drugi dzień w dniach 1., 3. i 5.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, pochodne podofilotoksyny.
Kod ATC: L01CB01

Etopozyd jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny o znaczącym działaniu cytotoksycznym i właściwościach zależnych od schematu dawkowania. Mechanizm działania etopozydu polega na rozszczepieniu jednego lub obu łańcuchów DNA przez zaburzenie czynności topoizomerazy II (enzym otwierający łańcuch DNA) i tym samym hamowanie syntezy DNA w początkowej fazie działania topoizomerazy. Śmierć komórki zależy od stężenia etopozydu i czasu trwania narażenia komórki na jego działanie. Etopozyd działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego; zatrzymując komórki w fazie S i wczesnej fazie G₂. Etopozyd różni się od innych znanych pochodnych podofilotoksyny tym, że nie powoduje kumulacji w metafazie, lecz zapobiega mitozie komórek oraz niszczy komórki przygotowujące się do mitozy.

Właściwości farmakokinetyczne

Obserwuje się znaczną zmienność międzyosobniczą właściwości farmakokinetycznych etopozydu. Etopozyd jest szybko dystrybuowany i w około 94% wiązany z białkami osocza. Właściwości farmakokinetyczne w zakresie zmniejszania się stężenia leku w osoczu krwi odpowiadają krzywej podwójnie wykładniczej zależności stężenia od czasu i modelowi dwukompartmowemu. Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi około 1,5 godziny, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji waha się od 4 do 11 godzin. Wartości klirensu całkowitego wahają się od 33 do 38 ml/min i podobnie jak okres półtrwania w fazie końcowej, są niezależne od dawki w przedziale od 100 do 600 mg/m² pc. W tym samym przedziale dawek wartości AUC i C_{max} zwiększają się liniowo wraz z wartością dawki. Średnia objętość dystrybucji wynosi ok. 32% mc. Etopozyd ma

stosunkowo słabe właściwości przenikania do płynu mózgowo-rdzeniowego. Około 45% podanej dawki jest wydalane w moczu, 1/3 dawki jest wydalane w formie niezmienionej w ciągu 72 godzin. Tylko 6% lub mniej dożylnie podanej dawki jest wydalane z żółcią w postaci niezmienionej. Fenylbutazon, salicylan sodu i kwas salicylowy mogą mieć wpływ na wiązanie etopozydu z białkami.

Tab. 11. Etopozyd - sposób i poziom finansowania.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	5909990776016	2016-07-01	3 lata	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	8,51	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990776115	2016-07-01	3 lata	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	17,01	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990776214	2016-07-01	3 lata	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	34,02	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	5909990776313	2016-07-01	3 lata	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	68,04	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991070083	2016-03-01	3 lata	1016.0, Etoposidum	16,2	17,01	17,01	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd - Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991198121	2017-03-01	3 lata	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	C.24.	bezpłatny	0

Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	5909991198138	2017-03-01	3 lata	1016.0, Etoposidum	28,08	29,48	29,48	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991233297	2016-05-01	3 lata	1016.0, Etoposidum	30,24	31,75	31,75	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991233303	2016-05-01	3 lata	1016.0, Etoposidum	60,48	63,5	63,5	C.24.	bezpłatny	0

Gemcytabina

Wskazania do stosowania

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazana w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina jest wskazana w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołowym trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Stosowanie gemcytabiny w monoterapii można rozważyć u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2.

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną jest wskazana do stosowania w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu terapii I rzutu opartej na związkach platyny, które wystąpiło po co najmniej 6 miesięcznym okresie bez nawrotu choroby.

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem jest wskazana do stosowania w leczeniu z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po chemioterapii uzupełniającej lub neoadiuwantowej. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracyklinę, chyba, że istnieją kliniczne przeciwwskazania do jej stosowania.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Karmienie piersią.

Dawkowanie i sposób podawania

Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Rak pęcherza moczowego

Terapia skojarzona

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1 000 mg/m² pc., podawanych w 30-minutowej infuzji. Dawkę należy podawać w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia w skojarzeniu z cisplatyną. Cisplatyna w zalecanej dawce 70 mg/m² pc. jest podawana w 1. dniu cyklu po infuzji gemcytabiny lub w 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Ten czterotygodniowy cykl jest następnie powtarzany. Można zastosować zmniejszenie

dawkowania w każdym następnym cyklu lub w ramach jednego cyklu, zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta.

Rak trzustki

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1 000 mg/m² pc., podawanych w 30-minutowej infuzji. Produkt leczniczy należy podawać jeden raz na tydzień przez okres do 7 tygodni, po którym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach należy stosować infuzje jeden raz na tydzień, przez 3 kolejne tygodnie w każdym cyklu czterotygodniowym. Można zastosować zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub w ramach jednego cyklu, zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Monoterapia

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1 000 mg/m² pc., podawanych w 30-minutowej infuzji. Produkt leczniczy należy podawać jeden raz na tydzień, przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa. Ten czterotygodniowy cykl jest następnie powtarzany. Można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym kolejnym cyklu lub w ramach jednego cyklu, zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta.

Terapia skojarzona

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1 250 mg/m² pc. podawanych w 30-minutowej infuzji w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Można zastosować zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub w ramach jednego cyklu, zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta. Cisplatynę stosowano w dawkach od 75 do 100 mg/m² pc., raz na 3 tygodnie.

Rak piersi

Terapia skojarzona

Gemcytabina jest zalecana w skojarzeniu z paklitakselem. Stosuje się paklitaksel (175 mg/m² pc.) podawany w 3-godzinnej infuzji dożylniej w 1. dniu, a następnie w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu podawana jest gemcytabina (1250 mg/m² pc.) w 30-minutowej infuzji dożylniej. Można zastosować zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub w ramach jednego cyklu, zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, całkowita liczba granulocytów u pacjenta powinna wynosić co najmniej 1 500 (x 10⁶/l).

Rak jajnika

Terapia skojarzona

Gemcytabina jest zalecana w skojarzeniu z karboplatiną. Stosuje się gemcytabinę 1 000 mg/m² pc. podawaną w 30-minutowej infuzji w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W 1. dniu po podaniu gemcytabiny, karboplatinę podaje się aż do uzyskania wartości pola

pod krzywą (AUC) równej 4 mg/ml x min. Można zastosować zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub w ramach jednego cyklu, zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjentkę.

Monitorowanie toksyczności i dostosowanie dawkowania w zależności od występujących objawów toksyczności.

Dostosowanie dawkowania w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej. W celu wykrycia toksyczności niehematologicznej, należy wykonywać okresowe badanie przedmiotowe pacjenta oraz kontrolować czynność wątroby i nerek.

Można zastosować zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub w ramach jednego cyklu zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta. Zwykle, w razie ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.), z wyjątkiem nudności i (lub) wymiotów, należy wstrzymać podanie kolejnej dawki gemcytabiny lub zmniejszyć jej dawkę zależnie od decyzji lekarza prowadzącego. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu, aż lekarz uzna, że objawy toksyczności ustąpiły.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w leczeniu skojarzonym zawarte są w charakterystykach tych produktów leczniczych.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05 Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: gemcytabina (dFdC), która jest antymetabolitem pirymidyny, jest metabolizowana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do czynnego nukleozydu difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Działanie cytotoksyczne gemcytabiny wynikające z zahamowania syntezy DNA opiera się na dwóch mechanizmach działania: dFdCDP i dFdCTP. Pierwszy z nich – dFdCDP – hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza ogólne stężenie deoksynukleozydów, w szczególności stężenie dCTP. Drugi z nich – dFdCTP – konkuruje z dCTP o wbudowanie w nić DNA (zjawisko samowzmocnienia). Ponadto, niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. W rezultacie, zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza DNA epsilon nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd. Po przyłączeniu następuje znaczące i całkowite zahamowanie dalszej syntezy DNA (maskowane zakończenie łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA, gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki znany jako apoptoza. Gemcytabina wykazuje

znaczne działanie cytotoksyczne w hodowlach różnych komórek nowotworowych mysich i ludzkich. Jej działanie jest swoiste dla określonej fazy tak, że gemcytabina przede wszystkim niszczy komórki, w których zachodzi synteza DNA (faza S) i w pewnych warunkach uniemożliwia przejście komórek z fazy G1 do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny in vitro zależy zarówno od jej stężenia, jak i od czasu ekspozycji na lek.

Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny badano u 353 pacjentów w 7 badaniach. Przedział wieku 121 kobiet i 232 mężczyzn wynosił od 29 do 79 lat. Spośród tych pacjentów u około 45% rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuc, a u 35% raka trzustki. Następujące parametry farmakokinetyczne uzyskano po podaniu dawek od 500 do 2 592 mg/m² pc., które były podawane w infuzji przez 0,4 do 1,2 godziny.

Wchłanianie

Maksymalne stężenia w osoczu (osiągane w ciągu 5 minut po zakończeniu infuzji) wynosiły od 3,2 µg/ml do 45,5 µg/ml. Po podaniu dawki 1 000 mg/m² pc./30 min. stężenia substancji macierzystej w osoczu są większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu infuzji, a przez następną godzinę są większe niż 0,4 µg/ml.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla kompartmentu centralnego wynosiła 12,4 l/m² pc. u kobiet i 17,5 l/m² pc. u mężczyzn (zmiennosc międzyosobnicza wynosiła 91,9%). Objętość dystrybucji dla kompartmentu obwodowego wynosiła 47,4 l/m² pc. Objętość kompartmentu obwodowego nie była zależna od płci. Wiązanie z białkami osocza uznano za nieistotne.

Okres półtrwania wynosił od 42 do 94 minut w zależności od wieku i płci. Po podaniu zgodnie z zalecanym schematem, gemcytabina powinna być praktycznie całkowicie wydalona z organizmu w ciągu od 5 do 11 godzin od rozpoczęcia infuzji. Gemcytabina nie kumuluje się w organizmie, jeżeli jest podawana raz na tydzień.

Metabolizm

Gemcytabina jest szybko przekształcana przez deaminazę cytydyny w wątrobie, nerkach, krwi i innych tkankach. Produktami wewnątrzkomórkowego metabolizmu gemcytabiny są mono-, di- i trifosforany gemcytabiny (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP), z których dFdCDP i dFdCTP są uważane za czynne. Tych metabolitów wewnątrzkomórkowych nie wykrywa się w osoczu ani w moczu. Główny metabolit, 2'-dezoksy-2', 2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu, nie jest biologicznie czynny.

Eliminacja

Wartość klirensu ogólnoustrojowego wahała się od 29,2 l/godz./m² pc. do 92,2 l/godz./m² pc. zależnie od płci i wieku (zmiennosc osobnicza wynosiła 52,2%). Klirens u

kobiet jest około 25% mniejszy niż u mężczyzn. Pomimo dużego tempa, klirens maleje, jak się wydaje, u kobiet i u mężczyzn wraz z wiekiem. Po podaniu zalecanej dawki gemcytabiny 1 000 mg/m² pc. w 30-minutowym wlewie, mniejsze wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie powinny wymagać zmniejszenia dawki gemcytabiny. Wydalanie w moczu: mniej niż 10% leku wydalane jest w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy: od 2 do 7 l/godz./m² pc. W ciągu tygodnia po podaniu, 92%–98% podanej dawki gemcytabiny jest wydalane, w tym 99% w moczu, głównie w postaci dFdU, a 1% z kałem.

Kinetyka dFdCTP

Ten metabolit można wykryć w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej a poniższe informacje odnoszą się do tych komórek. Stężenia wewnątrzkomórkowe zwiększają się proporcjonalnie do dawek gemcytabiny w zakresie od 35 do 350 mg/m² pc./30 min., które dają stężenia w stanie stacjonarnym od 0,4 do 5 µg/ml. Stężenia trifosforanu nie zwiększają się, gdy stężenie gemcytabiny w osoczu jest większe niż 5 µg/ml, co wskazuje na to, że wewnątrzkomórkowe zasoby metabolitu są wysyczone. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi od 0,7 do 12 godzin.

Kinetyka dFdU

Maksymalne stężenia w osoczu (w 3-15 minut po zakończeniu 30-minutowego wlewu 1 000 mg/m² pc.): 28–52 µg/ml. Po podawaniu produktu leczniczego raz na tydzień najmniejsze stężenie wynosi 0,07–1,12 µg/ml, bez objawów kumulacji dFdU. Trójfazowy przebieg krzywej zależności stężenia od czasu eliminacji: średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 65 godzin (zakres od 33 do 84 godzin). Wytwarzanie dFdU ze związku macierzystego: 91%–98% Średnia objętość dystrybucji dla kompartmentu centralnego 18 l/m² pc. (zakres od 11 do 22 l/m² pc.). Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (VSS) – 150 l/m² pc. (zakres od 96 do 228 l/m² pc.).

Tab. 12. Gemcytabina - sposób i poziom finansowania.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	5909990775200	2016-07-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	18,36	19,28	19,28	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	5909990775224	2016-07-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	67,5	70,88	70,88	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.po 2000 mg	5909990818143	2016-07-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	124,2	130,41	130,41	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909990932580	2015-03-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiola 25 ml	5909990932597	2015-03-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	97,2	102,06	102,06	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiola 50 ml	5909990932603	2015-03-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	194,4	204,12	204,12	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum	1 fiol.po 2 ml	590999097607	2016-01-01	3 lata	1020.0,	17,82	18,71	18,71	C.28.	bezpłatny	0

	Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml		2			Gemcitabinum						
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	590999097608 9	2016-01-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	84,24	88,45	88,45	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	590999097609 6	2016-07-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	118,8	124,74	124,74	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	590999097610 2	2016-01-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	168,48	176,9	176,9	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	590999087099 8	2016-01-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	27	28,35	28,35	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	590999087103 2	2016-01-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	108	113,4	113,4	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	590999087104 9	2016-01-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	216	226,8	226,8	C.28.	bezpłatny	0

Idarubicyna

Wskazania do stosowania

Idarubicyna jest produktem antymitotycznym i cytotoksycznym powszechnie stosowanym w chemioterapii w połączeniu z innymi substancjami. Zavedos jest wskazany w leczeniu następujących nowotworów:

Dorośli:

- Ostra białaczka nieлимfoblastyczna (ANLL), określana również jako ostra białaczka szpikowa (AML). Idarubicyna wywołuje remisję zarówno w terapii pierwszego rzutu, jak i u pacjentów z nawrotami choroby lub nieodpowiadających na terapię.
- Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) — jako lek drugiego rzutu.

Dzieci:

- Ostra białaczka szpikowa (AML) — w połączeniu z cytarabiną jako lek pierwszego rzutu w celu uzyskania indukcji remisji.
- Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) — jako lek drugiego rzutu.

Przeciwwskazania

Zavedos jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, inne antracykliny lub antracenodiony,
- z ciężką niewydolnością wątroby,
- z ciężką niewydolnością nerek,
- z ciężką kardiomiopatią,
- z ciężką niewydolnością mięśnia sercowego,
- z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego,
- z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca,
- z utrzymującą się supresją szpiku kostnego,
- wcześniej leczonych maksymalną kumulacyjną dawką idarubicyny i (lub) innymi antracyklinami lub antracenodionami,
- w okresie karmienia piersią.

Dawkowanie i sposób podawania

Zavedos w postaci rozcieńczonego roztworu z proszku, można podawać wyłącznie dożylnie (patrz punkt 6.6.). Wlew należy wykonywać w ciągu 5 do 10 minut przez wprowadzone wcześniej cewniki do dożylnego wlewu, przez które przepływa roztwór 0,9% chlorku sodu lub 5% dekstrozy.

Bezpośrednie szybkie wstrzyknięcie produktu nie jest zalecane, ze względu na ryzyko wynaczynienia, które może nastąpić nawet pomimo prawidłowego umieszczenia igły w

żyły, potwierdzonego obecnością krwi podczas aspiracji (patrz punkt 4.4). Technika ta ogranicza ryzyko zakrzepicy i wynaczynienia produktu leczniczego wokół żyły, co mogłoby prowadzić do poważnych powikłań w postaci zapalenia tkanki podskórnej lub martwicy.

Po wykonaniu wstrzyknięcia do małych naczyń krwionośnych lub po wykonaniu powtarzanych wstrzyknięć do tej samej żyły, może dojść do stwardnienia żył.

Ostra białaczka nielimfoblastyczna (ANLL)/ ostra białaczka szpikowa (AML)

Dorośli: zalecana dawka wynosi 12 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni, zgodnie ze schematem leczenia skojarzonego z cytarabiną.

Inny schemat dawkowania stosowany w monoterapii i w leczeniu skojarzonym, to 8 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 5 dni.

Dzieci: zalecana dawka wynosi 10–12 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni, zgodnie ze schematem leczenia skojarzonego z cytarabiną.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)

Dorośli: zalecana dawka wynosi 12 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni w monoterapii.

Dzieci: zalecana dawka wynosi 10 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni w monoterapii.

UWAGA: Powyższe zalecenia mają charakter ogólny. W celu określenia dokładnych dawek należy zapoznać się z poszczególnymi protokołami.

Konieczne jest jednak dostosowanie zalecanego dawkowania do zaburzeń hematologicznych u danego pacjenta, a w przypadku leczenia skojarzonego – do dawek pozostałych leków cytotoksycznych.

Na ogół dawkę oblicza się na podstawie całkowitej powierzchni ciała pacjenta.

Właściwości farmakodynamiczne

Idarubicyna jest antracykliną wbudowującą się w cząsteczkę DNA, wchodzącą w interakcję z enzymem topoizomerazą II, co powoduje hamowanie syntezy kwasów nukleinowych. Zmiana w pozycji 4 cząsteczki antracykliny nadaje związkowi wysoki poziom lipofilności, a w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stopnia jego penetracji do komórki w porównaniu do doksorubicyny i daunorubicyny. Stwierdzono, że idarubicyna działa silniej niż daunorubicyna i jest skuteczniejsza od niej w leczeniu chłoniaków u myszy i białaczki zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym. W badaniach *in vitro* na mysich i ludzkich komórkach opornych na antracykliny wykazano obniżoną częstość występowania oporności krzyżowej na idarubicynę w porównaniu do doksorubicyny lub daunorubicyny. Badania kardiotoksyczności na zwierzętach sugerują, że idarubicyna cechuje się lepszym wskaźnikiem terapeutycznym niż doksorubicyna lub

daunorubicyna. Jej główny metabolit, idarubicynol, także wywierał działanie przeciwnowotworowe w badaniach na modelach eksperymentalnych, zarówno in vitro, jak i in vivo. Idarubicynol okazał się mniej kardi toksyczny niż idarubicyna w doświadczeniach na szczurach, które otrzymywały go w takiej samej dawce, jak lek macierzysty.

Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

U dorosłych idarubicyna po podaniu doustnym w dawce 10–60 mg/m² pc. była szybko wchłaniana; maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 4–12,65 ng/ml osiągnięto w ciągu 1–4 godzin po podaniu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił $12,7 \pm 6,0$ godz. (średnia \pm SD). Po dożylnym podaniu idarubicyny u dorosłych okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił $13,9 \pm 5,9$ godz., podobnie jak po podaniu doustnym. Po podaniu dożylnym produkt ulega w większości przekształceniu do czynnego metabolitu, idarubicynolu, który jest wolno wydalany z organizmu, okres jego półtrwania w osoczu wynosi 41–69 godzin. Produkt jest eliminowany przez wydalanie z żółcią i przez nerki, przede wszystkim w postaci idarubicynolu. Badania stężenia produktu w komórkach (jądrzastych komórkach krwi i komórkach szpiku kostnego) osób chorych na białaczkę wykazały, że idarubicyna osiąga maksymalne stężenie komórkowe w ciągu kilku minut. Stężenie idarubicyny i idarubicynolu w jądrzastych komórkach krwi i w komórkach szpiku kostnego jest ponad sto razy większe niż stężenie w osoczu. Szybkość eliminacji z osocza i z komórek jest prawie identyczna, przy czym krańcowy okres półtrwania wynosi około 15 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji idarubicynolu wynosi 72 godziny.

Dzieci i młodzież

Pomiary parametrów farmakokinetycznych u 7 dzieci otrzymujących dożylnie idarubicynę w dawkach wynoszących od 15 do 40 mg/m² pc. przez 3 dni wykazały, że mediana okresu półtrwania idarubicyny wynosiła 8,5 godz. (zakres: 3,6–26,4 godz.). Aktywny metabolit, idarubicynol, ulegał akumulacji w ciągu 3 dni leczenia, a mediana jego okresu półtrwania wynosiła 43,7 godz. (zakres: 27,8–131 godz.). W odrębnym badaniu pomiary parametrów farmakokinetycznych u 15 dzieci otrzymujących idarubicynę doustnie w dawkach wynoszących od 30 do 50 mg/m² pc. w czasie 3-dniowego leczenia wykazały, że maksymalne stężenie idarubicyny w osoczu wynosiło 10,6 ng/ml (zakres: 2,7–16,7 ng/ml w przypadku dawki 40 mg/m² pc.). Mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji idarubicyny wynosiła 9,2 godz. (zakres: 6,4–25,5 godz.). W ciągu 3-dniowego okresu leczenia stwierdzono istotną akumulację idarubicynolu. Okres półtrwania idarubicyny w fazie eliminacji po podaniu dożylnym był porównywalny do obserwowanego po podaniu doustnym u dzieci i młodzieży.

W związku z tym, że wartość C_{max} po doustnym podaniu idarubicyny jest podobna u dzieci i dorosłych, parametry kinetyczne wchłaniania nie różnią się między tymi grupami wiekowymi.

Wartości okresu półtrwania idarubicyny w fazie eliminacji są różne u dzieci i dorosłych, zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym. Wartości całkowitego klirensu idarubicyny wynoszące 30–107,9 l/godz./m² pc. opisywane u dorosłych są większe niż wartości opisywane w populacji dzieci i młodzieży (18–33 l/godz./m² pc.). Mimo że idarubicyna ma bardzo dużą objętość dystrybucji zarówno u dorosłych, jak i u dzieci (co sugeruje, że znaczna część produktu jest związana z tkankami), nie można w pełni wyjaśnić krótszego okresu półtrwania w fazie eliminacji i mniejszego klirensu całkowitego u dzieci i młodzieży tym, że objętość dystrybucji jest u nich mniejsza niż u dorosłych.

Tab. 13. Idarubicyna - sposób i poziom finansowania.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990236114	2016-01-01	3 lata	1022.0, Idarubicinum	410,4	430,92	430,92	C.30.	bezpłatny	0
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990236213	2016-01-01	3 lata	1022.0, Idarubicinum	766,8	805,14	805,14	C.30.	bezpłatny	0

Ifosfamid

Wskazania do stosowania

Holoxan może być stosowany wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Rak jądra

W leczeniu skojarzonym u pacjentów z zaawansowanymi zmianami nowotworowymi w stadium II do IV wg klasyfikacji TNM (nasieniaki i nienasieniaki), które nie reagują w stopniu zadowalającym na wstępną chemioterapię.

Rak jajnika

W chemioterapii skojarzonej u pacjentek z zaawansowanymi zmianami nowotworowymi (stadium III i IV wg klasyfikacji FIGO), jeśli wstępna chemioterapia cisplatyną jest nieskuteczna.

Rak szyjki macicy

W monoterapii u pacjentek z zaawansowanymi zmianami nowotworowymi (stadium III i IV wg klasyfikacji FIGO) oraz w leczeniu nawrotów.

Rak piersi

W leczeniu objawowym zaawansowanego, opornego na leczenie lub nawrotów raka piersi.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

W monoterapii lub chemioterapii skojarzonej u pacjentów z guzami nieoperacyjnymi lub z przerzutami.

Drobnokomórkowy rak płuc

W chemioterapii skojarzonej.

Mięsaki tkanek miękkich, w tym mięsak kościopochodny (osteosarcoma) i mięsak prążkowanoko mórkowy (rhabdomyosarcoma)

W monoterapii lub chemioterapii skojarzonej ww. guzów, jeśli brak skuteczności standardowego leczenia. W monoterapii lub chemioterapii skojarzonej innych mięsaków tkanek miękkich w przypadku braku powodzenia leczenia chirurgicznego i radioterapii.

Mięsak Ewinga

W chemioterapii skojarzonej w przypadku nieskuteczności pierwotnego leczenia cytostatycznego.

Chłoniak złośli iwy nieziarniczny

W chemioterapii skojarzonej u pacjentów z chłoniakami złośliwymi nieziarnicznymi o wysokiej złośliwości, które nie odpowiadają na wstępne leczenie.

W leczeniu skojarzonym u pacjentów z nawrotowymi guzami.

Ziarnica złośliwa

W chemioterapii skojarzonej, jeśli brak skuteczności pierwotnego leczenia cytostatycznego u pacjentów z chłoniakami nowotworowymi lub opornymi na leczenie.

Przeciwwskazania

Stosowanie ifosfamid u jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na ifosfamid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego (szczególnie u pacjentów uprzednio leczonych cytostatykami i (lub) radioterapią)
- Zapalenie pęcherza moczowego
- Niewydolność nerek i (lub) utrudnienie odpływu moczu
- Ostre zakażenia
- Cięża i laktacja

Dawkowanie i sposób podawania

Ifosfamid powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w jego stosowaniu.

Dawkowanie musi być ustalone indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawki, czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników badań laboratoryjnych.

Stężenie ifosfamid u w gotowym do użycia roztworze nie może być większe niż 4%.

Podawanie frakcjonowane

W monoterapii u dorosłych, najczęściej stosowany schemat leczenia oparty jest na dawkach frakcjonowanych:

Holoxan jest podawany dożylnie w dawkach podzielonych wynoszących 1,2-2,4 g/m² powierzchni ciała (30 do 60 mg/kg masy ciała) na dobę przez 5 kolejnych dni.

Całkowita dawka podana w całym cyklu wynosi 6 – 12 g/m² powierzchni ciała (150 do 300 mg/kg masy ciała). Czas wlewu waha się od około 30 do 120 min, w zależności od objętości podawanego roztworu.

Podawanie we wlewie ciągłym

Holoxan może być również podawany w dużej dawce we wlewie ciągłym:

Przeciętna dawka wynosi 5 g/m² powierzchni ciała (125 mg/kg masy ciała) i podawana jest w postaci przedłużonego wlewu 24- godzinnego.

Dawka maksymalna w jednym cyklu leczenia nie może przekroczyć 8 g/m^2 powierzchni ciała (200 mg/kg masy ciała). W porównaniu z dawkami frakcjonowanymi, pojedyncza duża dawka może powodować wystąpienie bardziej nasilonych objawów hemato-, uro-, nefro- i neurotoksyczności ośrodkowej.

Uwaga: Powyższe zalecenia dawkowania odnoszą się do monoterapii ifosfamidem. W przypadku terapii skojarzonej z innymi cytostatykami należy postępować zgodnie z odpowiednim schematem leczenia. W przypadku terapii skojarzonej z innymi cytostatykami o równie silnym działaniu toksycznym może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie przerw pomiędzy cyklami leczenia.

W trakcie lub niezwłocznie po podaniu należy podać doustnie lub we wlewie odpowiednią ilość płynu w celu wymuszenia diurezy i zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na nabłonek pęcherza moczowego.

Aby zapobiec wystąpieniu krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, ifosfamid należy stosować w skojarzeniu z mesną.

Czas trwania terapii

Cykle leczenia można powtarzać, co 3-4 tygodnie. Czas trwania leczenia i przerw pomiędzy kolejnymi cyklami zależy od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta, wyników badań laboratoryjnych i parametrów morfologicznych krwi.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: L 01 AA 06

Ifosfamid jest lekiem cytostatycznym należącym do grupy substancji alkilujących. Wykazuje chemiczne powinowactwo do iperytu azotowego i jest syntetycznym analogiem cyklofosfamidu. Ifosfamid jest nieaktywny *in vitro* i podlega aktywacji *in vivo* głównie pod wpływem enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksy-ifosfamidu, który pozostaje w równowadze z postacią tautomeryczną - aldoifosfamidem. Aldoifosfamid podlega samoistnemu rozpadowi do akroleiny i metabolitu alkilującego - iperytu izofosfamidu. Działanie urotoksyczne ifosfamidu przypisuje się akroleinie. Cytotoksyczny efekt działania ifosfamidu polega na interakcji jego alkilujących metabolitów z DNA. Głównym miejscem działania są mostki fosfodiesterowe DNA. Alkilacja powoduje rozpad mostków oraz powstawanie wiązań krzyżowych. W cyklu komórkowym opóźnieniu ulega faza G2. Efekt cytotoksyczny nie jest specyficzny dla tej fazy cyklu komórkowego, ale zależy specyficznie od cyklu komórkowego.

Nie można wykluczyć występowania oporności krzyżowej, szczególnie na strukturalnie podobne cytostatyki, np. cyklofosfamid, ale również na inne leki alkilujące. Tym niemniej, wykazano, że guzy odporne na cyklofosfamid oraz nawroty po leczeniu cyklofosfamidem, w wielu przypadkach odpowiadają na podawanie ifosfamidu.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu dożylnym, ifosfamid wykrywany jest w narządach i tkankach w ciągu kilku minut. Istnieje liniowa zależność pomiędzy osiąganym stężeniem w surowicy a dawką leku. Lek wiąże się z białkami w minimalnym stopniu.

Dystrybucja

Ifosfamid i jego metabolity ulegają dystrybucji do różnych tkanek i narządów, włączając mózg. Objętość dystrybucji dochodzi do 0,5 – 0,8 l/kg. Okres półtrwania ifosfamid w osoczu wynosi 4-7 godzin. Niezmieniony ifosfamid może przenikać przez barierę krew-mózg. U dzieci stwierdzono obecność metabolitów ifosfamid w płynie mózgowo-rdzeniowym; kwestią sporną pozostaje przenikanie metabolitów ifosfamid przez barierę krew-mózg u osób dorosłych. Brak danych na temat przenikania ifosfamid przez łożysko oraz wydzielania z mlekiem matki. Ze względu na udowodnioną teratogenność w badaniach na zwierzętach oraz analogię strukturalną do cyklofosfamid, należy spodziewać się, że ifosfamid również przenika przez łożysko i do mleka matki. Ifosfamid w ok. 20% pozostaje związany z białkami osocza.

Metabolizm

Przemiany metaboliczne ifosfamid rozpoczynają się w ciągu kilku minut od momentu podania. Ifosfamid ulega hydroksylacji do aktywnego metabolitu 4-hydroksy-ifosfamid. Proces ten jest katalizowany głównie przez izoenzym CYP 3A4 cytochromu P450. W reakcji otwarcia pierścienia 4- hydroksy-ifosfamid przekształcany jest w aldoifosfamid. W dalszych przemianach aldoifosfamid podlega samoistnemu rozpadowi do akroleiny i metabolitu alkilującego – iperytu izofosfamid. Ponadto, ok. 25-60% ifosfamid podlega inaktywacji poprzez dealkilację bocznych łańcuchów chloroetylowych. Reakcja ta jest prawdopodobnie katalizowana przez CYP 2B6. Alternatywnie, aldoifosfamid może być utleniany do nieaktywnego karboksyifosfamid. Metabolizm ifosfamid charakteryzuje się dużą zmiennością osobniczą.

Wydalanie

Wydalanie ifosfamid i jego metabolitów zachodzi głównie przez nerki. W ciągu 72 godzin od podawania dawki frakcjonowanej 1,6-2,4 g/m² pc. na dobę przez 3 kolejne dni, 57% podanej w ten sposób dawki i 80% dużej dawki pojedynczej 3,8-5 g/m² pc. podlega wydalaniu w postaci metabolitów lub niezmienionego ifosfamid. Ilość leku wydalana w postaci niezmienionej wynosi odpowiednio 15% i 53% dla dwóch różnych schematów dawkowania. Klirens nerkowy wynosi 6-22 ml/min.

Tab. 14. Ifosfamid - sposób i poziom finansowania.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	2016-07-01	3 lata	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	2016-07-01	3 lata	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5	C.31.	bezpłatny	0

Karboplatyna

Wskazania do stosowania

- zaawansowany rak jajnika (w tym leczenie drugiego rzutu u pacjentek, które wcześniej otrzymywały schematy leczenia zawierające cisplatinę),
- drobnokomórkowy rak płuca.

Przeciwwskazania

Karboplatyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z nadwrażliwością na karboplatinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz z nadwrażliwością na inne związki zawierające platinę,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek rozpoznaną przed rozpoczęciem terapii,
- u pacjentów z ciężką mielosupresją,
- podczas jednoczesnego podania ze szczepionką przeciw żółtej febrze,
- u pacjentów z krwawieniem istotnym klinicznie,
- u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią.

Dawkowanie i sposób podawania

Karboplatinę należy podawać wyłącznie dożylnie (iv.). Karboplatinę można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi.

Zalecana dawka karboplatyny u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów, z prawidłową czynnością nerek wynosi 400 mg/m² pc., podana w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym trwającym od 15 do 60 minut. Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie czterech tygodni od poprzedniego kursu leczenia i (lub) dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³.

U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak uprzednie leczenie o działaniu mielosupresyjnym, radioterapia, zaawansowany wiek lub niski stopień sprawności pacjenta (punktacja 2-4 wg skali ECOG- Zubrod lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego), zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20–25%.

W celu dostosowania dawkowania w kolejnych kursach leczenia zaleca się określenie najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadir) przez wykonywanie cotygodniowych oznaczeń w trakcie początkowych kursów leczenia karboplatiną.

Do przygotowania lub podawania karboplatyny nie należy używać igieł oraz zestawów do wlewów dożylnych zawierających części z aluminium, które mogą wchodzić w kontakt z karboplatiną. Aluminium reaguje z karboplatiną powodując strącanie osadu i (lub) utratę mocy produktu.

Należy przestrzegać zasad bezpieczeństwa dotyczących niebezpiecznych substancji podczas przygotowywania lub podawania karboplatyny. Produkt może być przygotowany do podania jedynie przez przeszkolony personel, zaopatrzony w rękawice ochronne, maskę ochronną i strój ochronny.

Karboplatynę, roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml, można rozcieńczać bezpośrednio przed podaniem w wodzie do wstrzykiwań, w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy w celu sporządzenia roztworu do krótkotrwałego wlewu dożylnego o końcowych stężeniach tak niskich jak 0,5 mg/ml.

Zaleca się, aby nie rozcieńczać karboplatyny w 0,9% roztworze chlorku sodu w przypadku długotrwałego wlewu dożylnego.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA02.

Karboplatyna jest nieorganicznym kompleksem metalu ciężkiego, zawierającym centralny atom platyny. Karboplatyna jest pochodną cisplatyny drugiej generacji, o potwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej. Karboplatyna posiada podobne właściwości biochemiczne do cisplatyny, polegające głównie na indukcji wytwarzania wiązań krzyżowych między obydwoma niciami DNA, które modyfikują strukturę i zaburzają syntezę DNA.

Właściwości farmakokinetyczne

Eliminacja: po podaniu dożylnym pojedynczej dawki we wlewie trwającym jedną godzinę, całkowite stężenie platyny oraz wolnej platyny w osoczu obniża się dwufazowo, według reguły kinetyki reakcji pierwszego rzędu. Dla wolnej platyny, czas półtrwania w pierwszej fazie ($t_{1/2}$ alfa) wynosi około 90 minut, a w drugiej fazie ($t_{1/2}$ beta) – około 6 godzin. Eliminacja platyny całkowitej zachodzi z podobnym czasem półtrwania w pierwszej fazie, z kolei w drugiej fazie czas półtrwania platyny całkowitej może przekroczyć 24 godziny. Karboplatyna jest wydalana głównie przez nerki. Większa część leku jest wydalana w trakcie pierwszych sześciu godzin po podaniu, a około 59–70% podanej karboplatyny może być odzyskane z moczu w ciągu 24 godzin. 32% podanego leku jest wydalane w postaci niezmienionej. Zaleca się redukcję dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Karboplatyna wiąże się z białkami w mniejszym stopniu niż cisplatyna. Z początku, wiązanie z białkami jest słabe – około 29% karboplatyny wiąże się z białkami w pierwszych 4 godzinach po podaniu. Po upływie 24 godzin odsetek procentowy związanego leku wynosi 85–89%.

Tab. 15. Karboplatyna - sposób i poziom finansowania.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	2015-05-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	18,36	19,28	19,28	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	2015-05-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	40,5	42,53	42,53	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	2015-05-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	2015-05-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	174,96	183,71	183,71	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	2015-05-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990450022	2016-01-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	48,76	C.6.	bezpłatny	0

Carboplatinum	Carboplatin Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	- 1 fiol.po 45 ml	5909990450039	2016-01-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	140,4	147,42	147,42	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	- 1 fiol.po 60 ml	5909990662753	2016-01-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	197,32	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	- 1 fiol.po 100 ml	5909990662760	2016-01-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	- 1 fiol.po 5 ml	5909990776726	2016-01-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	12,96	13,61	13,61	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	- 1 fiol. a 15 ml	5909990776733	2015-03-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,36	45,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	- 1 fiol. a 45 ml	5909990776740	2015-03-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	108	113,4	113,4	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	- 1 fiol.po 60 ml	5909990851058	2016-07-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny	0

Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990477418	2016-07-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990477425	2016-01-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44,01	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990477432	2016-01-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,4	107,4	C.6.	bezpłatny	0

Mesna

Wskazania do stosowania

Uromitexan jest wskazany do stosowania jako środek profilaktyczny, zmniejszający częstość występowania krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego wywołanego podawaniem oksazafosforyn (ifosfamidu, cyklofosfamidu, trofosfamidu). Uromitexan należy zawsze podawać z ifosfamidem. W przypadku stosowania cyklofosfamidu lub trofosfamidu, Uromitexan należy zawsze podawać w dawkach przekraczających 10 mg/kg mc. oksazafosforyny oraz u wszystkich pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka. Głównymi czynnikami ryzyka są: przebyta radioterapia nowotworów narządów miednicy, zapalenie pęcherza moczowego związane z wcześniejszym leczeniem ifosfamidem, cyklofosfamidem lub trofosfamidem lub przebyte choroby dróg moczowych.

Przeciwwskazania

Uromitexan jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na mesnę, którykolwiek z pozostałych składników produktu lub inne związki tiolowe.

Dawkowanie i sposób podawania

Aby zapobiec toksycznym działaniom oksazafosforyn na układ dróg moczowych, należy podawać Uromitexan w odpowiednich dawkach.

Należy utrzymywać wydalanie moczu na poziomie 100 ml/h (co jest wymagane przy terapii oksazafosforynami) oraz przeprowadzać badania moczu pod kątem obecności krwi lub białka przez cały okres leczenia.

Terapia produktem Uromitexan powinna trwać tak długo jak leczenie oksazafosforyną i dalej do czasu, gdy stężenie metabolitów oksazafosforyny w moczu zmniejszy się do wartości nietoksycznych. Taki stan następuje zazwyczaj w ciągu 8-12 godzin po zakończeniu leczenia oksazafosforyną, jednak może przebiegać różnie w zależności od schematu leczenia oksazafosforyną.

Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, Uromitexan podaje się dorosłym dożylnie w dawce stanowiącej 20% dawki oksazafosforyny w godzinie zero (w momencie podawania oksazafosforyny), a następnie po 4 i 8 godzinach.

W leczeniu wysokimi dawkami oksazafosforyny (na przykład przed przeszczepem szpiku kostnego) całkowita dawka produktu Uromitexan może być zwiększona w zakresie od 120% do 160% dawki oksazafosforyny. Zaleca się, aby od podania 20% dawki produktu Uromitexan (związanej z całkowitą dawką oksazafosforyny) w godzinie zero pozostałą dawkę podawać dożylnie w sposób ciągły przez okres 24 godzin przy pomocy pompy infuzyjnej. Można również zastosować pojedyncze wstrzyknięcia metodą bolus: dorośli –

odpowiednio 3 x 40% (godzina 0, 4, 8) lub 4 x 40% (godzina 0, 3, 6, 9). Zamiast wstrzyknięć bolusowych można zastosować krótkie, 15-minutowe infuzje.

Wykazano, że przy ciągłej infuzji ifosfamidu korzystne jest podawanie produktu Uromitexan w godzinie 0 po początkowej dawce 20% we wstrzyknięciu metodą bolus (początek infuzji–godzina 0), po których następuje infuzja do 100% dawki ifosfamidu. Ochronę dróg moczowych należy kontynuować przez 6-12 godzin po zakończeniu infuzji ifosfamidu.

Właściwości farmakodynamiczne

Uromitexan jest środkiem odtruwającym, zapewniającym skuteczną profilaktykę działań toksycznych na układ moczowy, związanych ze stosowaniem oksazafosforin. Substancja czynna, mesna, jest syntetycznym związkiem tiolowym, znanym pod nazwą sól sodowa kwasu 2-merkaptioetanosulfonowego, o wzorze cząsteczkowym $C_2H_5NaO_3S_2$ i masie cząsteczkowej 164,18. Rozległe, szeroko zakrojone badania farmakologiczne i toksykologiczne wykazały, że mesna charakteryzuje się brakiem wewnętrznych działań farmakodynamicznych i niewielką toksycznością. Obojętność farmakologiczna i toksykologiczna mesny podawanej układowo oraz jej doskonałe właściwości odtruwające w obrębie dróg moczowych i pęcherza mają związek z jej właściwościami farmakokinetycznymi. Analogicznie do fizjologicznego układu cysteina-cysteina, mesna jest szybko utleniana do głównego metabolitu, dwusiarczku mesny (dimesny). Dwusiarczek mesny pozostaje w kompartmentcie naczyniowym i jest szybko wydalany przez nerki. W nerce, dwusiarczek mesny ulega redukcji do wolnego związku tiolowego, mesny, która wchodzi w reakcję chemiczną z metabolitami oksazafosforiny o działaniu urotoksycznym (akroleiną i odpowiednio 4-hydrokso-ifosfamidem lub 4-hydrokso-cyklofosfamidem), powodując ich detoksykację. Pierwszym etapem w procesie odtruwania jest wiązanie mesny z metabolitem 4-hydrokso, w wyniku którego powstaje 4-sulfoetylotio-metabolit, który nie wykazuje działań urotoksycznych. Mesna również wiąże się z podwójnymi wiązaniami akroleiny oraz z innymi metabolitami o toksycznym działaniu na układ moczowy. W licznych badaniach z zastosowaniem heteroprzeszczepu u ludzi oraz w badaniach o ograniczonym zakresie, prowadzonym na modelu guza u gryzoni, przy zastosowaniu dożylniej i dootrzewnowej drogi podania leku, mesna w skojarzeniu z ifosfamidem (przy zakresach dawek stanowiących maksymalnie 20-krotność, podawanych jako dawki pojedyncze lub kuracja dawkami wielokrotnymi) nie zaburzała skuteczności przeciwnowotworowej.

Właściwości farmakokinetyczne

Mesna ulega łatwemu i szybkiemu przekształceniu w drodze autoutleniania do swojego głównego metabolitu, dwusiarczku mesny (dimesny). Dimesna pozostaje w kompartmentcie naczyniowym i jest szybko przenoszona do nerek. W nabłonku kanalików

nerkowych, dimesna ulega redukcji do wolnego związku tiolowego, który następnie może wchodzić w reakcje chemiczne z toksycznymi metabolitami oksazafosforyn w moczu. Przy dawkach 2-4 g/m² pc., okres eliminacji ifosfamidu w fazie końcowej wynosi około 4-8 godzin. Dlatego, aby utrzymać odpowiednie stężenia mesny w pęcherzu moczowym podczas wydalania urotoksycznych metabolitów oksazafosforyny, konieczne jest podawanie wielokrotnych dawek mesny. Mesna wiąże się z białkami w stopniu umiarkowanym (69-75%).

Schemat dawkowania IV-IV-IV

Po dożylnym podaniu dawki 800 mg, okresy półtrwania mesny i dimesny we krwi wynoszą odpowiednio 0,36 godz. i 1,17 godz.. Około 32% i 33% podanej dawki było wydalane z moczem w ciągu 24 godzin odpowiednio jako mesna i dimesna. Większość odzyskiwanej dawki była wydalana w ciągu 4 godzin. Klirens osoczowy mesny wynosi 1,23 l/h/kg.

Schemat dawkowania IV-doustnie-doustnie

Po podaniu doustnym, lek wchłaniany jest z jelita cienkiego. Średnie maksymalne stężenia wolnych związków tiolowych w moczu występują po 2-4 godzinach od podania dawki. Około 25% dawki jest wydalane w pierwszych 4 godzinach. □□ 10% pod

Okres półtrwania mesny wahał się od 1,2 do 8,3 godzin po podaniu dawki dożylniej i dawki doustnej. Dostępność biologiczna w moczu mesny podanej doustnie wahała się od 45% do 79% mesny podanej dożylnie. Pokarm nie ma wpływu na dostępność w moczu mesny podanej doustnie. Około 18-26% łącznej dawki dożylniej i doustnej mesny występuje w postaci wolnej mesny w moczu. W porównaniu z podaniem dożylnym, podawanie dożylnie i doustnie zwiększa ogólnoustrojowe narażenie na lek (150%) i zapewnia bardziej stabilne wydalanie mesny z moczem w okresie 24-godzin. Około 5% dawki mesny jest wydalane w odstępie 12-24 godzinnym, w porównaniu z nikłymi ilościami u pacjentów otrzymujących lek dożylnie. Procentowa część dawki mesny, która zostaje wydalana z moczem, nie zależy od wysokości dawki.

Tab. 16. Mesna - sposób i poziom finansowania.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mesnum	Uromitexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	15 amp.po 4 ml	5909990265831	2016-07-01	3 lata	1046.0, Mesnum	201,1	211,16	211,16	C.0.08.	bezpłatny	0

Prednizolon

Wskazania do stosowania

Zaburzenia endokrynologiczne

- Niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne analogi mogą być stosowane z mineralokortykoidami)
- Zespół nadnerczowo-płciowy (wrodzony, hiperplazja nadnerczy); leczenie stosuje się w celu zahamowania wirylizacji spowodowanej nadmiernym wytwarzaniem androgenów w nadnerczach wskutek niedoboru enzymu w syntezie glikokortykoidów i mineralokortykoidów, niewystarczającej produkcji tych hormonów i pobudzania kory nadnerczy przez hormony przysadki. Zaleca się podawanie sodu; u niektórych pacjentów może być konieczne także podawanie mineralokortykoidów.
- Ostra niewydolność kory nadnerczy
- Nieropne zapalenie tarczycy
- Hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową

Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia

- Choroba posurowicza
- Reakcje nadwrażliwości na leki
- Całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa

Kolagenozy w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące)

- Ostre gośćcowe zapalenie mięśnia sercowego
- Toczeń rumieniowaty układowy Choroby dermatologiczne
- Złuszczające zapalenie skóry
- Opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry
- Ciężkie łojotokowe zapalenie skóry
- Ciężkie zapalne choroby skóry
- Ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona)
- Kontaktowe zapalenie skóry
- Atopowe zapalenie skóry
- Ziarniniak grzybiasty
- Pęcherzyca
- Ciężka łuszczyca

Choroby przewodu pokarmowego - w okresach zaostrzenia (długotrwałe leczenie jest niewskazane)

- Wrzodziejące zapalenie okrężnicy
- Choroba Crohna-Leśniowskiego Choroby hematologiczne

- Niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna)
- Niedokrwistość aplastyczna wrodzona
- Niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonych krwinek
- Małopłytkowość wtórna u dorosłych
- Idiopatyczna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych

Choroby nowotworowe – z równoczesnym leczeniem przeciwnowotworowym lub paliatywnym

- Białaczki i chłoniaki u dorosłych
- Białaczka ostra lub przewlekła Zespół nerczycowy

Glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom.

Choroby neurologiczne

- Stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy zapalne)
- Zapalenie tęczówki
- Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego
- Zapalenie naczyńki i siatkówki
- Rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka
- Zapalenie nerwu wzrokowego
- Współczulne zapalenie naczyńki
- Zapalenie przedniego odcinka oka
- Alergiczne zapalenie spojówek
- Zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym)
- Alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki Choroby układu oddechowego
- Beryloza
- Zespół Löfflera nie poddający się leczeniu innymi środkami
- Zachyłstowe zapalenie płuc
- Objawowa sarkoidoza
- Astma oskrzelowa
- Piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwprątkowym) Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia)
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- Łuszczycowe zapalenie stawów
- Reumatoidalne zapalenie stawów

- Młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia)

Niereumatyczne choroby układu kostno-stawowego

- Ostre dnawe zapalenie stawów
- Pourazowe zapalenie kości i stawów
- Zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów
- Ostre i podostre zapalenie kaletki maziowej

Inne

- Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwpłatkowym)
- Włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Układowe zakażenia grzybicze.

Zakażenia okulistyczne – zakażenie Herpes simplex ze względu na ryzyko perforacji rogówki.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę należy ustalać indywidualnie zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu oczekiwanego działania należy stopniowo zmniejszać dawki do najmniejszej skutecznej dawki. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. Zaleca się podawanie leku zgodnie z rytmem dobowym, na ogół raz na dobę, w godzinach rannych. Jednakże, w niektórych przypadkach może być konieczne częstsze podawanie prednizolonu.

Zwykle stosowane dawki:

Dorośli: zwykle od 5 mg do 60 mg na dobę, maksymalnie do 250 mg na dobę.

Stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia: 200 mg na dobę przez 7 dni, następnie 80 mg na dobę przez 1 miesiąc.

Dzieci i młodzież

Dzieci: zwykle od 0,14 mg do 2 mg na kg mc. na dobę w trzech lub czterech dawkach podzielonych.

W razie pominięcia dawki należy zażyć lek jak najszybciej lub, jeśli zbliża się pora dawki następnej, pominiętą dawkę opuścić. Nie należy zażywać dwóch dawek na raz.

Tab. 17. Prednizolon - sposób i poziom finansowania (refundacja apteczna).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środek spożywczy o specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990170715	2016-01-01 – dla kolumny M, 2016-03-01 – dla kolumny N	3 lata – dla kolumny M, 3 lata – dla kolumny N	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	autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,2

Winblastyna

Wskazania do stosowania

Choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa), wszystkie histopatologiczne podtypy i stadia kliniczne chłoniaków nieziarnicznych, przewlekła białaczka limfatyczna, rak jąder. Niekiedy stosuje się w innych nowotworach nieoperacyjnych, ale reagują one na leczenie winblastyną rzadziej niż nowotwory wymienione powyżej.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Dawkowanie i sposób podawania

Należy zachować szczególną ostrożność podczas ustalania indywidualnej dawki w zależności od stanu klinicznego pacjenta, wskazań terapeutycznych i liczby leukocytów.

Dorośli:

Dawka początkowa:

Wstrzyknięcia dożylnie raz w tygodniu, począwszy od dawki 0,1 mg/kg masy ciała (lub 3,7 mg/m² powierzchni ciała); dawkę stopniowo zwiększa się o 0,05 mg/kg masy ciała (lub 1,8 do 1,9 mg/m² powierzchni ciała) do maksymalnej dawki tygodniowej 0,5 mg/kg masy ciała (lub 18,5 mg/m² powierzchni ciała). Dawki nie należy dalej zwiększać, jeśli liczba leukocytów zmniejszy się do 3000/mm³.

Dawka podtrzymująca:

Dawka mniejsza o 0,05 mg/kg mc. od maksymalnej dawki tygodniowej podawana co 7 do 14 dni lub alternatywnie dawka 10 mg podawana raz lub dwa razy w miesiącu, aż do uzyskania remisji.

Dzieci i młodzież:

Dawka początkowa:

Wstrzyknięcia dożylnie raz w tygodniu, począwszy od dawki 2,5 mg/m² powierzchni ciała, dawkę należy stopniowo zwiększać o 1,25 mg/m² powierzchni ciała co tydzień aż do uzyskania maksymalnej dawki tygodniowej 7,5 mg/m² powierzchni ciała. Dawki nie należy dalej zwiększać, jeśli liczba leukocytów zmniejszy się do 3000/mm².

Dawka podtrzymująca:

Dawka mniejsza o 1,25 mg/m² od maksymalnej dawki tygodniowej, podawana co 7 do 14 dni.

Sposób podawania

Produkt leczniczy wyłącznie do podawania dożylnego (podczas podawania produktu leczniczego należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia podania poza żyłę). Podanie dokanałowe oraz dooponowe może prowadzić do zgonu! Produkt leczniczy stosowany wyłącznie w leczeniu zamkniętym.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe, alkaloidy Vinca i analogi
Kod ATC: L01CA01

Winblastyna jest alkaloidem wyizolowanym z *Catharantus roseus*. Działa cytostatycznie poprzez hamowanie mitotycznego podziału komórek w stadium metafazy. Winblastyna zaburza lub hamuje mitozę. Większe dawki wywołują wakuolizację cytoplazmy. Winblastyna powoduje zwolnienie wbudowywania do komórek kwasu glutaminowego i argininy. W badaniach mikroskopowych (mikroskop elektronowy) widoczne są zmiany degeneracyjne obejmujące mitochondria i jądro komórkowe.

Winblastyna działa silnie przeciwnowotworowo w przypadku wielu białaczek u zwierząt i w przypadku przeszczepialnych guzów. Jest szczególnie skuteczna w raku Ehrlicha przebiegającym z wodobrzuszem. Podanie winblastyny w dawce 0,1 - 0,5 mg/kg masy ciała powoduje znaczące wydłużenie okresu przeżycia.

Właściwości farmakokinetyczne

U ludzi po podaniu dożylnym eliminacja winblastyny z surowicy ma przebieg trójfazowy, przy czym okres półtrwania dla poszczególnych faz wynosi odpowiednio: 4,5 min., 53 min. i 25 godzin. Winblastyna wiąże się z białkami osocza w 80%. Winblastyna jest wydalana w znacznym stopniu z żółcią, a około 30 % jest wydalane z moczem.

Tab. 18. Winblastyna - sposób i poziom finansowania.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117321	2016-01-01	3 lata	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	C.60.	bezpłatny	0

Winorelbina

Wskazania do stosowania

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Zaawansowany rak piersi z przerzutami

Przeciwwskazania

Dokanałowe podawanie produktu jest przeciwwskazane. Nadwrażliwość na winorelbineę lub inne alkaloidy barwinka (Vinca).

Liczba granulocytów obojętnochłonnych $<1,5 \times 10^9/l$ lub ciężkie, trwające lub ostatnie zakażenie (w ciągu 2 tygodni).

Liczba płytek krwi mniejsza niż $7,5 \times 10^{10}/l$. Ciąża.

Karmienie piersią należy przerwać podczas leczenia winorelbina.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby niezależne od procesu nowotworowego.

Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji.

Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciwko żółtej febrze.

Dawkowanie i sposób podawania

Navelbine należy podawać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w chemioterapii. Lek przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego po sporządzeniu odpowiedniego rozcieńczenia. Podanie dordzeniowe jest przeciwwskazane. Koncentrat Navelbine należy rozcieńczyć w 20-50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań i podawać we wlewie przez 6 do 10 minut. Po wlewie powinno nastąpić podanie przynajmniej 250 ml izotonicznego roztworu w celu przepłukania żyły.

W monoterapii: zwykle w dawce 25 do 30 mg/m² powtarzanej co tydzień.

W terapii wielolekowej zwykle stosowana dawka (25 do 30 mg/m²) jest utrzymana, podczas gdy częstość podawania leku jest zredukowana np. dzień 1. i 5. co 3 tygodnie lub dzień 1. i 8. co 3 tygodnie, zgodnie ze schematem leczenia.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna ATC: leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne Vinca i ich pochodne L01C A04

Winorelbina jest cytostatykiem przeciwnowotworowym należącym do pochodnych alkaloidów barwinka, ale w przeciwieństwie do innych alkaloidów Vinca katarantynowa

część jej cząsteczki została zmodyfikowana strukturalnie. Punktem jej działania na poziomie molekularnym jest układ tubulina/mikrotubule. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny. Działa głównie na mikrotubule mitotyczne, a na mikrotubule aksonalne działa wyłącznie w dużych stężeniach. Jej zdolność skręcania mikrotubuli jest mniejsza aniżeli winkrystyny. Produkt Navelbine zatrzymuje mitozę w fazie G2-M i powoduje śmierć komórki w interfazie lub w trakcie następnej mitozy.

Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Wartość stałej objętości dystrybucji była duża i osiągała 21,2 l/kg (zakres: 7,5-39,7 l/kg), i wykazywała rozległą dystrybucję tkankową. Stopień wiązania z białkami osocza jest słaby (13,5%). Jednakże winorelbina wiąże się silnie z komórkami krwi, a zwłaszcza z płytkami (78%). Znaczący wychwyty winorelbiny w płucach potwierdzony przez chirurgiczne biopsje wykazał średni stosunek stężeń tkanka/osocze na poziomie większym niż 300. Nie wykryto winorelbiny w ośrodkowym układzie nerwowym.

Biotransformacja

Wszystkie metabolity winorelbiny są tworzone przez CYP3A4, izoformę cytochromu P450 oprócz 4-O-deacetylowinorelbiny, która jest tworzona przy pomocy karboksylesteraz i jest jedynym oraz głównym metabolitem we krwi. Nie zaobserwowano żadnych wiązań (sprzężeń) glukuronidowych i sulfonowych.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania oszacowano na około 40 godzin. Klirens krwi jest wysoki, zbliżając się do wartości osiąganych przez krew przepływającą przez wątrobę i osiąga 0,72 l/godz./kg (zakres: 0,32- 1,26 l/godz./kg). Wydalanie przez nerki jest małe (< 20% podanej dożylnie dawki) i składa się z kilku związków. Wydalanie w żółci jest dominującą drogą dla obydwu metabolitów i niezmienionej winorelbiny, która pozostaje głównym związkiem wydalonym.

Tab. 19. Vinorelbina - sposób i poziom finansowania.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vinorelbina	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990173617	2016-01-01	3 lata	1042.1, Vinorelbina inj	529,2	555,66	555,66	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbina	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990173624	2016-01-01	3 lata	1042.1, Vinorelbina inj	2646	2778,3	2778,3	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbina	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	2016-07-01	3 lata	1042.2, Vinorelbina p.o.	174,59	183,32	183,32	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbina	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	2016-07-01	3 lata	1042.2, Vinorelbina p.o.	261,88	274,97	274,97	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbina	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990573325	2016-01-01	3 lata	1042.1, Vinorelbina inj	648	680,4	555,66	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbina	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990573349	2016-01-01	3 lata	1042.1, Vinorelbina inj	1296	1360,8	1360,8	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbina	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiola 1 ml	5909990668045	2015-07-01	3 lata	1042.1, Vinorelbina inj	54	56,7	55,57	C.63.	bezpłatny	0

Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioła 5 ml	590999066805 2	2015-07-01	3 lata	1042.1, Vinorelbinum inj	270	283,5	277,83	C.63.	bezpłatny	0
--------------	---	--------------	-------------------	------------	--------	--------------------------------	-----	-------	--------	-------	-----------	---

3 Uwaga nr 3

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono zapisów wnioskowanego programu lekowego "Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81) odnoszących się do kryteriów wyłączenia z udziału w programie. Wnioskodawca w wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej nie uwzględnił wpływu wystąpienia klinicznie istotnej toksyczności leczenia w stopniu 3 według kryteriów CTC, na długość leczenia niwolumabem (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

W arkuszu kalkulacyjnym Excel (zakładka *Settings*) istnieje możliwość wyboru wariantu analizy zakładającego, że czas trwania terapii niwolumabem jest zgodny z danymi rzeczywistymi z badań CA209205 (Younes 2016)¹ i CA209039 (Ansell 2015)². Przyjęcie średniego czasu leczenia niwolumabem zgodnie z danymi bezpośrednio obserwowanymi w badaniach klinicznych powoduje, że są uwzględnione wszystkie zdarzenia, które wystąpiły w trakcie leczenia i prowadziły do przerywania terapii, w tym m.in. zdarzenia niepożądane.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości (SA10) zakładającej przerywanie leczenia niwolumabem zgodne z wynikami badań CA209205¹ i CA209039².

Tab. 20. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z RSS, wariant SA10.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
Perspektywa NFZ, wariant z uwzględnieniem RSS							
BC	■	0,66	■	■	0,58	■	■
10	■	0,66	■	■	0,58	■	■
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta, wariant z uwzględnieniem RSS							
BC	■	0,66	■	■	0,58	■	■
10	■	0,66	■	■	0,58	■	■
Perspektywa NFZ, wariant bez uwzględnienia RSS							
BC	■	0,66	■	■	0,58	■	■
10	■	0,66	■	■	0,58	■	■
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta, wariant bez uwzględnienia RSS							
■	■	0,66	■	■	0,58	■	■

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
10	█	0,66	█	█	0,58	█	█

Wyniki analizy progowej dla wariantu SA10 nie odbiegały znacząco od wyników dla analizy podstawowej.

W wariantach analizy z uwzględnieniem RSS, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto niwolumabu obniżyć o █ a w wariantach analizy bez uwzględnienia RSS o █ – patrz tabela poniżej.

Tab. 21. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ z RSS, wariant SA10.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.		Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.		Zmiana, %
	40 mg	100 mg	40 mg	100 mg	
Perspektywa NFZ, wariant z uwzględnieniem RSS					
BC	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█					
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█					
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█					
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█

4 Uwaga nr 4

*„Analiza ekonomiczna **nie zawiera** analizy wrażliwości. W probabilistycznej analizie wrażliwości wnioskodawcy nie testowano podstawowego parametru dotyczącego skuteczności (parametrów krzywych PFS i OS)”.*

W probabilistycznej analizie wrażliwości testowano parametry krzywych PFS i OS znajdujące się w ukrytej zakładce *Bootstrapped parameters* w arkuszu kalkulacyjnym Excel (pozostałe testowane parametry znajdują się w zakładce *Inputs*). Parametry te (1000 zestawów parametrów PFS i OS) zostały wygenerowane w pierwotnym modelu wykonanym przez dostawcę globalnego Broadstreet Health Economics & Outcomes Research metodą bootstrapową na podstawie 1000 iteracyjnych symulacji.

5 Uwaga nr 5

„Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono kosztów stosowania porównywanych interwencji z uwzględnieniem jedynie kosztów substancji czynnych wchodzących w skład poszczególnych schematów.”

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem poszczególnych składowych (w tym kosztu zakupów substancji czynnych) zestawiono poniżej.

5.1 Analiza podstawowa

Tab. 22. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	██████	██████	██████
allo-SCT	█	██████	██████
substancje czynne	██████	██████	██████
podanie	██████	██████	██████
monitorowanie	██████	██████	██████
Po progresji: całkowity	██████	██████	██████
substancje czynne	██████	██████	██████
podanie	██████	██████	██████
monitorowanie	██████	██████	██████
<i>łącznie</i>	██████	██████	██████
Monitorowanie choroby			
przed progresją	██████	██████	██████
po progresji	██████	██████	██████
<i>łącznie</i>	██████	██████	██████
Inne koszty			
zdarzenia niepożądane	█	█	█
opieka końca życia	██████	██████	██████
Koszty łączne			
<i>łącznie</i>	██████	██████	██████

Tab. 23. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	██████	██████	██████
allo-SCT	█	██████	██████
substancje czynne	██████	██████	██████
podanie	██████	██████	██████
monitorowanie	██████	██████	██████
Po progresji: całkowity	██████	██████	██████
substancje czynne	██████	██████	██████
podanie	██████	██████	██████
monitorowanie	██████	██████	██████
<i>łącznie</i>	██████	██████	██████
Monitorowanie choroby			
przed progresją	██████	██████	██████
po progresji	██████	██████	██████
<i>łącznie</i>	██████	██████	██████
Inne koszty			
zdarzenia niepożądane	█	█	█
opieka końca życia	██████	██████	██████
Koszty łączne			
<i>łącznie</i>	██████	██████	██████

Tab. 24. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	██████	██████	██████
allo-SCT	█	██████	██████
substancje czynne	██████	██████	██████
podanie	██████	██████	██████
monitorowanie	██████	██████	██████
Po progresji: całkowity	██████	██████	██████
substancje czynne	██████	██████	██████
podanie	██████	██████	██████

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
monitorowanie	■	■	■
<i>łącznie</i>	■	■	■
■			
przed progresją	■	■	■
po progresji	■	■	■
<i>łącznie</i>	■	■	■
■			
zdarzenia niepożądane	■	■	■
opieka końca życia	■	■	■
■			
<i>łącznie</i>	■	■	■

Tab. 25. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	■	■	■
allo-SCT	■	■	■
substancje czynne	■	■	■
podanie	■	■	■
monitorowanie	■	■	■
Po progresji: całkowity	■	■	■
substancje czynne	■	■	■
podanie	■	■	■
monitorowanie	■	■	■
<i>łącznie</i>	■	■	■
Monitorowanie choroby			
przed progresją	■	■	■
po progresji	■	■	■
<i>łącznie</i>	■	■	■
Inne koszty			
zdarzenia niepożądane	■	■	■
opieka końca życia	■	■	■
Koszty łączne			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
podanie			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			

Tab. 28. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 1 z perspektywy NFZ bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
<i>łącznie</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 29. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 1 z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
monitorowanie			

Tab. 32. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 2A z perspektywy NFZ bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity			
Koszty łączne			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
łącznie	██████	██████	██████

Tab. 33. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 2A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	██████	██████	██████
██████	█	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████

Tab. 34. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 2B z perspektywy NFZ z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	██████	██████	██████
██████	█	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
zdarzenia niepożądane	■	■	■
■	■	■	■
■			
■	■	■	■

Tab. 36. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 2B z perspektywy NFZ bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Tab. 37. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 2B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	■	■	■

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
allo-SCT			

Tab. 38. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 3A z perspektywy NFZ z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity			
Monitorowanie choroby			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
przed progresją	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	█	█	█
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████

Tab. 39. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 3A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	████	████	████
████	█	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	█	█	█
████	████	████	████
████	████	████	████

Tab. 40. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 3A z perspektywy NFZ bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity			

Tab. 41. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 3A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
monitorowanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 42. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 3B z perspektywy NFZ z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] łączne	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
łącznie			

Tab. 43. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 3B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity			

Tab. 44. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 3B z perspektywy NFZ bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Po progresji: całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 45. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 3B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
zdarzenia niepożądane	█	█	█
████████████████	█	█	█
██████████			
██████	█	█	█

Tab. 46. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 4A z perspektywy NFZ z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	█	█	█
██████	█	█	█
████████████████	█	█	█
██████	█	█	█
████████████	█	█	█
████████████████	█	█	█
████████████	█	█	█
██████	█	█	█
████████████	█	█	█
██████	█	█	█
████████████████	█	█	█
████████████	█	█	█
██████	█	█	█
████████████	█	█	█
██████	█	█	█
████████████	█	█	█
██████	█	█	█
████████████	█	█	█
██████	█	█	█
████████████	█	█	█
██████	█	█	█

Tab. 47. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 4A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	█	█	█
██████	█	█	█

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
substancje czynne	██	██	██
████	██	██	██
████████	██	██	██
██████████	██	██	██
██████████	██	██	██
████	██	██	██
████████	██	██	██
████			
██████████			
██████████	██	██	██
██████	██	██	██
████			
██████			
██████████	██	██	██
██████████			
████	██	██	██

Tab. 48. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 4A z perspektywy NFZ bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	██	██	██
████	█	██	██
████████	██	██	██
████	██	██	██
████████	██	██	██
██████████	██	██	██
██████████	██	██	██
████	██	██	██
████████	██	██	██
████	██	██	██
██████████			
██████████	██	██	██

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
po progresji	████	████	████
████	████	████	████
████████			
██████████████	█	█	█
██████████	██	██	██
████████			
████	████	████	████

Tab. 49. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 4A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	████	████	████
████	█	████	████
██████████	████	██	████
████	██	██	██
██████████	██	██	██
██████████████	████	████	████
██████████	██	██	██
████	██	██	██
██████████	██	██	██
████	████	████	████
██████████████			
██████████	██	██	██
██████████	████	████	████
████	████	████	████
████████			
██████████████	█	█	█
██████████	██	██	██
████████			
████	████	████	████

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
monitorowanie			

Tab. 52. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 4B z perspektywy NFZ bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity			
Koszty łączne			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
<i>łącznie</i>			

Tab. 53. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 4B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity			

Tab. 54. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 5A z perspektywy NFZ z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Po progresji: całkowity			

Tab. 55. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 5A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity			
Inne koszty			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
zdarzenia niepożądane			

Tab. 56. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 5A z perspektywy NFZ bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity			

Tab. 57. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 5A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
allo-SCT	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

Tab. 58. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 5B z perspektywy NFZ z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
Monitorowanie choroby			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
przed progresją	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	█	█	█
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████

Tab. 59. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 5B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	████	████	████
████	█	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	█	█	█
████	████	████	████
████	████	████	████

Tab. 60. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 5B z perspektywy NFZ bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	█	█	█
█		█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

Tab. 61. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 5B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	█	█	█
█		█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
monitorowanie	████	████	████
████	████	████	████
████████████████			
██████████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████			
████████████████	█	█	█
██████████	████	████	████
██████████			
████	████	████	████

Tab. 62. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 6 z perspektywy NFZ z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	████	████	████
████	█	████	████
██████████	████	████	████
████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
████	████	████	████
██████████	████	████	████
████	████	████	████
██████████			
██████████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
██████████			
██████████	█	█	█
██████████	████	████	████
Koszty łączne			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
substancje czynne	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████████████	████	████	████
████████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████████████	████	████	████
████████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████

Tab. 68. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 7 z perspektywy NFZ bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████████████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
po progresji	████	████	████
████	████	████	████
████████			
██████████████	█	█	█
██████████	██	██	██
████████			
████	████	████	████

Tab. 69. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 7 z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	████	████	████
████	██	██	██
██████████	████	██	████
████	██	██	██
████████	██	██	██
██████████████	████	████	████
██████████	██	██	██
████	██	██	██
██████████	██	██	██
████	████	████	████
██████████████			
██████████	██	██	██
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████			
██████████████	█	█	█
██████████	██	██	██
████████			
████	████	████	████

Tab. 70. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 8A z perspektywy NFZ z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████████████	██████	██████	██████
██████████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████████	██████	██████	██████
██████████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████

Tab. 71. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 8A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████████████	██████	██████	██████
██████████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
monitorowanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 72. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 8A z perspektywy NFZ bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty łączne			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Po progresji: całkowity			

Tab. 75. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 8B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity			
Inne koszty			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
zdarzenia niepożądane	■	■	■
■	■	■	■
■			
■	■	■	■

Tab. 76. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 8B z perspektywy NFZ bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Tab. 77. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 8B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	■	■	■

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
allo-SCT			

Tab. 78. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 9 z perspektywy NFZ z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity			
Monitorowanie choroby			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
przed progresją	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
Inne koszty			
zdarzenia niepożądane	██	██	██
██████████	████	████	██
██████████			
████	████	████	████

Tab. 79. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 9 z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	████	████	████
████	██	████	████
██████████	████	████	████
████	████	████	██
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
████	████	████	████
██████████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
██████████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
██████████	██	██	██
██████████	████	████	██
██████████			
████	████	████	████

Tab. 80. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 9 z perspektywy NFZ bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	████	████	████
████	█	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████████████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████████	████	████	████
████████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████

Tab. 81. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 9 z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	████	████	████
████	█	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████████████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
monitorowanie	████	████	██
████	████	████	████
████████████████			
██████████	████	████	████
████████	████	████	██
████	████	████	████
████████			
██████████████	██	██	██
██████████	████	████	██
██████████			
████	████	████	████

Tab. 82. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 10 z perspektywy NFZ z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	████	████	████
████	██	████	████
██████████	████	████	████
████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
████	████	████	████
██████████			
██████████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████			
██████████████	██	██	██
██████████	████	████	██
Koszty łączne			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
łącznie	█	█	█

Analiza wrażliwości SA 10 zakłada przerywanie leczenia niwolumabem zgodne z wynikami badań CA2092051 i CA2090392.

Tab. 83. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 10 z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

Analiza wrażliwości SA 10 zakłada przerywanie leczenia niwolumabem zgodne z wynikami badań CA2092051 i CA2090392.

Tab. 84. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 10 z perspektywy NFZ bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	█	█	█
█	█	█	█

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
substancje czynne	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

Analiza wrażliwości SA 10 zakłada przerywanie leczenia niwolumabem zgodnie z wynikami badań CA2092051 i CA2090392.

Tab. 85. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 10 z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Monitorowanie choroby			
przed progresją			

Analiza wrażliwości SA 10 zakłada przerywanie leczenia niwolumabem zgodne z wynikami badań CA2092051 i CA2090392.

Tab. 86. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 11A z perspektywy NFZ z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity			

SA 11A – odsetek odpowiedzi w grupie niwolumabu z analizy podstawowej (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź) odchyłono o +10%.

Tab. 87. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 11A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	████████	████████	████████
████████	█	████████	████████
████████████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████████	████████	████████	████████
████████████████	████████	████████	████████
████████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████

SA 11A – odsetek odpowiedzi w grupie niwolumabu z analizy podstawowej (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź) odchyłono o +10%.

Tab. 88. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 11A z perspektywy NFZ bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	████████	████████	████████
████████	█	████████	████████
████████████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
monitorowanie	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

SA 11A – odsetek odpowiedzi w grupie niwolumabu z analizy podstawowej (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź) odchyłono o +10%.

Tab. 89. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 11A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
Monitorowanie choroby			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
przed progresją	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████████████	█	█	█
██████████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████

SA 11A – odsetek odpowiedzi w grupie niwolumabu z analizy podstawowej (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź) odchyłono o +10%.

Tab. 90. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 11B z perspektywy NFZ z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	████	████	████
████	█	████	████
██████████	████	████	████
████	████	████	████
██████████	████	████	████
████████████	████	████	████
██████████	████	████	████
████	████	████	████
██████████	████	████	████
████	████	████	████
██████████	████	████	████
████	████	████	████
██████████	████	████	████
████	████	████	████
██████████	█	█	█
██████████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████

SA 11B – odsetek odpowiedzi w grupie niwolumabu z analizy podstawowej (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź) odchyłono o -10%.

Tab. 91. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 11B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	████	████	████
████	█	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	██
████████	████	████	████
████████████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	████
████████	██	██	██
████████	████	████	████
████████			
████	████	████	████

SA 11B – odsetek odpowiedzi w grupie niwolumabu z analizy podstawowej (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź) odchyłono o -10%.

Tab. 92. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 11B z perspektywy NFZ bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	████	████	████
████	█	████	████
████████	████	████	████
████	████	████	██

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
monitorowanie	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

SA 11B – odsetek odpowiedzi w grupie niwolumabu z analizy podstawowej (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź) odchyłono o -10%.

Tab. 93. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 11B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
Leczenie			
Przed progresją: całkowity	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
Monitorowanie choroby			

	Koszty niwolumabu, PLN	Koszty SoC, PLN	Δ koszty, PLN
przed progresją	████	████	████
██████████	████	████	████
████	████	████	████
██████████			
██████████████████	█	█	█
██████████████	████	████	████
██████████			
████	████	████	████

SA 11B – odsetek odpowiedzi w grupie niwolumabu z analizy podstawowej (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź) odchyłono o -10%.

6 Uwaga nr 6

„W analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie wrażliwości wnioskodawca nie testował: wariantu analizy, w którym zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej, natomiast pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania albo powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu; horyzontu zgodnego z horyzontem badań klinicznych; nie testowano parametru związanego z skutecznością terapii tj.: odpowiedź na leczenie w ramach 95% CI; utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.”

Z uwagi na to, że badania CA209205¹ i CA209039² są badaniami jednoramiennymi, wykazanie znamienności statystycznej parametrów nie jest możliwe.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (wersja 3.0) horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.³ Stąd, w ramach analizy przeprowadzona została ekstrapolacja wyników, pomimo że jest związana z niepewnością (adresowaną m. in. w ramach analizy probabilistycznej), jednak jest to powszechnie stosowana metoda zarówno w ramach analiz ekonomicznych przedkładanych AOTMiT jak i analiz przedkładanych zagranicznym agencjom HTA, w tym agencji NICE.

Mając na uwadze powyższe, rozpatrywanie horyzontu czasowego zgodnego z czasem obserwacji klinicznej wydaje się nie być zasadne i byłoby jednocześnie sprzeczne z powyższymi zapisami.

W wariantcie podstawowym Analizy ekonomicznej przeżycie dla niwolumabu określono w oparciu o krzywą KM dla niwolumabu dla pacjentów z kohorty B i pacjentów z kohorty C spełniających kryteria włączenia do kohorty B z badania CA209205¹ oraz pacjentów z badania CA209039². Zastosowano krzywe KM dla 12 pierwszych mies. obserwacji, mimo że były dostępne dane z 21-miesięcznej obserwacji, ponieważ krzywe z 12 mies. były najbardziej wiarygodne, z największą liczbą pacjentów, dla których dostępne były informacje dotyczące przeżycia. Po 12 miesiącu oszacowania oparto na ekstrapolacji na podstawie krzywej parametrycznej reprezentującej OS dla SoC, a nie na obserwowanych danych KM (podejście konserwatywne – wnioskowanie w zakresie przeżycia dla niwolumabu przeprowadzono jedynie w oparciu o najbardziej wiarygodne obszary krzywej KM). W ramach analizy wrażliwości testowano również zastosowanie krzywych przeżycia dla niwolumabu z 21 mies. obserwacji.

W arkuszu kalkulacyjnym Excel istnieje możliwość uzyskania wyników analizy ekonomicznej w krótkim horyzoncie czasowym (m.in. po 12 i 24 mies. analizy), jednak na

podstawie Wytycznych oceny technologii medycznych³ uznano, że w przypadku analizy ekonomicznej nie są to właściwe horyzonty czasowe.

Należy ponadto zauważyć, iż obowiązujący w Polsce próg opłacalności jest zdefiniowany dla całkowitych efektów zdrowotnych generowanych przez daną interwencję. W szczególności, w przypadku leków stosowanych w chorobach przewlekłych do tak zdefiniowanego progu opłacalności należy odnosić wyniki modelu uzyskane w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyniki uzyskane dla choroby przewlekłej w krótszym horyzoncie czasowym należałoby odnosić do innego, znacznie wyższego progu opłacalności, który nie został zdefiniowany.

Nie odnaleziono danych skumulowanych dotyczących odpowiedzi na leczenie w ramach 95% CI w badaniach CA209205¹ i CA209039². Poniżej przedstawiono wyniki dodatkowych analiz wrażliwości, w których odsetek odpowiedzi w grupie niwolumabu z analizy podstawowej (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź) odchyłono o +10% (analiza SA 11A) i o -10% (analiza SA 11B).

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości SA 11A i SA 11B. Wyniki dla tych analiz wrażliwości są zbliżone do wyników analizy podstawowej.

Tab. 94. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z RSS, warianty SA 11A i SA 11B.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
Perspektywa NFZ, wariant z uwzględnieniem RSS							
BC	■	0,66	■	■	0,58	■	■
11A	■	0,67	■	■	0,58	■	■
11B	■	0,66	■	■	0,58	■	■
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta, wariant z uwzględnieniem RSS							
BC	■	0,66	■	■	0,58	■	■
11A	■	0,67	■	■	0,58	■	■
11B	■	0,66	■	■	0,58	■	■
Perspektywa NFZ, wariant bez uwzględnienia RSS							
BC	■	0,66	■	■	0,58	■	■
11A	■	0,67	■	■	0,58	■	■

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
11B	■	0,66	■	■	0,58	■	■
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta, wariant bez uwzględnienia RSS							
BC	■	0,66	■	■	0,58	■	■
11A	■	0,67	■	■	0,58	■	■
11B	■	0,66	■	■	0,58	■	■

Wyniki analizy progowej dla wariantów SA 11A i SA 11B były zbliżone do wyników analizy podstawowej.

W wariantach analizy z uwzględnieniem RSS, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto niwolumabu obniżyć o ■, a w wariantach analizy bez uwzględnienia RSS o ■ – patrz tabela poniżej.

Tab. 95. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ z RSS, warianty SA 11A i SA 11B.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.		Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.		Zmiana, %
	40 mg	100 mg	40 mg	100 mg	
Perspektywa NFZ, wariant z uwzględnieniem RSS					
BC	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■					
■	■	■	■	■	■

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.		Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.		Zmiana, %
	40 mg	100 mg	40 mg	100 mg	
11A	2 [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Utrata użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi reprezentuje redukcję HRQoL w przypadku występowania zdarzeń niepożądanych. W analizie podstawowej zastosowano użyteczności specyficzne dla poszczególnych stanów zdrowia, w związku z czym nie zastosowano spadków użyteczności. Wynika to z faktu, że niższa użyteczność SoC w stanie przed progresją w porównaniu z niwolumabem zawiera w sobie wyższą toksyczność SoC i dodatkowe zastosowanie redukcji użyteczności skutkowałoby błędem podwójnej kalkulacji. Analiza wrażliwości testująca parametry dotyczące użyteczności (warianty 5A i 5B deterministycznej analizy wrażliwości) pokrywa niepewność dotyczącą redukcji użyteczności związanej ze zdarzeniami niepożądanymi. W związku z powyższym testowanie parametrów związanych z utratą użyteczności w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych nie jest zasadne.

7 Uwaga nr 7

„W ekonomicznej nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości dla wyników zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych. W analizie wnioskodawcy nie wyszczególniono kosztów porównywanych interwencji (koszt substancji), przedstawiono jedynie koszty całkowite (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).”

Odpowiednie wyniki zestawiono w rozdz. 5.

8 Uwaga nr 8

„W ekonomicznej nie przedstawiono zestawienia kosztów i konsekwencji oszacowanych we właściwym horyzoncie czasowym (§ 5. ust. 11). W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono kosztów stosowania porównywanych interwencji z uwzględnieniem jedynie kosztów substancji czynnych wchodzących w skład poszczególnych schematów.”

Odpowiednie wyniki zestawiono w rozdz. 5.

9 Uwaga nr 9

„Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia). W analizach zidentyfikowano dane z biuletynu Poltransplantu dla lat 2013-2014, dla których nie podano danych bibliograficznych.”

Dane dotyczące liczby chorych z rozpoznaniem C81 i których wykonano przeszczep szpiku dla roku 2013 zaczerpnięto z biuletynu "Poltransplant Biuletyn Informacyjny 2014"⁴, a dla roku 2014 z biuletynu "Poltransplant Biuletyn Informacyjny 2015"⁵.

10 Uwaga nr 10

„Wymóg należy uznać za niespełniony, jeżeli co najmniej jedna z przedstawionych analiz zawiera informację pochodzącą z nieznanego źródła (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). W analizie wpływu na budżet zidentyfikowano opinię anonimowego eksperta.”

W przypadku oszacowania populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, w tym populacji dla czerniaka, wykorzystano dane z raportu HTA dla produktu Opdivo (nivolumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych”, zweryfikowanego uprzednio przez AOTMiT. Na potrzeby przywołanego raportu, schemat przebiegu choroby w warunkach polskich konsultował ekspert kliniczny, [REDACTED]. Sposób wyliczenia populacji dla czerniaka w ocenianej aktualnie analizie wpływu na budżet jest identyczny jak we wspomnianym wyżej wniosku.

11 Uwaga nr 11

„Agencja dodatkowo zwraca uwagę, że wytyczne PTOK 2013 wskazują na możliwość zastosowania rytuksymabu u pacjentów z ekspresją antygenu CD20. Według autorów badań Younes 2003 oraz 2012 dotyczących zastosowania rytuksymabu w leczeniu cHL, antygen CD20 występuje u ok. 30% pacjentów z klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina, natomiast wyniki wykazały, że rytuksymab jest w tej grupie skuteczną terapią. Biorąc pod uwagę powyższe preparat rytuksymab można potraktować jako potencjalną technologię alternatywną dla wnioskowanego leku.”

Zwracamy uwagę, że wytyczny PTOK 2013 wskazują na możliwość zastosowania rytuksymabu u pacjentów z chłoniakiem guzkowym z przewagą limfocytów (NLPHL, *nodular lymphocyte predominant HL*), który występuje najczęściej u mężczyzn i zwykle objawia się ograniczonym zajęciem węzłów chłonnych szyjnych bez towarzyszących objawów ogólnych. **Ten typ chłoniaka nie jest przedmiotem wniosku refundacyjnego** (wniosek dotyczy dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant, ASCT*) i leczeniu brentuksymabem vedotin).

Jednocześnie zwracamy uwagę, że rytuksymab:

- nie został wskazany jako technologia opcjonalna przez żadnego eksperta klinicznego;
- nie jest wymieniany w żadnych ze zidentyfikowanych wytycznych klinicznych dla wnioskowanego wskazania;
- nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu;
- nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja w chłoniaka Hodgkina obejmuje podtyp z przewagą limfocytów tj. wymieniona wcześniej formę NLPHL, która nie jest przedmiotem wniosku).

Powyższe argumenty wskazują jednoznacznie, że nie zidentyfikowano żadnych przesłanek żeby traktować rytuksymabu jako potencjalną technologię alternatywną dla wnioskowanego leku.

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ z RSS.....	4
Tab. 2. Aktualizacja kosztów zakupu substancji czynnych.....	5
Tab. 3. Arabiozyd cytozyny - sposób i poziom finansowania.....	10
Tab. 4. Bendamustyna - sposób i poziom finansowania.....	15
Tab. 5. Chlorambucyl - sposób i poziom finansowania.....	21
Tab. 6. Cisplatyna - sposób i poziom finansowania	24
Tab. 7. Cyklofosamid - sposób i poziom finansowania.....	28
Tab. 8. Deksametazon - sposób i poziom finansowania (katalog chemioterapii).....	32
Tab. 9. Deksametazon - sposób i poziom finansowania (refundacja apteczna).....	32
Tab. 10. Doksorubicyna liposomalna - sposób i poziom finansowania.....	36
Tab. 11. Etopozyd - sposób i poziom finansowania.....	40
Tab. 12. Gemcytabina - sposób i poziom finansowania	47
Tab. 13. Idarubicyna - sposób i poziom finansowania.....	53
Tab. 14. Ifosfamid - sposób i poziom finansowania.....	58
Tab. 15. Karboplatyna - sposób i poziom finansowania.....	61
Tab. 16. Mesna - sposób i poziom finansowania.....	67
Tab. 17. Prednizolon - sposób i poziom finansowania (refundacja apteczna).....	71
Tab. 18. Winblastyna - sposób i poziom finansowania.....	74
Tab. 19. Winorelbina - sposób i poziom finansowania.....	77
Tab. 20. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z RSS, wariant SA10.....	80
Tab. 21. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ z RSS, wariant SA10.....	81
Tab. 22. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ z RSS.....	84
Tab. 23. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.	85
Tab. 24. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ bez RSS.....	85
Tab. 25. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.....	86
Tab. 26. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 1 z perspektywy NFZ z RSS.....	87
Tab. 27. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 1 z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.....	87
Tab. 28. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 1 z perspektywy NFZ bez RSS.....	88
Tab. 29. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 1 z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.....	89
Tab. 30. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 2A z perspektywy NFZ z RSS.....	90
Tab. 31. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 2A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.....	90
Tab. 32. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 2A z perspektywy NFZ bez RSS.....	91
Tab. 33. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 2A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.....	92
Tab. 34. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 2B z perspektywy NFZ z RSS.....	92

Tab. 35. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 2B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.	93
Tab. 36. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 2B z perspektywy NFZ bez RSS.....	94
Tab. 37. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 2B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.	94
Tab. 38. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 3A z perspektywy NFZ z RSS.....	95
Tab. 39. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 3A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.	96
Tab. 40. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 3A z perspektywy NFZ bez RSS.....	97
Tab. 41. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 3A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.	97
Tab. 42. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 3B z perspektywy NFZ z RSS.....	98
Tab. 43. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 3B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.	99
Tab. 44. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 3B z perspektywy NFZ bez RSS.....	99
Tab. 45. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 3B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.	100
Tab. 46. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 4A z perspektywy NFZ z RSS.....	101
Tab. 47. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 4A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.	101
Tab. 48. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 4A z perspektywy NFZ bez RSS.....	102
Tab. 49. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 4A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.	103
Tab. 50. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 4B z perspektywy NFZ z RSS.....	104
Tab. 51. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 4B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.	104
Tab. 52. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 4B z perspektywy NFZ bez RSS.....	105
Tab. 53. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 4B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.	106
Tab. 54. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 5A z perspektywy NFZ z RSS.....	106
Tab. 55. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 5A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.	107
Tab. 56. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 5A z perspektywy NFZ bez RSS.....	108
Tab. 57. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 5A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.	108
Tab. 58. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 5B z perspektywy NFZ z RSS.....	109
Tab. 59. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 5B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.	110
Tab. 60. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 5B z perspektywy NFZ bez RSS.....	111
Tab. 61. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 5B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.	111
Tab. 62. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 6 z perspektywy NFZ z RSS.....	112
Tab. 63. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 6 z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.	113
Tab. 64. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 6 z perspektywy NFZ bez RSS.....	113

Tab. 65. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 6 z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.	114
Tab. 66. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 7 z perspektywy NFZ z RSS.....	115
Tab. 67. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 7 z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.	115
Tab. 68. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 7 z perspektywy NFZ bez RSS.....	116
Tab. 69. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 7 z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.	117
Tab. 70. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 8A z perspektywy NFZ z RSS.....	118
Tab. 71. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 8A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.	118
Tab. 72. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 8A z perspektywy NFZ bez RSS.....	119
Tab. 73. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 8A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.	120
Tab. 74. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 8B z perspektywy NFZ z RSS.....	120
Tab. 75. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 8B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.	121
Tab. 76. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 8B z perspektywy NFZ bez RSS.....	122
Tab. 77. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 8B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.	122
Tab. 78. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 9 z perspektywy NFZ z RSS.....	123
Tab. 79. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 9 z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.	124
Tab. 80. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 9 z perspektywy NFZ bez RSS.....	125
Tab. 81. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 9 z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.	125
Tab. 82. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 10 z perspektywy NFZ z RSS.....	126
Tab. 83. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 10 z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.	127
Tab. 84. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 10 z perspektywy NFZ bez RSS.....	127
Tab. 85. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 10 z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.	128
Tab. 86. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 11A z perspektywy NFZ z RSS.....	129
Tab. 87. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 11A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.....	130
Tab. 88. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 11A z perspektywy NFZ bez RSS.....	130
Tab. 89. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 11A z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.....	131
Tab. 90. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 11B z perspektywy NFZ z RSS.....	132
Tab. 91. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 11B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta z RSS.....	133
Tab. 92. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 11B z perspektywy NFZ bez RSS.....	133
Tab. 93. Wyniki kosztowe – analiza wrażliwości SA 11B z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta bez RSS.....	134
Tab. 94. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z RSS, warianty SA 11A i SA 11B.	137

Tab. 95. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ z RSS, warianty SA 11A i SA 11B. 138

Piśmiennictwo

¹ Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, Armand P, Fanale M, Ratanatharathorn V, Kuruvilla J, Cohen JB, Collins G, Savage KJ, Trneny M, Kato K, Farsaci B, Parker SM, Rodig S, Roemer MG, Ligon AH, Engert A. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1283-94.

² Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattray D, Freeman GJ, Rodig SJ, Chapuy B, Ligon AH, Zhu L, Grosso JF, Kim SY, Timmerman JM, Shipp MA, Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):311-9.

³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, sierpień 2016.

⁴ Red. Czerwiński J. Poltransplant Biuletyn Informacyjny. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant.
http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2014/Biuletyn_2014_web.pdf

⁵ Red. Czerwiński J. Poltransplant Biuletyn Informacyjny. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant.
http://www.poltransplant.pl/Download/biuletyn2015_www.pdf