

Lenalidomid (Revlimid®)  
w leczeniu dorosłych pacjentów  
z nawracającym lub opornym na  
leczenie chłoniakiem z komórek  
płaszczka

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2018

#### **Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

#### **Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./ fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

#### **Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

#### **Zamawiający**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

# Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>4</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>10</b>
<b>2 Problem zdrowotny</b> .....	<b>11</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	11
2.1.1 Etiologia i patogenezą .....	11
2.1.2 Klasyfikacja.....	12
2.1.3 Rozpoznawanie.....	13
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	14
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	17
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne .....	19
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
2.1.8 Wybór populacji docelowej .....	25
2.1.8.1 Liczebność populacji docelowej .....	25
<b>3 Interwencja</b> .....	<b>29</b>
3.1 Charakterystyka interwencji .....	29
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	31
3.1.2 Przeciwwskazania.....	32
3.1.3 Przedawkowanie .....	32
3.1.4 Działania niepożądane .....	32
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	36
3.2.1 Warunki refundacji dla lenalidomidu .....	36
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla lenalidomidu.....	37
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMNT .....	40
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach .....	45
3.2.5 Refundowane technologie medyczne .....	47
3.3 Komparatory.....	49
3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	49
3.3.2 Charakterystyka przykładowych komparatorów stosowanych w ramach wyboru lekarza.....	53
3.3.2.1 Rytuksymab .....	53
3.3.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora .....	55
3.3.2.1.2 Przeciwwskazania .....	56
3.3.2.1.3 Przedawkowanie.....	56
3.3.2.1.4 Działania niepożądane .....	56
3.3.2.2 Bendamustyna .....	63

3.3.2.2.1	Status rejestracyjny komparatora .....	63
3.3.2.2.2	Przeciwwskazania .....	64
3.3.2.2.3	Przedawkowanie.....	64
3.3.2.2.4	Działania niepożądane .....	64
<b>4</b>	<b>Efekty zdrowotne.....</b>	<b>69</b>
4.1	Rodzaj i jakość dowodów .....	71
<b>5</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>72</b>
<b>6</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>74</b>
6.1	Skala sprawności ECOG .....	74
6.2	Refundowane technologie medyczne .....	75
	<b>Spis rysunków.....</b>	<b>90</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>91</b>
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>93</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
auto-HSCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> )
BSH	<i>British Society for Haematology</i>
CHOP	schemat leczenia: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	schemat leczenia: cyklofosfamid, rytuksymab
DHAP	schemat leczenia: cisplatyna, wysokie dawki cytarabiny, deksametazon
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ESHAP	schemat leczenia: etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FC	schemat leczenia: fludarabina, cyklofosfamid
FCR	schemat leczenia: fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
HMRN	<i>Haematological Malignancy Research Network</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
Hyper-CVAD	schemat leczenia: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon
LDH	dehydrogenaza kwasu mlekowego (ang. <i>lactate dehydrogenase</i> )
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> )
MPI	wskaźnik rokowniczy dla chorych na chłoniaka z komórek płaszczka (ang. <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBL	przewlekła białaczka limfocytowa
PCR	schemat leczenia: pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab
PEP-C	schemat leczenia: prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosfamid
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R-BAC	schemat leczenia: rytuksymab, bendamustyna, arabinozyd cytozyny
R-CHOP	schemat leczenia: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
R-COP	schemat leczenia: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
R-DHAP	schemat leczenia: rytuksymab, cisplatyna, wysokie dawki cytarabiny, deksametazon

R-FCM	schemat leczenia: rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron
R-GemOX	schemat leczenia: rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna
R-ICE	schemat leczenia: rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd
RB	schemat leczenia: rytuksymab i bendamustyna
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
■	■
VR-CAP	schemat leczenia: rytuksymab, dokсорubicyna, prednizon, bortezomib
WHO	<i>World Health Organization</i>

## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL; ICD-10: C83.1, C85.7) to nowotwór wywodzący się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, zbudowany z jednorodnych małych lub średnich komórek z nieregularnym jądrem, bez tworzenia ośrodków rozmnażania, naciekający strefę płaszczka wokół ośrodka rozmnażania (Zalecenia PTOK 2013). Chłoniak z komórek płaszczka wykazuje cechy z pogranicza chłoniaków o przebiegu przewlekłym i agresywnym, i stanowi ok. 6-10% wszystkich chłoniaków (KRN - Chłoniaki).

Chłoniak z komórek płaszczka charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem i szybko postępującą opornością na leczenie (KRN - Chłoniaki). Charakterystyczną cechą tego nowotworu jest występowanie coraz krótszych okresów remisji po kolejnych - coraz mniej skutecznych - liniach leczenia (Zalecenia PTOK 2013).

Chłoniak z komórek płaszczka jest chorobą rzadką (0,3/10 000 osób w Unii Europejskiej) (EMA opinion on orphan designation MCL), sklasyfikowaną w rejestrze Orphanet (nr w klasyfikacji Orphanet: ORPHA52416) (Orphanet). Współczynnik standaryzowany zachorowań na chłoniaka z komórek płaszczka wynosi  $2-3/10^5$ , co stanowi 5-10% nowych zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina. Chłoniak z komórek płaszczka występuje ze znaczną przewagą zachorowań u mężczyzn (M:K = 3-4:1), z medianą wieku w chwili rozpoznania wynoszącą 68 lat (Walewski 2013, Zalecenia PTOK 2013).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 roku oraz Analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva z 2018 roku w aktualnej, dziesiątej wersji ICD10 (WHO 2016) chłoniak z komórek płaszczka znajduje się w kategorii chłoniaków niegrudkowych (ang. *non-follicular*) i jest osobną jednostką opisaną w kodzie C83.1. W wersji polskiej z 2008 r. nie występuje jednak termin „chłoniak z komórek płaszczka”, a w kodzie C83.1 opisany jest chłoniak nieziarniczy rozlany (C83) z małych komórek z wpuklonym jądrem (C83.1). Podobnie, w polskiej wersji klasyfikacji w kodzie C85.7 zawarte są inne, określone postacie chłoniaka nieziarniczego: złośliwa (siatkowico-śródnabłonkowa i siatkowica) oraz mikroglioma. W wersji oryginalnej WHO z 2016 r. kod C85.7 obejmuje inne, określone postacie chłoniaków nieziarniczych, lecz ich nie wyszczególnia, jak wersja polska. Można jedynie przypuszczać, że większość przypadków chłoniaka z komórek płaszczka w Polsce jest klasyfikowana do kodu C85.7, ponieważ tylko w przypadku zaklasyfikowania chorego do tego kodu możliwe jest rozliczenie podania rytuksymabu, który jest często stosowany w rozważanej jednostce chorobowej (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016, AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Bortezomib Zentiva 2018).

Informacje uzyskane z NFZ na temat liczby pacjentów kwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.1 i C85.7, zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Imbruvica, uwzględniono w poniższej tabeli.

**Tab. 1. Liczba pacjentów kwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.1 i C85.7 leczonych w ramach katalogu chemioterapii wg danych NFZ w latach 2012-2016 (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016).**

Rok	Liczba pacjentów wg identyfikatora C83.1	Liczba pacjentów wg identyfikatora C85.7
2012	257	2 540
2013	226	3 098
2014	206	3 712
2015	190	4 258
2016*	134	3 621

\* brak danych dotyczących okresu obserwacji chorych w roku 2016.

Opinia ekspertów klinicznych dotycząca klasyfikacji pacjentów z MCL do kodu ICD-10 zawarta w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva z 2018 roku potwierdza, że pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczą kwalifikowani są do kodu C85.7 (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Bortezomib Zentiva 2018). Informacje uzyskane z NFZ na temat liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) kwalifikowanych do kodu ICD-10: C85.7, zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva, uwzględniono w poniższej tabeli.

**Tab. 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C85.7 (jako rozpoznanie główne) wg danych NFZ w latach 2012 - 2017 z podziałem na lata oraz łącznie (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Bortezomib Zentiva 2018).**

Rok	Liczba pacjentów wg identyfikatora C85.7
2012	2 025
2013	2 556
2014	3 091
2015	3 698
2016	4 301
2017	4 901
Łącznie*	10 362

\* łączna wartość za lata 2012 - 2017 jest mniejsza niż suma poszczególnych lat ze względu na uwzględnienie w łącznej wartości wyłącznie niepowtarzających się numerów PESEL

Chłoniak z komórek płaszczą jest jedną z najbardziej problematycznych chorób nowotworowych układu limfoidalnego ze względu na ograniczoną skuteczność dostępnych metod leczenia, mimo znaczącej poprawy przeżycia chorych w ostatnich latach (mediana przeżycia całkowitego 4-5 lat). Ponadto MCL występuje głównie po 65. roku życia (mediana wieku 60-70), zatem wiek i choroby współistniejące powodują ograniczenie możliwości zastosowania bardziej intensywnego leczenia (Walewski 2013).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że **nie ma złotego standardu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą**. Wybór terapii po nawrocie zależy od wieku i stanu sprawności pacjenta oraz leczenia stosowanego w ramach pierwszej linii. W przypadkach progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii oraz nawrotu stosuje się programy chemioterapii lub immunochemioterapii zawierające inne leki niż w leczeniu początkowym (z wyjątkiem rytuksymabu, który może być stosowany



zarówno w I linii, jak i po nawrocie choroby). W niektórych wytycznych zaleca się także stosowanie nowych leków, takich jak temsyrolimus, bortezomib i lenalidomid, w ramach badań klinicznych.

W analizowanym wskazaniu refundowanych jest 30 substancji czynnych.

Z uwagi na brak możliwości wyodrębnienia wiodącego schematu leczenia w nawracającym lub opornym na leczenie MCL oraz po uwzględnieniu opinii analityków AOTMiT przedstawionej w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016), uznano, że **odpowiednim komparatorem dla lenalidomidu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka powinny być leki stosowane w ramach wyboru lekarza („wybór lekarza”)**.

W opinii analityków AOTMiT przedstawionej w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016) **„wybór lekarza” powinien odzwierciedlać polską praktykę kliniczną, a więc głównie schematy polichemioterapii**. Dopuszczalne są zarówno mono- jak i polichemioterapie, choć częściej wymieniane są polichemioterapie, a monoterapie najczęściej dotyczą leków nowych, nietestowanych w kombinacjach z innymi lekami.

Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka wykazano, że najczęściej stosowanymi terapiami w Polsce (odsetek chorych wskazany przez ekspertów >5,0%) są:

[REDACTED]

Lenalidomid jest aktualnie dostępny w ramach programów lekowych:

- w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego;
- w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q.

**Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla lenalidomidu w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego o stosowanie w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.**

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka w porównaniu do leków stosowanych w ramach wyboru lekarza.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą
Interwencja (I)	lenalidomid
Komparator (C)	leki stosowane w ramach wyboru lekarza
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression free survival</i>),</li> <li>• odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ obiektywna odpowiedź na leczenie (OR, ang. <i>objective response</i>),</li> <li>○ całkowita odpowiedź (CR, ang. <i>complete response</i>) i niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (CRu, ang. <i>unconfirmed complete response</i>),</li> <li>○ częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. <i>partial response</i>),</li> <li>○ choroba stabilna (SD, ang. <i>stable disease</i>),</li> <li>○ progresja choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>),</li> <li>○ zmiana objętości nowotworu,</li> </ul> </li> <li>• czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (FR, ang. <i>time to first response</i>),</li> <li>• czas do najlepszej odpowiedzi (BR, ang. <i>time to best response</i>),</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. <i>duration of response</i>),</li> <li>• czas do wystąpienia progresji choroby (TTP, ang. <i>time to progression</i>),</li> <li>• przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>),</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie,</li> <li>• hematologiczne zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2,</li> <li>○ poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4,</li> </ul> </li> <li>• niehematologiczne zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2,</li> <li>○ poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.</li> </ul> </li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• opracowania wtórne,</li> <li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania lenalidomidu w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

**Chłoniak z komórek płaszczka** (ang. *mantle cell lymphoma*, *MCL*; ICD-10: C83.1, C85.7) to nowotwór wywodzący się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, zbudowany z jednorodnych małych lub średnich komórek z nieregularnym jądrem, bez tworzenia ośrodków rozmnażania, naciekający strefę płaszczka wokół ośrodka rozmnażania (Zalecenia PTOK 2013). Chłoniak z komórek płaszczka wykazuje cechy z pogranicza chłoniaków o przebiegu przewlekłym i agresywnym, i stanowi ok. 6-10% wszystkich chłoniaków (KRN - Chłoniaki).

#### 2.1.1 Etiologia i patogeneza

Etiologia chłoniaków nie jest poznana. Domniemane czynniki sprzyjające powstawaniu nowotworów układu chłonnego przedstawia poniższa tabela (Słomkowski 2003).

**Tab. 4. Czynniki sprzyjające/wywołujące rozwój nowotworów układu chłonnego (Słomkowski 2003).**

Czynniki sprzyjające/wywołujące rozwój nowotworów układu chłonnego
1. Wirusy (EBV, HTLV-1)
2. Bakterie ( <i>Helicobacter pylori</i> )
3. Choroby autoimmunologiczne
4. Wrodzone niedobory immunologiczne
5. Nabyte niedobory immunologiczne:
- AIDS,
- immunosupresyjny zespół przeszczepowy,
- leki cytostatyczne i immunologiczne.
6. Związki chemiczne:
- aromatyczne związki cykliczne (np. pochodne benzenu), - pochodne hydantoiny,
- związki ochrony roślin.
7. Czynniki fizyczne:
- promieniowanie jonizujące

W patogenezie chłoniaków niezaiarcycznych istotną rolę odgrywają zaburzenia genetyczne. Najczęstsze nieprawidłowości w materiale genetycznym komórek chłonnych to translokacje, w wyniku których dochodzi do wzmocnienia onkogenów oraz mutacje i delecje genów supresorowych, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń regulacji cyklu komórkowego, różnicowania i dojrzewania komórek (Słomkowski 2003).

W przypadku chłoniaka z komórek płaszczka w ponad 95% przypadków występuje translokacja genu *CCND1* [t(11;14)(q13;q32)] prowadząca do nadekspresji cykliny D1. Konsekwencją translokacji jest ciągła produkcja cykliny D1, wpływająca na rozregulowanie cyklu komórkowego w fazie G1-S. Cyklina D1 poprzez wiązanie się z kinazami zależnymi od cyklin *CDK4* i *CDK6* powoduje fosforylację kompleksu retinoblastoma 1 (RB1) i tym samym hamuje jego supresorową rolę, promując przejście komórki do fazy S cyklu komórkowego. Zakłócenie kontroli nad późną fazą G1 i przejście z fazy G1 do S wynika również ze zmniejszenia

aktywności p27. Translokacja t(11;14) występuje też w około 20% przypadków szpiczaka plazmocytozowego i części przypadków śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (SMZL, *splenic B-cell marginal zone lymphoma*), nie jest więc swoista dla MCL (Zalecenia PTOK 2013).

Chociaż zidentyfikowano niewielki (<5%) odsetek przypadków MCL niewykazujących ekspresji cykliny D1 i bez translokacji (11;14) (cyklino-D1 negatywny MCL), to zarówno cechy morfologiczne, fenotypowe, jak i drugorzędowe zmiany genetyczne są identyczne jak w MCL wykazującym ekspresję cykliny D1. W przypadkach tych stwierdzano natomiast wysoką ekspresję cykliny D2 lub D3 (Zalecenia PTOK 2013).

Mimo kluczowej roli cykliny D1 w patogenezie MCL, do rozwoju choroby niezbędne jest wystąpienie dodatkowych zmian genetycznych (ATM, CDKN2A, TP53, MYC, SYK, BCL2) wpływających na rozregulowanie mechanizmów naprawczych DNA oraz warunkujących przeżycie komórki między innymi przez szlak ARF-MDM2-p53. Dodatkowe niepomysłne znaczenie rakownicze mają liczne wtórne zmiany genetyczne, w szczególności dotyczące 3q (> 30% chorych) i 9q (> 20% chorych) (Zalecenia PTOK 2013).

## 2.1.2 Klasyfikacja

Aktualna klasyfikacja chłoniaków, *World Health Organization* (WHO) 2008 (Walewski 2011), definiuje chłoniaka z komórek płaszczka jako nowotwór wywodzący się z limfocytów B, zbudowany z jednorodnych małych lub średnich komórek z nieregulowanym jądrem, bez tworzenia ośrodków rozmnażania, naciekający strefę płaszczka wokół ośrodka rozmnażania (Walewski 2013).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 roku oraz Analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva z 2018 roku w aktualnej, dziesiątej wersji ICD-10 (WHO 2016) chłoniak z komórek płaszczka znajduje się w kategorii chłoniaków niegrudkowych (ang. *non-follicular*) i jest osobną jednostką opisaną w kodzie C83.1. W wersji polskiej z 2008 r. nie występuje jednak termin „chłoniak z komórek płaszczka”, a w kodzie C83.1 opisany jest chłoniak nieziauryczny rozlany (C83) z małych komórek z wpuklonym jądrem (C83.1). Podobnie, w polskiej wersji klasyfikacji w kodzie C85.7 zawarte są inne, określone postacie chłoniaka nieziaurycznego: złośliwa (siatkowico-śródnabłonkowa i siatkowica) oraz mikroglioma. W wersji oryginalnej WHO z 2016 r. kod C85.7 obejmuje inne, określone postacie chłoniaków nieziaurycznych, lecz ich nie wyszczególnia, jak wersja polska. Można jedynie przypuszczać, że większość przypadków MCL w Polsce jest klasyfikowana do kodu C85.7, ponieważ tylko w przypadku zaklasyfikowania chorego do tego kodu możliwe jest rozliczenie podania rytuksymabu, który jest często stosowany w rozważanej jednostce chorobowej (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016, AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Bortezomib Zentiva 2018). Opinia ekspertów klinicznych dotycząca klasyfikacji pacjentów z MCL do kodu ICD-10 zawarta w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva z 2018 roku jednoznacznie potwierdza, że pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka kwalifikowani są do kodu C85.7 (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Bortezomib Zentiva 2018).

Stadium zaawansowania chłoniaka z komórek płaszczka określa się według klasyfikacji Ann Arbor na podstawie liczby i umiejscowienia zajętych okolic węzłowych oraz obecności objawów systemowych (KRN - Chłoniaki). Klasyfikację Ann Arbor przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 5. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków Ann Arbor (Klasyfikacja Ann Arbor).**

Stopień	Opis
I IE	Zajęcie jednej okolicy limfatycznej lub ograniczone zajęcie jednego narządu lub okolicy pozalimfatycznej
II IIE	Zajęcie dwóch lub więcej okolic limfatycznych po tej samej stronie przepony lub ograniczone zajęcie jednego narządu lub okolicy pozalimfatycznej + zmiany węzłowe po tej samej stronie przepony
III IIIE, IIIS	Zajęcie okolic limfatycznych po obu stronach przepony, także ograniczone zajęcie narządu lub okolicy pozalimfatycznej, także zajęcie śledziony
IV	Rozlane lub uogólnione zajęcie jednego lub więcej narządów pozalimfatycznych z lub bez zajęcia okolic limfatycznych
A	Bez objawów systemowych
B	Z objawami systemowymi: gorączka, poty nocne, utrata 10% wagi

### 2.1.3 Rozpoznawanie

Rozpoznanie ustala się na podstawie badania mikroskopowego i immunohistochemicznego (barwienie specyficznych znaczników komórek) węzła chłonnego. Charakterystyczna jest nadmierna ekspresja białka regulującego cykl komórkowy - cykliny D1 wynikająca z translokacji chromosomowej t(11;14). W rutynowym badaniu mikroskopowym węzła chłonnego lub wycinka innej tkanki (migdałek, błona śluzowa przewodu pokarmowego) często dochodzi do pomyłek, w szczególności z rozpoznaniem chłoniaka z małych limfocytów B/przewlekłej białaczki limfocytowej. Węzeł chłonny powinien być pobrany w całości wraz z torebką. Jeżeli jest możliwość wyboru, należy pobrać węzeł szyjny lub nadobojczykowy. Punkcja aspiracyjna cienkoigłowa (pobranie cienką igłą komórek nowotworu) i badanie cytologiczne (komórkowe) uzyskanego materiału nie powinny być podstawą rozpoznania chłoniaka, ponieważ badanie to nie pozwala na ocenę struktury tkankowej nowotworu, co jest najczęściej niezbędne do sprecyzowania typu chłoniaka. Jednak punkcja cienkoigłowa jest bardzo przydatna w odróżnianiu zmian przetrwałych po leczeniu i nawrotu choroby, a także może być podstawą ustalenia rozpoznania w połączeniu z wykonaniem cytometrii przepływowej i ustalenia immunofenotypu komórek nowotworowych (oznaczanie specyficznych znaczników na powierzchni pojedynczych komórek przepływających przed cienką wiązką laserową za pomocą specjalistycznego badania). Ta metoda jest wysoce precyzyjna, czuła i wiarygodna, a ponadto może być wykonana w krótkim czasie (kilka godzin) w przeciwieństwie do rutynowego badania mikroskopowego (KRN - Chłoniaki).

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

Badania diagnostyczne niezbędne do ustalenia stopnia zaawansowania chłoniaka obejmują:

- wywiad lekarski,
- ocenę stanu sprawności,
- badanie lekarskie,
- badania krwi: morfologia krwi z rozmazem, badania biochemiczne (dehydrogenaza mleczanowa, beta-2-mikroglobulina, enzymy wątrobowe, wskaźniki nerkowe, glukoza, kwas moczowy, proteinogram - szczegółowe badanie białek krwi),

- badania obrazowe,
- biopsję (pobranie) szpiku (KRN - Chłoniaki).

W celu wykrycia wszystkich zmian węzłowych i ewentualnych narządowych wykonuje się badania obrazowe - optymalnie tomografię komputerową szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) nie jest zalecana w przypadkach chłoniaka z komórek płaszczka (KRN - Chłoniaki).

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

Chłoniak z komórek płaszczka występuje najczęściej u osób w średnim i starszym wieku. Zwykle jest rozpoznawany w okresie uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych, śledziony oraz zajęcia szpiku i krwi obwodowej. Często są zmiany pozawęzłowe, przede wszystkim w obrębie pierścienia Waldeyera i dalszych odcinków przewodu pokarmowego (Szczeklik 2016).

Dużą wartość diagnostyczną ma wykazanie zwiększonej ekspresji cykliny D1 powstałej na skutek t(11;14)(q13;q32). Występuje ona prawie we wszystkich przypadkach MCL. W późniejszych okresach choroby dołączają się wtórne zaburzenia cytogenetyczne (Szczeklik 2016).

#### **2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

Chłoniak z komórek płaszczka występuje głównie u ludzi starszych w siódmej dekadzie życia. Najczęściej jest rozpoznawany w postaci uogólnionej z zajęciem węzłów chłonnych, śledziony, wątroby i szpiku, z przewagą zachorowań u mężczyzn (KRN - Chłoniaki).

Objawy to: powiększenie węzłów chłonnych i często związany z tym ucisk i uszkodzenie okolicznych narządów, zajęcie przez chłoniaka wątroby i śledziony mogące wywołać ból brzucha oraz uszkodzenie tych narządów, zajęcie szpiku wywołujące jego niewydolność oraz objawy niedokrwistości, małopłytkowości oraz zakażenia w wyniku obniżenia liczby białych krwinek. W około 1/3 przypadków ma postać pozawęzłową, głównie w przewodzie pokarmowym, a wówczas ma postać mnogiej polipowatości jelit (KRN - Chłoniaki).

MCL może mieć postać białaczkową z zajęciem śledziony i przypominać przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL), SMZL lub chłoniaka grudkowego (*follicular lymphoma*). U większości chorych w chwili rozpoznania stwierdza się III lub IV stopień zaawansowania według klasyfikacji Ann Arbor oraz umiejscowienia pozawęzłowe (80% chorych), głównie zajęcie szpiku. Wykrywalność komórek nowotworowych we krwi obwodowej zależy od czułości metody, w przypadku zastosowania cytometrii przepływowej wynosi ona około 90%. Stosunkowo często (25-60%) rozpoznawane jest zajęcie przewodu pokarmowego pod postacią licznych polipów jelita widocznych w badaniach endoskopowych, generalnie niewykonywanych w ramach wstępnej diagnostyki, z wyjątkiem sytuacji, gdy nakazują to objawy kliniczne lub podejrzenie niskiego stadium zaawansowania klinicznego. Zajęcie śledziony dotyczy około 50% chorych, w znacznie mniejszym odsetku pierścienia Waldeyera (w tym migdałka podniebiennego), wątroby, ślinianek przyusznych, skóry, płuc, piersi czy ośrodkowego układu nerwowego lub gałki ocznej i oczodołu (Zalecenia PTOK 2013).

Chłoniak z komórek płaszczą charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem i szybko postępującą opornością na leczenie (KRN - Chłoniaki). Charakterystyczną cechą tego nowotworu jest występowanie coraz krótszych okresów remisji po kolejnych - coraz mniej skutecznych - liniach leczenia (Zalecenia PTOK 2013).

Zidentyfikowano odmianę choroby o powolnym i skąpoobjawowym przebiegu (*indolent MCL*), występującą u około 15% chorych na MCL. Charakteryzuje się ona obrazem białaczkowym i zajęciem przewodu pokarmowego, zazwyczaj bez zmian węzłowych, nieobecnością ekspresji czynnika transkrypcyjnego SOX11, typowego dla postaci klasycznej MCL, i hipermutacją genu IGHV. Chorzy na tę odmianę MCL mogą nie wymagać leczenia przez dłuższy czas od rozpoznania, ale raczej przez kilka miesięcy niż lat. Przeżycie może wynosić 5-12 lat (Zalecenia PTOK 2013).

Do niekorzystnych czynników rokowniczych MCL zalicza się zaawansowany stan choroby, występowanie zmiany masywnej, objawów systemowych, zły stan ogólny oraz morfologiczny wariant blastoidny. Chorzy młodszy (poniżej 65. roku życia), bez podwyższonej aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) i B2mikroglobuliny, należą do grupy lepiej rokującej. Patomorfologicznym czynnikiem rokowniczym dla przeżycia całkowitego jest wskaźnik proliferacji komórek nowotworowych (Ki67) (Walewski 2011, Szymczyk 2010). Wykazano, że każdy wzrost liczebności komórek Ki67+ o 10% wiąże się ze wzrostem wskaźnika ryzyka względnego (RR, *relative risk*) o 1,27 ( $p < 0,001$ ) (Szymczyk 2010).

W oparciu o grupę chorych leczonych w ramach 3 prospektywnych badań kontrolowanych ustalono cztery niezależne czynniki rokownicze: wiek, stan sprawności wg skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*; patrz aneks 6.1), aktywność LDH w surowicy oraz liczbę leukocytów we krwi obwodowej. Opracowano wzór wskaźnika rokowniczego dla chorych na MCL (MIPI, *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*):

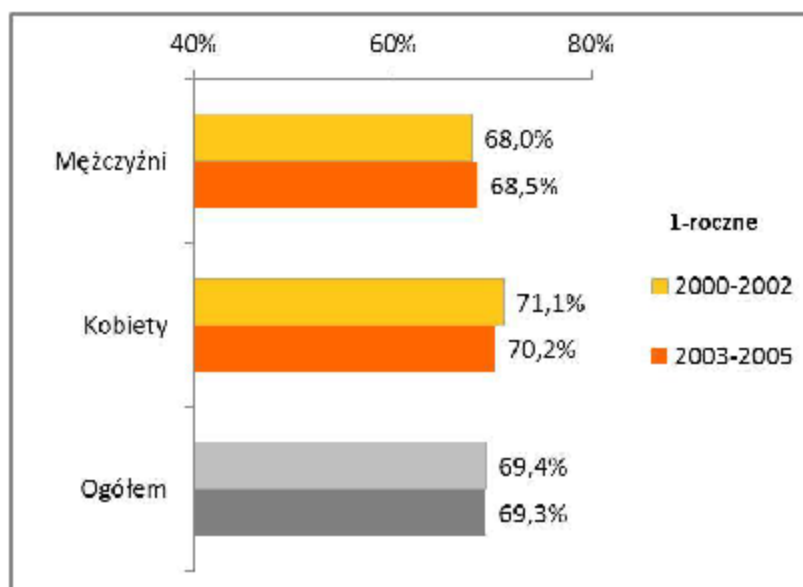
$MIPI = [0,03535 \times \text{wiek (w latach)}] + 0,6978 \text{ (jeśli ECOG } > 1) + [1,367 \times \log_{10}(\text{LDH/g\acute{o}rna granica normy})] + [0,9393 \times \log_{10}(\text{liczba białych krwinek we krwi obwodowej})]$  (Walewski 2011).

Wartości wskaźnika  $< 5,5$  oznaczają ryzyko niskie, w przedziale  $5,7-6,2$  - ryzyko średnie,  $> 6,2$  ryzyko wysokie, z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą odpowiednio: ponad 60 miesięcy (nie osiągnięta), 51 i 29 miesięcy. W celu powiązania aktywności proliferacyjnej z indeksem MIPI zaproponowano tzw. biologiczny wskaźnik MIPI (bMIPI). Analiza profili ekspresji genów może stać się kolejnym narzędziem w prognozowaniu przebiegu choroby. Zidentyfikowano wzorzec ekspresji 13 genów, które ulegają silnej ekspresji w przypadku postaci klasycznej i wykazują wyraźnie mniejszą ekspresję w postaci indolentnej. Postaci nie wykazujące jądrowej ekspresji genu SOX11 charakteryzują się lepszym rokowaniem - przeżycie 5-letnie 78% [95%CI: 56%; 100%] w porównaniu do 36% w przypadkach z ekspresją SOX11 [95%CI: 25%; 47%]. Obiecującą metodą prognozowania przebiegu choroby jest ocena remisji molekularnej na podstawie badania tzw. minimalnej choroby resztkowej (MRD, *Minimal Residual Disease*) we krwi obwodowej lub szpiku. Uzyskanie odpowiedzi molekularnej daje wydłużenie trwania remisji (78% vs 66%) w 2 roku obserwacji ( $p=0,0038$ ). Tym samym odpowiedź molekularna staje się niezależnym czynnikiem prognostycznym czasu trwania odpowiedzi na leczenie (HR=0,5 [95%CI: 0,3; 0,8];  $p=0,0053$ ). Jakkolwiek wszystkie wymienione powyżej czynniki prognostyczne korelują z czasem przeżycia chorych, to w chwili obecnej żaden z nich nie jest wykorzystywany do wyboru metody leczenia (Walewski 2011).



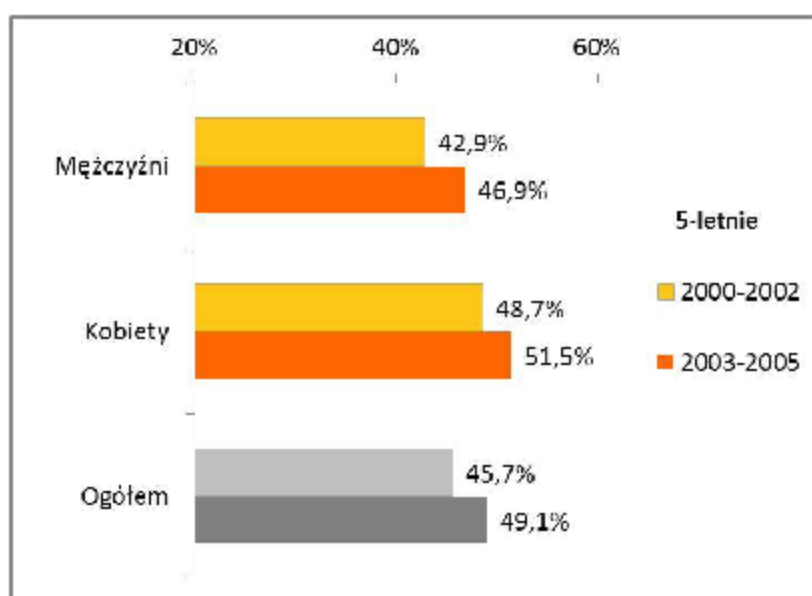
Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano chłoniaki nie-Hodgkina (ICD-10: C82-85) w latach 2000-2002 1-roczne wskaźniki przeżyć wynosiły 68,0% u mężczyzn i 71,1% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych nie uległ znaczącej zmianie: wśród mężczyzn wynosił 68,5%, wśród kobiet do 70,2% zdiagnozowanych (patrz poniższy rysunek) (KRN - chłoniak nie-Hodgkina).

**Rys. 1. Wskaźniki 1-roczych przeżyć względnych u chorych na nowotwory układu chłonnego w Polsce (KRN - chłoniak nie-Hodgkina).**



Wskaźniki 5-letnich przeżyć wśród pacjentów z chłoniakami nie-Hodgkina w ciągu pierwszej dekady XXI poprawiły się nieznacznie: u mężczyzn z 42,9% do 46,9%, natomiast u kobiet z 48,7% do 49,1% (patrz poniższy rysunek) (KRN - chłoniak nie-Hodgkina).

**Rys. 2. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na nowotwory układu chłonnego w Polsce (KRN - chłoniak nie-Hodgkina).**



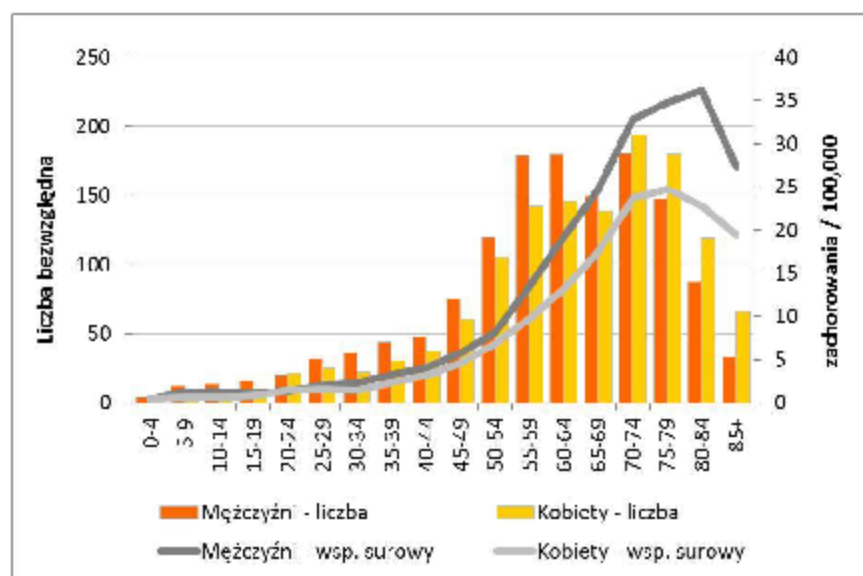
## 2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość zachorowań na chłoniaki nieziarnicze jest 3-5 razy większa od częstości zachorowań na chłoniaka Hodgkina i stale rośnie (Słomkowski 2003). Chłoniaki nie-Hodgkina (ICD-10: C82-85) są ósmą przyczyną zachorowań na nowotwory na świecie u mężczyzn i jedenastą u kobiet. Szacuje się, że chłoniaki te diagnozuje się rocznie u ponad 350 000 osób. Liczba zgonów wynosi około 200 000. Chłoniaki nie-Hodgkina stanowią około 3% zachorowań i zgonów na choroby nowotworowe u mężczyzn i 2,5% u kobiet. Około 40% zachorowań notuje się w krajach Ameryki Północnej i Unii Europejskiej (KRN - chłoniak nie-Hodgkina).

Najwyższe współczynniki zachorowalności notuje się w USA, Australii i Europie Zachodniej (powyżej  $10/10^5$ ). W Europie Środkowej zachorowalność utrzymuje się na poziomie około  $4/10^5$ . Najniższa zachorowalność charakteryzuje środkową i południowo-wschodnią Azję ( $<3/10^5$ ). W Europie najniższą częstość obserwuje się na Bałkanach i w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, w tym w Polsce (KRN - chłoniak nie-Hodgkina).

Udział chłoniaków nie-Hodgkina w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi około 2% u obu płci. Większość zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina występuje u osób między szóstą a ósmą dekadą życia (około 70% u obu płci). Chłoniaki nie-Hodgkina najczęściej występują w ósmej dekadzie życia, ale częstość ich występowania zaczyna wzrastać po 50 roku życia (KRN - chłoniak nie-Hodgkina) (patrz poniższy rysunek).

**Rys. 3. Zachorowalność na nowotwory układu chłonnego w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku (KRN - chłoniak nie-Hodgkina).**



W 2010 roku w Polsce częstość zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina była niższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku) o około 45% u obu płci, natomiast umieralność - niższa niż średnia dla Unii Europejskiej u mężczyzn ( $2,8/10^5$  wobec  $3,6/10^5$ ) i u kobiet ( $1,8/10^5$  wobec  $2,2/10^5$ ) (KRN - chłoniak nie-Hodgkina).

Zgodnie z danymi Globocan 2012 szacowana liczba nowych chorych rocznie z chłoniakami nieziarniczymi w Polsce wynosi 2 659, a standaryzowany współczynnik zapadalności równy jest  $4,3/100\ 000$  (Globocan 2012).

Chłoniak z komórek płaszczka jest chorobą rzadką (0,3/10 000 osób w Unii Europejskiej) (EMA opinion on orphan designation MCL), sklasyfikowaną w rejestrze Orphanet (nr w klasyfikacji Orphanet: ORPHA52416) (Orphanet). Współczynnik standaryzowany zachorowań na chłoniaka z komórek płaszczka wynosi 2-3/10<sup>5</sup>, co stanowi 5-10% nowych zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina. MCL występuje ze znaczną przewagą zachorowań u mężczyzn (M:K = 3-4:1), z medianą wieku w chwili rozpoznania wynoszącą 68 lat (Walewski 2013, Zalecenia PTOK 2013).

W związku z brakiem kodu dedykowanego pacjentom z chłoniakiem z komórek płaszczka w obowiązującej w Polsce wersji klasyfikacji ICD-10 (wersja z 2008 r.) pacjenci z MCL klasyfikowani są do jednego z dwóch kodów: C83.1 lub C85.7. Aktualna wersja klasyfikacji ICD-10 WHO z 2016 r. posiada kod dedykowany chłoniakowi z komórek płaszczka - „C83.1. Mantle Cell Lymphoma”. Jednak w Polsce w ramach kodu C83.1 nie jest możliwe podawanie rytuksymabu, który wchodzi w skład większości schematów chemioterapii podawanych pacjentom z MCL. Podawanie rytuksymabu jest możliwe w przypadku pacjentów klasyfikowanych do kodu C85.7. Na tej podstawie **można przypuszczać, że większość chorych z MCL jest klasyfikowana do rozpoznania C85.7** (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016, AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Bortezomib Zentiva 2018).

Informacje uzyskane z NFZ na temat liczby pacjentów kwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.1 i C85.7, zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Imbruvica, uwzględniono w poniższej tabeli.

**Tab. 6. Liczba pacjentów kwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.1 i C85.7 leczonych w ramach katalogu chemioterapii wg danych NFZ w latach 2012-2016 (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016).**

Rok	Liczba pacjentów wg identyfikatora C83.1	Liczba pacjentów wg identyfikatora C85.7
2012	257	2 540
2013	226	3 098
2014	206	3 712
2015	190	4 258
2016*	134	3 621

\* brak danych dotyczących okresu obserwacji chorych w roku 2016.

Opinia ekspertów klinicznych dotycząca klasyfikacji pacjentów z MCL do kodu ICD-10 zawarta w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva z 2018 roku potwierdza, że pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka kwalifikowani są do kodu C85.7 (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Bortezomib Zentiva 2018). Informacje uzyskane z NFZ na temat liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) kwalifikowanych do kodu ICD-10: C85.7, zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva, uwzględniono w poniższej tabeli.

**Tab. 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C85.7 (jako rozpoznaniem głównym) wg danych NFZ w latach 2012 - 2017 z podziałem na lata oraz łącznie (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Bortezomib Zentiva 2018).**

Rok	Liczba pacjentów wg identyfikatora C85.7
2012	2 025

Rok	Liczba pacjentów wg identyfikatora C85.7
2013	2 556
2014	3 091
2015	3 698
2016	4 301
2017	4 901
Łącznie*	10 362

\* łączna wartość za lata 2012 - 2017 jest mniejsza niż suma poszczególnych lat ze względu na uwzględnienie w łącznej wartości wyłącznie niepowtarzających się numerów PESEL

Chłoniak z komórek płaszczą jest jedną z najbardziej problematycznych chorób nowotworowych układu limfoidalnego ze względu na ograniczoną skuteczność dostępnych metod leczenia, mimo znaczącej poprawy przeżycia chorych w ostatnich latach (mediana przeżycia całkowitego 4-5 lat). Ponadto MCL występuje głównie po 65. roku życia (mediana wieku 60-70), zatem wiek i choroby współistniejące powodują ograniczenie możliwości zastosowania bardziej intensywnego leczenia (Walewski 2013).

## 2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Przebieg kliniczny MCL jest bardzo zróżnicowany i wymaga zindywidualizowanego podejścia. Mediana przeżycia całkowitego wynosi 3-4 lata. Wariant blastoidalny cechuje się dużą dynamiką i wczesnymi nawrotami, a MCL o przebiegu indolentnym (do 15% przypadków) charakteryzuje się niezwykle powolnym wzrostem, przez co nie wymaga leczenia w chwili rozpoznania, jedynie obserwacji do wystąpienia progresji choroby (Szczeklik 2016).

### Leczenie pierwszej linii:

Wybór leczenia początkowego zależy od wieku chorego, chorób współistniejących, możliwości uzyskania krwiotwórczych komórek macierzystych i zastosowania autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Celem leczenia jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie. W rzadkich przypadkach choroby ograniczonej właściwym postępowaniem prowadzącym do długotrwałych remisji jest napromienianie zajętej okolicy lub, zwłaszcza w razie występowania niekorzystnych czynników rokowniczych, leczenie systemowe jak w wyższych stopniach zaawansowania, ewentualnie z uzupełniającą radioterapią. W chorobie zaawansowanej (zdecydowana większość przypadków) zaleca się immunochemioterapię jako leczenie indukujące remisję lub leczenie w ramach badań klinicznych. U pacjentów, którzy uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie, należy rozważyć konsolidację auto-HSCT, przed którym w przypadku uzyskania odpowiedzi częściowej można zastosować leczenie drugiej linii, tak aby poprawić głębokość odpowiedzi. U chorych z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie niekwalifikujących się do auto-HSCT (po intensywnej indukcji) należy rozważyć leczenie podtrzymujące rytuksymabem przez okres 2 lat lub do czasu progresji, nawrotu czy utraty tolerancji (Szczeklik 2016).

### Leczenie choroby opornej lub nawrotowej:

Nie ma ustalonego standardu leczenia nawrotowej i opornej postaci MCL, dlatego w miarę możliwości takich chorych należy leczyć w ramach badań klinicznych. W związku z faktem nabywania przez komórki MCL oporności na klasyczne chemioterapeutyki, leczenie chorych na MCL w pierwszym i w kolejnych nawrotach ma zazwyczaj charakter paliatywny, jeśli chory

nie jest kandydatem do auto-HSCT, lub w wyjątkowych przypadkach allo-HSCT. Wybór leczenia powinien więc w głównej mierze uwzględniać zapewnienie jak najlepszej jakości życia, a nie dążenie do maksymalnej odpowiedzi terapeutycznej. Decyzja dotycząca wyboru leczenia kolejnej linii wymaga uwzględnienia takich czynników jak stan sprawności ogólnej, wiek, choroby towarzyszące, wcześniejsze leczenie oraz odpowiedź uzyskaną po jego zastosowaniu, wydolność szpiku. Stosuje się programy chemioterapii (z ewentualnym skojarzeniem z rytuksymabem) zawierające inne leki niż w poprzednim leczeniu - zalecane są schematy zawierające analogi puryn (FCR, R-FCM, CR), PEP-C lub inne wymieniane w leczeniu pierwszej linii (R-CHOP, RB), ewentualnie intensywne protokoły stosowane w nawrotowych i opornych chłoniakach agresywnych (np. R-DHAP, R-ICE). U pacjentów, którzy dotychczas nie byli poddani auto-HSCT, a nie mają przeciwwskazań do takiego postępowania, można rozważyć konsolidację remisji auto-HSCT. Jednak znacząca większość chorych z nawrotowym i opornym MCL wymaga zastosowania tzw. nowych leków (molekularnie ukierunkowanych) w monoterapii, w skojarzeniu z rytuksymabem lub dotychczas stosowaną chemioterapią: temsirolimus, lenalidomid, bortezomib i ibrutinib. W wyjątkowych przypadkach, wśród młodych chorych, można rozważyć allo-HSCT, mając na uwadze dużą śmiertelność związaną z transplantacją i nieudokumentowaną skuteczność (Szczeklik 2016).

## 2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- stronę internetową *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE;
- stronę internetową Polskiej Unii Onkologii, PUO;
- stronę internetową Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, PGBD;
- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, PTOK;
- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, PTHiT;
- stronę internetową *European Society for Medical Oncology*, ESMO;
- stronę internetową *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN;
- stronę internetową *British Society for Haematology*, BSH;
- stronę internetową *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, EMBT;
- stronę internetową *European Mantle Cell Lymphoma Network*, EMCL;

Korzystano również z wyszukiwarek internetowych (<https://www.google.com/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20 listopada 2018 r. Uwzględniono jedynie rekomendacje praktyki klinicznej w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą. W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

W niektórych wytycznych nie uwzględniono lenalidomidu, gdyż został on zarejestrowany w leczeniu chorych z chłoniakiem z komórek płaszczą w 2016 roku.

**Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że nie ma złotego standardu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą.** Wybór

terapii po nawrocie zależy od wieku i stanu sprawności pacjenta oraz leczenia stosowanego w ramach pierwszej linii. W przypadkach progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii oraz nawrotu stosuje się programy chemioterapii lub immunochemioterapii zawierające inne leki niż w leczeniu początkowym (z wyjątkiem rytuksymabu, który może być stosowany zarówno w I linii, jak i po nawrocie choroby). W niektórych wytycznych zaleca się także stosowanie nowych leków, takich jak temsirolimus, bortezomib i lenalidomid, w ramach badań klinicznych.

W najnowszych wytycznych ESMO z 2017 r. oraz rekomendacjach europejskiej grupy ekspertów z 2017 r. (Dreyling 2018), autorzy wskazują, że w przypadku nawrotów lub w przypadkach opornych, u starszych pacjentów należy zdecydowanie rozważyć terapie celowane: ibrutinib, lenalidomid oraz temsirolimus (ESMO 2017, Dreyling 2018). Dla ibrutinibu osiągane są najwyższe wskaźniki odpowiedzi i w niektórych przypadkach długoterminowa remisja, ale wczesne nawroty wykazują bardzo agresywne cechy. Jeśli istnieją przeciwwskazania do leczenia ibrutinibem, szczególnie wysokie ryzyko krwawienia, stosowanie lenalidomidu (preferencyjnie w skojarzeniu z rytuksymabem) może również prowadzić do utrzymujących się remisji. Temsirolimus natomiast powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią (ESMO 2017).

**Tab. 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.**

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
PTOK 2013	<p>Leczenie chorych na MCL w pierwszym i kolejnych nawrotach ma w zasadzie znaczenie paliatywne. O ile pacjent nie jest kandydatem do auto- lub allo-HSCT, co w wieku powyżej 65 lat jest regułą, mediana przeżycia nie przekracza w takiej sytuacji 2 lat, zatem wybór leczenia powinien w głównej mierze uwzględniać zapewnienie najlepszej możliwej jakości życia jako celu terapeutycznego, a nie dążenie do maksymalnej odpowiedzi terapeutycznej. W przypadkach progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii oraz nawrotu stosuje się programy chemioterapii lub immunochemioterapii zawierające inne leki niż w leczeniu początkowym: DHAP, ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), Hyper-CVAD, bendamustynę lub nukleozydy purynowe (FC, fludarabina, kladrybina). Nowymi lekami o udokumentowanej aktywności u chorych na MCL są także: bortezomib, temsirolimus (inhibitor szlaku mTOR) i <b>lenalidomid</b>. U osób w dobrym stanie sprawności i w wieku poniżej 65 lat może być rozważana konsolidacja auto-HSCT, o ile nie była wykonana uprzednio. W przypadku nawrotu po auto-HSCT opcją terapeutyczną może być allo-HSCT.</p> <p>Przy kolejnym nawrocie (drugim i następnych) należy rozważyć celowość kontynuowania chemioterapii ze względu na znikome prawdopodobieństwo uzyskania dłuższej poprawy przy nieuchronnym nasileniu toksyczności takiego leczenia. Nie należy przeoczyć momentu w przebiegu choroby, poza którym chemioterapia jedynie pogarsza jakość życia i optymalnym postępowaniem jest łagodzenie dolegliwości bez stosowania cytostatyków (Zalecenia PTOK 2013).</p>
Dreyling 2018	<p>Leczenie młodszych (&lt;65 r.ż.) pacjentów bez chorób współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Po pierwszym nawrocie, celem leczenia u pacjentów, którzy nie otrzymali przeszczepu, jest uzyskanie najlepszej możliwej remisji jako pomostu do przeszczepu autologicznego lub allogenicznego. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu celem jest uzyskanie najlepszej możliwej odpowiedzi na leczenie w celu wywołania długotrwałej remisji. Pacjenci z wczesnym pierwszym nawrotem (tj. w ciągu 1-2 lat po początkowej terapii) są uważani za grupę wysokiego ryzyka. W takim przypadku leczenie z wyboru stanowi chemioimmunoterapia, taka jak schematy BR, FCR, R-BAC (bendamustyna, rytuksymab, cytarabina) lub terapia celowana, taka jak ibrutinib. Pacjenci z dłuższą remisją (tj.</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>nawrotem po &gt;2 latach po początkowej terapii) mogą być leczeni terapią dużą dawką cytarabiny w skojarzeniu z rytuksymabem. Trwają badania, mające określić, czy dodanie do tych schematów leków, takich jak ibrutinib, lenalidomid, temsirolimus i bortezomib poprawi wyniki leczenia u młodszych pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W drugim nawrocie (jeśli nie jest możliwa allogeniczna transplantacja), celem jest uzyskanie najlepszej możliwej remisji za pomocą chemioterapii lub schematów opartych na substancjach, które nie były stosowane w pierwszej lub drugiej linii leczenia. Opcje leczenia w tym przypadku obejmują rytuksymab w połączeniu z ibrutinibem, lenalidomidem, temsirolimusem lub bortezomibem.</li> <li>• Kontrola i łagodzenie choroby jest celem leczenia kolejnych nawrotów. W tym przypadku wybór leczenia zależy od raportowanej skuteczności, ale z większym naciskiem na minimalizację toksyczności i łatwość podawania. W związku z tym najbardziej potrzebne wśród młodszych pacjentów są lepsze terapie dla trzeciego i późniejszych nawrotów. U tych pacjentów można rozważyć stosowanie monoterapii (± rytuksymab).</li> </ul> <p>Leczenie starszych (&gt;65 r.ż.) pacjentów bez chorób współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Po pierwszym nawrocie celem leczenia jest osiągnięcie i utrzymanie najlepszej odpowiedzi przez jak najdłuższy czas. Trzeba brać pod uwagę toksyczność leczenia, ponieważ pacjenci z reguły nie są uważani za odpowiednich do przeszczepienia. Schematy leczenia tych pacjentów są generalnie podobne do schematów dla młodszych pacjentów, m.in. chemioimmunoterapii zawierającej cytarabinę (np. R-BAC) we wczesnym pierwszym nawrocie, z możliwym dodaniem terapii celowanej zamiast allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (SCT). Chociaż obecnie nie zatwierdzono żadnych terapii podtrzymujących, w badaniach klinicznych zbadano zastosowanie rytuksymabu i lenalidomidu z korzystnymi wynikami. W przypadku późnego pierwszego nawrotu stosuje się konwencjonalne schematy chemioimmunoterapii z lub bez terapii celowanej.</li> <li>• <b>W przeciwieństwie do młodszych pacjentów, u starszych pacjentów z drugim nawrotem powinni się rozważyć monoterapię celowaną (ibrutinib, lenalidomid lub temsirolimus) z lub bez rytuksymabu.</b> Alternatywnie należy badać eksperymentalne terapie w warunkach badań klinicznych. Największą potrzebą u starszych pacjentów jest lepsze, bardziej aktywne i tolerowane leczenie drugiego i trzeciego nawrotu.</li> </ul> <p>Leczenie pacjentów z chorobami współistniejącymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Około 10% pacjentów z MCL, niezależnie od wieku, ma istotne współistniejące choroby. Po pierwszym nawrocie celem leczenia jest kontrola choroby i łagodzenie w celu zapewnienia najlepszej jakości życia. Możliwości leczenia są ograniczone, a chemioterapia skojarzona jest zazwyczaj niewłaściwa. U pacjentów we wczesnym nawrocie choroby rozważa się chemioterapię w małej dawce (np. zmniejszoną dawkę chlorambucylu/rytuksymab) lub <b>celowaną monoterapię (ibrutinib, lenalidomid lub temsirolimus) z lub bez rytuksymabu.</b></li> </ul>
NICE 2010a, NICE 2010b, NICE 2014, NICE 2016, NICE 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibrutinib jest rekomendowany jako opcja w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą u dorosłych jedynie u pacjentów: uprzednio leczonych tylko jedną linią leczenia i w przypadku, gdy producent proponuje instrument dzielenia ryzyka (NICE 2018).</li> <li>• Monoterapia piksantronem jest rekomendowana w przypadku leczenia dorosłych z nawrotowymi lub opornymi na leczenie, agresywnymi chłoniakami niezziarniczymi z limfocytów B jedynie u pacjentów: uprzednio leczonych rytuksymabem, w III lub IV linii leczenia i w przypadku, gdy producent proponuje instrument dzielenia ryzyka (NICE 2014).</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NICE nie jest w stanie wydać rekomendacji dla temsirolimusu (NICE 2010a) u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie MCL oraz dla bendamustyny w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych opornych na rytuksymab (NICE 2010b), ponieważ producenci leków nie przedstawili dowodów.</li> <li>• Ocena stosowania <b>lenalidomidu</b> w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą została wstrzymana (producent nie będzie składał wniosku o opinię) (NICE 2016).</li> </ul>
ESMO 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W zlokalizowanym stadium: należy rozważyć chemioterapię, a następnie radioterapię (30-36 Gy).</li> <li>• W stadium zaawansowanym:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U młodszych chorych: schematy zawierające cytarabinę w wysokich dawkach + rytuksymab, a następnie auto-HSCT i terapia podtrzymująca rytuksymabem.</li> <li>○ U starszych chorych: konwencjonalna immunochemioterapia (np. R-CHOP, VR-CAP, RB, R-BAC), a następnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem.</li> </ul> </li> <li>• W przypadku nawrotu:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Należy rozważyć leczenie celowane (ibrutynib, <b>lenalidomid</b>), temsirolimus i bortezomib powinny być stosowane w skojarzeniu z chemioterapią.</li> <li>○ U młodszych chorych należy rozważyć przeprowadzenie allo-HSCT.</li> <li>○ Należy rozważyć udział w badaniach klinicznych (ESMO 2017).</li> </ul> </li> <li>• W przypadku przeciwwskazań do leczenia ibrutynibem (w szczególności w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia krwawień), uzyskanie remisji w niektórych przypadkach możliwe jest po zastosowaniu lenalidomidu (w szczególności w skojarzeniu z rytuksymabem) (ESMO 2017).</li> </ul>
NCCN 2018	<p>W przypadku remisji zalecany jest udział w badaniach klinicznych uwzględniających terapię wysokimi dawkami z allo- lub auto-HSCT, immunoterapię z niemieloablacyjnym przeszczepem komórek macierzystych, badania nad nowymi lekami lub schemat II linii leczenia.</p> <p>Schemat II linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akalabrutynib (2A),</li> <li>• bendamustyna ± rytuksymab (2A),</li> <li>• bendamustyna, bortezomib, rytuksymab (2B),</li> <li>• bortezomib ± rytuksymab (2A),</li> <li>• ibrutynib ± rytuksymab (2A),</li> <li>• ibrutynib, lenalidomid, rytuksymab (2B),</li> <li>• <b>lenalidomid</b> ± rytuksymab (2A),</li> <li>• PEP-C (prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosfamid) ± rytuksymab (3),</li> <li>• RCHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) (2B),</li> <li>• VR-CAP (bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon) (2B),</li> <li>• wenetoklaks (2A).</li> </ul> <p>Przeszczep allogeniczny jest opcją dla pacjentów w ramach konsolidacji w II linii leczenia.</p>
BSH 2018	<p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie ma złotego standardu w leczeniu nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą. Wybór terapii po nawrocie zależy od wieku pacjenta, chorób</li> </ul>



Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>współistniejących, stanu sprawności oraz leczenia stosowanego w ramach pierwszej linii (1B);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibrutinib jest najbardziej aktywną pojedynczą cząsteczką w leczeniu nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą i powinien zostać rozważony jako opcja terapeutyczna (1A);</li> <li>• Terapia nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą powinna opierać się na innym chemoterapeutyku niż ten stosowany w pierwszej linii leczenia (1A);</li> <li>• Rytuksymab powinien być podawany w skojarzeniu z innym chemoterapeutykiem podczas leczenia nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą (1A);</li> <li>• Aktywność nowych substancji wzrasta, gdy podawane są z rytuksymabem (1B);</li> <li>• Istnieje niewiele dowodów potwierdzających rolę rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym po leczeniu nawrotowym.</li> </ul> <p>Przeszczep w leczeniu MCL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auto-HSCT powinno zostać rozważone jako leczenie konsolidacyjne u pacjentów uważanych za wymagających intensywnej terapii. Pacjentów powyżej 60 r.ż. należy poddać dokładnej ocenie pod względem przydatności do tego leczenia (1A);</li> <li>• Auto-HSCT w leczeniu konsolidacyjnym pierwszej odpowiedzi przyniesie największe korzyści tym pacjentom, którzy osiągnęli całkowitą remisję (1A);</li> <li>• Auto-HSCT znacznie wydłuża czas do nawrotu choroby, nie ma danych naukowych, które potwierdzają wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (OS) (1A);</li> <li>• Stosowanie rytuksymabu zaleca się po Auto-HSCT u pacjentów w dobrej formie leczonych intensywną terapią indukcyjną (1A);</li> <li>• Allo-HSCT powinien być rozważany po drugiej remisji dla chorych w dobrej formie. Intensywność schematu kondycjonowania powinna być wybrana indywidualnie dla każdego pacjenta (1C);</li> <li>• Allo-HSCT może być skuteczny w leczeniu pacjentów z nawrotem choroby po Auto-HSCT (1B);</li> <li>• Allo-HSCT jako część leczenia pierwszego rzutu należy rozważyć tylko u pacjentów z chorobą wysokiego ryzyka, a najlepiej w kontekście badania klinicznego (1C).</li> </ul>

## Rekomendacje NCCN 2018:

1 - Rekomendacja na podstawie dowodów wysokiego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa;

2A - Rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa;

2B - Rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, ogólna opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa;

3 - Rekomendacja na podstawie dowodów jakiegokolwiek poziomu, istotna niezgodność członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

## Rekomendacje BSH 2018:

Stopień 1A: Silna rekomendacja (stosowana u większości pacjentów w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o wysokiej jakości.

Stopień 1B: Silna rekomendacja (może być zastosowana u większości pacjentów w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o średniej jakości.

Stopień 1C: Silna rekomendacja (ale może ulec zmianie, gdy będzie dostępny dowód o wysokiej jakości), dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości.

Stopień 2A: Słaba rekomendacja (najlepsza metoda działania może być różna w zależności od okoliczności lub wartości uznawanych przez pacjenta bądź społeczeństwo), dowód o wysokiej jakości.

Stopień 2B: Słaba rekomendacja (najlepsza metoda działania może być różna w zależności od okoliczności lub wartości uznawanych przez pacjenta lub społeczeństwo), dowód o średniej jakości.

Stopień 2C: Bardzo słaba rekomendacja (zastosowanie innych metod alternatywnych może być równie uzasadnione), dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości.

## 2.1.8 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą (druga lub dalsze linie leczenia), co jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym lenalidomidu (ChPL Revlimid).

### 2.1.8.1 Liczebność populacji docelowej

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono chorych zmieniających linię leczenia. W pierwszym roku uwzględniono pacjentów z uprzednio zdiagnozowanym chłoniakiem z komórek płaszczą podczas rozpoczęcia programu, a w drugim i trzecim roku refundacji chorych nowo diagnozowanych.

Dane źródłowe wykorzystane do oszacowania populacji docelowej zaczerpnięto z Analizy Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4351.37.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją ibrutynibu (Imbruvica®) w ramach programu lekowego: Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą. Różnice w liczebnościach wynikają z aktualizacji danych (Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016).

Nie odnaleziono dokładnych danych na temat chorobowości MCL w Polsce. Przy oszacowaniu liczebności pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą, których można leczyć lenalidomidem wykorzystano współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii z rejestru *Haematological Malignancy Research Network* (HMRN; dane na lata 2007-2016) (HMRN).

Współczynnik 10 letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii wynosi, zgodnie z danymi z rejestru HMRN, 3,7 na 100 tys. osób. Przyjmując taki sam współczynnik dla populacji Polski, liczba pacjentów chorujących na MCL w Polsce wynosi ok. 1 422.

Liczbę pacjentów nowo diagnozowanych w każdym roku analizy oszacowano na 245 pacjentów na podstawie publikacji Gałazka 2007 (dane z Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego na 2006 r.; Gałazka 2007). Ze względu na brak aktualnych danych, uwzględniono prognozowany wzrost zapadalności na MCL w Polsce. Za wzrost liczebności nowych przypadków MCL przyjęto wzrost liczby zachorowań na wszystkie chłoniaki niezłaznicze ogółem z Krajowego Rejestru Nowotworowego (KRN) między 2006 r. a 2015 r. (ostatnie dostępne dane) wynoszący 30,4% (Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016) - patrz tabela poniżej.

**Tab. 9. Wzrost liczby rocznych zachorowań na chłoniaki niezłaznicze (na podstawie danych KRN).**

Rok	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Liczba pacjentów	2426	2491	2513	2584	2737	2700	3005	2914	3257	3164

Odsetki pacjentów z MCL stosujących leczenie I lub dalszej linii, kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii oraz pacjentów kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem w danym roku analizy otrzymano na podstawie ankiety trzech ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka - patrz: [REDACTED]  
[REDACTED] *Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Analiza wpływu na budżet, Warszawa, 2018* i tabela poniżej.

Tab. 10. Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (pacjenci zmieniający linię leczenia w danym roku).

Parametr	Wartość	Źródło
I rok - pacjenci zdiagnozowani podczas rozpoczęcia programu (liczebność wynikająca z chorobowości)		
Liczba chorych na MCL w Polsce*	1 422	Dane GUS na 31.12.2016 r. i współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii - rejestr HMRN na podstawie danych za lata 2007-2016 (3,7/100 tys. os.)
Odsetek pacjentów z MCL stosujących leczenie (I linia lub dalsze)*	■	Opinia ekspertów - średnia
Liczba pacjentów z MCL stosujących leczenie (I linia lub dalsze)	■	Obliczone na podstawie odsetków podanych przez ekspertów
Odsetek pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii*	■	Opinia ekspertów - średnia
Liczba pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii	■	Obliczone na podstawie odsetków podanych przez ekspertów
II i III rok - pacjenci nowo diagnozowani (liczebność wynikająca z zapadalności rocznej)		
Liczba nowych przypadków MCL w roku 2006*	245	Gaździuszka 2007 (Krajowy Rejestr Nowotworów Układu Limfatycznego)
Prognozowany wzrost zapadalności MCL w Polsce*	30,4%	Dane KRN dla NHL
Zapadalność roczna na MCL w Polsce	320	Obliczone na podstawie Gaździuszka 2007 i KRN
Odsetek pacjentów z MCL stosujących leczenie (I linia lub dalsze)	■	Opinia ekspertów - średnia
Liczba pacjentów z MCL stosujących leczenie (I linia lub dalsze)	■	Obliczone na podstawie odsetków podanych przez ekspertów
Odsetek pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii	■	Opinia ekspertów - średnia
Liczba pacjentów z MCL kwalifikujących się do leczenia co najmniej II linii	■	Obliczone na podstawie odsetków podanych przez ekspertów

\*Dane testowane w ramach analizy wrażliwości w Analizie wpływu na budżet.

Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi [REDACTED] pacjentów zdiagnozowanych w I roku i zmieniających linię leczenia MCL w tym roku oraz po [REDACTED] pacjentów nowo zdiagnozowanych w II i III roku, zmieniających linię leczenia w danym roku (patrz: [REDACTED] *Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą. Analiza wpływu na budżet, Warszawa, 2018*).

### 3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest lenalidomid (Revlimid®, ██████████) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu lenalidomidu do obrotu w analizowanej populacji chorych została wydana w dniu 28 stycznia 2016 r.

Szczegółowe dane dotyczące lenalidomidu przedstawiono poniżej.

#### 3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące lenalidomidu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*; ChPL Revlimid).

**Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	Revlimid® 5, 10, 15 i 25 mg kapsułka twarda Produkt Revlimid® jest dostępny w opakowaniach zawierających 21 kapsułek: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 mg, 21 kaps., 5909990086771;</li> <li>• 15 mg, 21 kaps., 5909990086764;</li> <li>• 10 mg, 21 kaps., 5909990086702;</li> <li>• 5 mg, 21 kaps., 5909990086696;</li> <li>• 2,5 mg, 21 kaps., 5909991185626;</li> <li>• 2,5 mg, 7 kaps., 5909991185633.</li> </ul> Dostępny jest również lenalidomid w dawkach 7,5 i 20 mg, jednak nie jest on refundowany w Polsce.
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Inne leki o działaniu immunosupresyjnym. Kod ATC: L04AX04
<b>Substancja czynna</b>	Lenalidomid
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli. Etapy zmniejszania dawki: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawka początkowa: 25 mg raz na dobę w dniach 1 do 21, co 28 dni;</li> <li>• Poziom dawki -1: 20 mg raz na dobę w dniach 1 do 21, co 28 dni;</li> <li>• Poziom dawki -2: 15 mg raz na dobę w dniach 1 do 21, co 28 dni;</li> <li>• Poziom dawki -3: 10 mg raz na dobę w dniach 1 do 21, co 28 dni;</li> <li>• Poziom dawki -4: 5 mg raz na dobę w dniach 1 do 21, co 28 dni;</li> <li>• Poziom dawki -5: 2,5 mg raz na dobę w dniach 1 do 21, co 28 dni (w krajach, w których dostępny jest</li> </ul>

	<p>produkt w kapsułkach o mocy 2,5 mg), 5 mg co drugi dzień w dniach 1 do 21, co 28 dni.</p> <p>Szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku wystąpienia trombocytopenii, neutropenii, reakcji typu „<i>tumour flare</i>” i zdarzeń niepożądanych oraz zalecenia dla szczególnych grup pacjentów przedstawiono w ChPL.</p>
<p><b>Droga podania</b></p>	<p>Podanie doustne.</p> <p>Lenalidomid w kapsułkach należy zażywać doustnie, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w którym zaplanowane zostało podanie produktu. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez.</p> <p>W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia.</p>
<p><b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b></p>	<p>Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-<math>\alpha</math> i IL-6) przez monocyty.</p> <p>W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, wykazano selektywną zdolność lenalidomidu do hamowania wzrostu nieprawidłowych klonów komórkowych przez wywołanie apoptozy w komórkach z delecją 5q.</p> <p>Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową w kompleksie ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. <i>deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1</i>), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W obecności lenalidomidu cereblon wiąże białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym.</p>

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 12. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2007. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2017.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Szpiczak mnogi</u> Lenalidomid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z noworozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>Lenalidomid w terapii skojarzonej jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.</p> <p>Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.</p> <p><u>Zespoły mielodysplastyczne</u> Lenalidomid w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.</p> <p><u>Chłoniak z komórek płaszczą</u> Lenalidomid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	<p>We wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespoły mielodysplastyczne (EMA opinion on orphan designation MDS);</li> <li>• chłoniak z komórek płaszczą (EMA opinion on orphan designation MCL).</li> </ul> <p>Produkt Revlimid® otrzymał również status leku sierocego we wskazaniu szpiczaka mnogiego 12 grudnia 2003 roku, jednak został on wycofany w czerwcu 2017 roku po 10-cio letnim okresie wyłączności na rynku (EMA opinion on orphan designation MM).</p>
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. <i>EURD list</i>), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>



### 3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Kobiety ciężarne.
- Kobiety mogące zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży.

### 3.1.3 Przedawkowanie

Brak jest specyficznych doświadczeń w leczeniu przedawkowania lenalidomidu u pacjentów, chociaż w badaniach z różnymi dawkami niektórzy pacjenci otrzymywali dawkę do 150 mg, natomiast w badaniach z pojedynczą dawką niektórzy pacjenci otrzymali dawkę do 400 mg. Działania toksyczne ograniczające dawkę w tych badaniach miały głównie charakter hematologiczny. W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie wspomagające.

### 3.1.4 Działania niepożądane

#### Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą opiera się na danych pochodzących od 254 pacjentów uczestniczących w randomizowanym badaniu fazy II z grupą kontrolną, MCL-002.

Ponadto, w tabeli poniżej uwzględniono działania niepożądane pochodzące z badania uzupełniającego MCL-001.

Ciężkie działania niepożądane, które w badaniu MCL-002 obserwowano z większą częstością (z różnicą co najmniej 2 punktów procentowych) w grupie otrzymującej lenalidomid, w porównaniu do grupy kontrolnej:

- neutropenia (3,6%),
- zatorowość płucna (3,6%),
- biegunka (3,6%).

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, które w badaniu MCL-002 występowały częściej w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu do grupy kontrolnej, były: neutropenia (50,9%), niedokrwistość (28,7%), biegunka (22,8%), zmęczenie (21,0%), zaparcie (17,4%), gorączka (16,8%) oraz wysypka (w tym alergiczne zapalenie skóry) (16,2%).

W badaniu MCL-002 wystąpił znaczący, ogólny wzrost liczby wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni). U pacjentów z dużym rozmiarem guza w chwili rozpoczęcia leczenia występuje zwiększone ryzyko wczesnego zgonu; odnotowano 16/81 (20%) wczesnych zgonów w grupie otrzymującej lenalidomid i 2/28 (7%) wczesnych zgonów w grupie kontrolnej. W ciągu 52 tygodni wartości te wynosiły odpowiednio 32/81 (39,5%) oraz 6/28 (21%).

W trakcie 1. cyklu leczenie przerwano u 11/81 (14%) pacjentów z dużym rozmiarem guza w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu do 1/28 (4%) pacjentów z grupy kontrolnej. Głównym powodem przerwania leczenia u pacjentów z dużym rozmiarem guza, w 1. cyklu w grupie otrzymującej lenalidomid były zdarzenia niepożądane - 7/11 (64%).

Duży rozmiar guza zdefiniowano jako przynajmniej jedną zmianę o średnicy  $\geq 5$  cm lub 3 zmiany o średnicy  $\geq 3$  cm.

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały włączone do odpowiednich kategorii zgodnie z największą częstością występowania w głównym badaniu klinicznym.

**Tab. 13. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą leczonych lenalidomidem.**

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)*, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie płuc* <u>Często</u> Zapalenie zatok	<u>Często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)*, zapalenie płuc*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<u>Często</u> Reakcja typu „tumour flare”	<u>Często</u> Reakcja typu „tumour flare”, rak kolczystokomórkowy skóry*, rak podstawnokomórkowy skóry*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia, neutropenia*, leukopenie*, niedokrwistość* <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna*	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia, neutropenia*, niedokrwistość* <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna*, leukopenie*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała, hipokalemia <u>Często</u> Odwodnienie*	<u>Często</u> Odwodnienie*, hiponatremia, hipokalcemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Często</u> Bezsennaść	
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> Zaburzenia smaku, ból głowy, neuropatia obwodowa	<u>Często</u> Czuciowa neuropatia obwodowa, letarg

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia serca		<u>Często</u> Zawał mięśnia sercowego (włączając ostre przypadki)*, niewydolność serca*
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> Niedociśnienie*	<u>Często</u> Zakrzepica żył głębokich*, zatorowość płucna*, niedociśnienie*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność*	<u>Często</u> Duszność*
Zaburzenie żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka*, nudności*, wymioty*, zaparcie <u>Często</u> Ból brzucha*	<u>Często</u> Biegunka*, ból brzucha*, zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki (w tym alergiczne zapalenie skóry), świąd <u>Często</u> Poty nocne, sucha skóra	<u>Często</u> Wysypki
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból pleców <u>Często</u> Ból stawów, ból kończyny, osłabienie mięśniowe*	<u>Często</u> Ból pleców, osłabienie mięśniowe*, ból stawów, ból kończyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		<u>Często</u> Niewydolność nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, astenia*, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne (włączając gorączkę*, kaszel) <u>Często</u> Dreszcze	<u>Często</u> Gorączka*, astenia*, zmęczenie*

\* Zdarzenia niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych dotyczących zespołów mielodysplastycznych.

Algorytm stosowany przy chłoniaku z komórek płaszczą:

- Badanie fazy II z grupa kontrolną dotyczące chłoniaka z komórek płaszczą
  - Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, z częstością występowania  $\geq 5\%$  wśród pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz przynajmniej 2% różnica w częstości występowania pomiędzy pacjentami przyjmujących lenalidomid, a pacjentami z grupy kontrolnej.

- o Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia u  $\geq 1\%$  pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz przynajmniej 1% różnica w częstości występowania pomiędzy pacjentami przyjmującymi lenalidomid, a pacjentami z grupy kontrolnej.
- o Wszystkie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane u  $\geq 1\%$  pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz przynajmniej 1% różnica w częstości występowania pomiędzy pacjentami przyjmującymi lenalidomid, a pacjentami z grupy kontrolnej.
- Badanie fazy II bez grupy kontrolnej:
  - o Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów.
  - o Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia u co najmniej 2 pacjentów.
  - o Wszystkie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane u co najmniej 2 pacjentów.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu

Dodatkowo, poza działaniami niepożądanymi zgłoszonymi w kluczowych badaniach klinicznych, w poniższej tabeli opisane zostały działania zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

**Tab. 14. Działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych lenalidomidem.**

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Nieznana</u> Zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca oraz zapalenia wątroby typu B	<u>Nieznana</u> Zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca oraz zapalenia wątroby typu B
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy)		<u>Rzadko</u> Zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Nieznana</u> Hemofilia nabyta	
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Nieznana</u> Odrzucenie przeszczepu narządu mięszowego	
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Często</u> Nadczynność tarczycy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		<u>Nieznana</u> Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych
Zaburzenie żołądka i jelit		<u>Nieznana</u> Zapalenie trzustki, perforacja przewodu pokarmowego (obejmuje perforacje wyrostka

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
		robaczkowego, jelita cienkiego i grubego)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby	<u>Nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		<u>Niezbyt często</u> Obrzęk naczynioruchowy <u>Rzadko</u> Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka <u>Nieznana</u> Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Revlimid).

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce leczenie chłoniaka z komórek płaszczka lenalidomidem nie jest refundowane.

Lenalidomid jest aktualnie dostępny w ramach programów lekowych:

- w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego;
- w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.).

### 3.2.1 Warunki refundacji dla lenalidomidu

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (poprzez utworzenie nowego programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka) dla lenalidomidu finansowanego w ramach grupy limitowej 1120.0, Lenalidomid w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	bezpłatny
Poziom odpłatności	0,00 PLN
Grupa limitowa	1120.0, Lenalidomid
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	████

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla lenalidomidu

Lenalidomid jest aktualnie refundowany w ramach grupy limitowej 1120.0, Lenalidomid w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie lub włączenie analizowanego leku do którejś z istniejących grup limitowych nie będzie konieczne.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla lenalidomidu w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego o stosowanie w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

**W związku z powyższym, lenalidomid kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).**

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” (Ustawa refundacyjna 2011).

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższość lenalidomidu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (Analiza kliniczna), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu lenalidomidu (Revlimid®, kaps. twarde) dla opakowań zawierających odpowiednio 5 mg, 10 mg, 15 mg i 25 mg leku przyjęto ██████████

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że w ramach dostosowywania dawki preparatu istnieje możliwość przyjmowania przez chorych dawki 20 mg (patrz rozdz. 3.1), która nie jest dostępna w Polsce. W takim przypadku pacjent będzie przyjmować kapsułkę zawierającą 15 mg lenalidomidu oraz dodatkowo kapsułkę zawierającą 5 mg leku, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]



### 3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Lenalidomid nie był oceniany przez AOTMiT w analizowanym wskazaniu.

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii chłoniaka z komórek płaszczą przedstawiono poniżej.

**Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii chłoniaka z komórek płaszczą.**

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2018 z dnia 21 maja 2018 roku;</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 51/2018 z dnia 25 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250812,</li> <li>• Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250829,</li> </ul> <p>we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leków stosowanych w ramach chemioterapii i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania instrumentu podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Lek znany, ale nowy w zakresie w/w wskazania, wydłużający okres przeżycia bez progresji choroby.</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produkt leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250829;</li> <li>• Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250812;</li> </ul> <p>w ramach chemioterapii we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produkt Bortezomib Zentiva we wnioskowanym wskazaniu. W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie porównujące bortezomib skojarzony z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, prednizonem (BR-CAP) vs winkrystyna skojarzona z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, prednizonem (R-CHOP) u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą stopnia II, III i IV, którzy nie są rozważani jako kandydaci do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych. W ramach tego</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>badania wskazano, że stosowanie BR-CAP w porównaniu z R-CHOP wiąże się istotnie statystycznie niższym o 37% ryzykiem wystąpienia progresji choroby dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy. Jednakże interpretując ten wynik należy mieć na uwadze, że analiza podgrup w wykonaniu niezależnej komisji wykazała spójność wyników na korzyść interwencji, lecz nie wszystkie różnice są istotne statystycznie i można zaobserwować, że wyniki są lepsze wśród pacjentów młodszych i w lepszym początkowym stanie zdrowia. Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że osiągnięty wynik jest gorszy w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej w zestawieniu z wynikiem dla populacji ogólnej. Wyniki analizy ekonomicznej (przy uwzględnieniu cen efektywnych) wskazują na opłacalność wnioskowanej interwencji. Jednakże należy mieć na uwadze fakt, iż analiza w podgrupach wykazała na brak istotnego statystycznie wpływu wnioskowanej interwencji w zakresie przeżycia wolnego od progresji w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej. Wszystkie rekomendacje kliniczne jak i refundacyjne pozytywnie odnoszą się do wnioskowanej interwencji. Dlatego też Prezes Agencji biorąc je pod uwagę, uważa za zasadne finansowanie schematu BR-CAP w omawianym wskazaniu. Jednakże mając na względzie ograniczenia dotyczące przedstawionych analiz, wnioskodawca powinien przedstawić propozycję instrumentu dzielenia ryzyka, który to pozwalałby zmniejszyć niepewność przedstawionych wyników np. poprzez mechanizmy oparte o capping bądź też uwzględniające uzyskane wyniki.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 2/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku</b></p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak rozlany z dużych komórek B-DLBCL</p>	-

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>(ICD-10 C83, C85.7), przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B -Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83), pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84), chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81). Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak grudkowy -transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7), chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7).</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Przedstawiono rekomendacje kliniczne 3 organizacji - polskiej (PTOK), europejskiej (ESMO) i brytyjskiej (NICE). Jedynie wytyczne europejskie ESMO 2015 w trzech na sześć analizowanych wskazaniach - w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), przewlekłej białaczce limfocytowej (PBL)/chłoniaku z małych limfocytów B - Zespole Richtera (RS) oraz pozawęzłowym chłoniaku z komórek T wskazywały na możliwość stosowania schematu leczenia zawierającego oksaliplatynę. W przypadku transformacji chłoniaka grudkowego żadne z wytycznych nie wskazywały na stosowanie oksaliplatyny, podobnie jak w przypadku chłoniaka z komórek płaszczka, przy którym jako opcję leczenia wskazywano przede wszystkim terapie oparte na rytuksymabie. W przypadku chłoniaka Hodgkina również nie wskazano na stosowanie oksaliplatyny, ale w wytycznych polskich jako terapię najczęściej stosowaną w tym wskazaniu wymieniono schematy oparte na cisplatynie, która jest związkiem platyny. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla substancji czynnej oksaliplatyna w analizowanych wskazaniach.</p>	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr</b>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>1/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku;                      Rekomendacja nr 1/2017 z dnia 13 stycznia 2017 r.                      Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991195144, w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)”.                      Uzasadnienie stanowiska:                      Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy pacjentami leczonymi ibrutynibem (IBR), a temsyrolimusem (TEM) lub IBR, a wyborem lekarza (WB), w porównaniu pośrednim (IBR vs. TEM w badaniu Dreyling 2016 HR=0,76 [95% CI: 0,53; 1,09]; p=0,1324; IBR vs. WB HR=0,59 [95% CI: 0,31; 1,1] dla max. czasu obserwacji wynoszącego 24 miesiące i HR=0,61 [95% CI: 0,34; 1,1] dla max. czasu obserwacji wynoszącego 31 miesięcy). W badaniu Dreyling 2016 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie IBR, a w grupie TEM wynosiła 21,3 miesiąca (przedziału ufności nie podano). Przeżycie całkowite było drugorzędowym punktem końcowym wszystkich przytoczonych badań.                      W większości rekomendacji refundacyjnych wydanych przez agencje HTA innych krajów pojawia się odniesienie do niskiej efektywności kosztowej leku w porównaniu do efektów zdrowotnych. Lek nie jest efektywny kosztowo wg przyjętych w Polsce warunków jego oceny. Zaproponowany RSS nie zapewnia efektywności kosztowej.</p>	<p>leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 120 szt. w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)”.                      Uzasadnienie stanowiska:                      Analiza ekonomiczna wykazała, że pomimo zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka stosowanie ibrutynibu w porównaniu z „wyborem lekarza” jest kosztowo nieefektywne.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 122/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r.</p>	<p>Stanowisko:                      Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną bendamustinum hydrochloridum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w ramach grupy limitowej „1115.0, Bendamustyna” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p>	<p>-</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Wnioskowane wskazania pozarejestacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczka (C83.1, C85.7) - leczenie I linii w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania schematów leczniczych zawierających antracykliny</li> <li>- Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczka (C83.1, C85.7) - wznowa lub progresja choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii</li> <li>- Chłoniaki z obwodowych komórek T (C84.2, C84.4, C84.5) - oporność lub wznowa po leczeniu I linii.</li> </ul> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Stabej/umiarkowanej jakości dowody naukowe, przede wszystkim badania jednoramienne i pojedyncze badania randomizowane, prowadzone w większości na ograniczonych liczebnie populacjach chorych, bezpośrednio lub pośrednio wskazują na skuteczność bendamustyny we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych. Bendamustyna wykazuje w nich zadowalającą skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Brak jest dostępnych analiz farmakoekonomicznych pozwalających bezpośrednio ocenić efektywność kosztową interwencji w Polsce, jednak analizy farmakoekonomiczne zastosowania bendamustyny z rytuksymabem u chorych z chłoniakami niehodgkinowskimi prowadzone w innych krajach pozwalają pośrednio sądzić o jej zadowalającej efektywności kosztowej.</p>	

### 3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla lenalidomidu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczą. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada - <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla lenalidomidu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2016	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczą	<b>Wstrzymana</b> (producent nie będzie składał wniosku o opinię).
SMC 2016	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczą	<b>Lenalidomid (Revlimid®) nie został zaakceptowany</b> z powodu braku dostarczenia odpowiedniej dokumentacji dla tego wskazania przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.
AWMSG 2016	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczą	Z powodu braku dostarczenia odpowiedniej dokumentacji przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu <b>lenalidomid (Revlimid®) nie może być zatwierdzony do stosowania w Walii</b> w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
HAS 2017	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczą	HAS rekomenduje umieszczenie lenalidomidu ( <b>Revlimid®</b> ) w monoterapii na liście leków

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		refundowanych w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.
NHCI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC 2016	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczą	PBAC <b>odrzuć umieszczenie lenalidomidu na liście leków refundowanych</b> w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą na podstawie niepewnej skuteczności, braku wykazanego wydłużenia przeżycia całkowitego w badaniu klinicznym oraz niepewnej efektywności kosztowej.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C (Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) - odpowiednio w rozpoznaniu C83.1 oraz C85.7 - są następujące substancje czynne:

- asparaginaza;
- bendamustyna;
- bleomycyna;
- karboplatyna;
- chlorambucyl;
- cisplatyna;
- kladrybina;
- cyklofosfamid;
- cytarabina;
- dakarbazyna;
- doksorubicyna;
- epirubicyna;
- etopozyd;
- fludarabina;
- gemcytabina;
- hydroksykarbamid;
- idarubicyna (tylko w rozpoznaniu C85.7);
- ifosfamid;
- interferon alfa-2a (tylko w rozpoznaniu C85.7);
- melfalan;
- merkaptopuryna;
- metotreksat;
- mitoksantron;
- pegaspargaza;
- pleryksafor;
- rytuksymab (tylko w rozpoznaniu C85.7);



- tiotepa;
- tioguanina;
- winblastyna;
- winkrystyna.

Dodatkowo, w szerszym niż wnioskowane wskazaniu, w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, w ramach programu lekowego „piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)” refundowany jest piksantron, a w ramach programu lekowego „leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83)” refundowany jest rytuksymab.

Poszczególne preparaty refundowane w rozpoznaniach C83.1 i C85.7, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w aneksie 6.2.

## 3.3 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

### 3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

**Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej (patrz rozdz. 2.1.7) wskazują, że nie ma złotego standardu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą.** Wybór terapii po nawrocie zależy od wieku i stanu sprawności pacjenta oraz leczenia stosowanego w ramach pierwszej linii. W przypadkach progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii oraz nawrotu stosuje się programy chemioterapii lub immunochemioterapii zawierające inne leki niż w leczeniu początkowym (z wyjątkiem rytuksymabu, który może być stosowany zarówno w I linii, jak i po nawrocie choroby). W niektórych wytycznych zaleca się także stosowanie nowych leków, takich jak temsyrolimus, bortezomib i lenalidomid, w ramach badań klinicznych.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 roku najważniejsze wnioski płynące z analizy rekomendacji klinicznych w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą są następujące:

- **Nie ma złotego standardu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą.**
- **Zachodzi konieczność zindywidualizowanego podejścia** w zależności od stanu chorego. Dopuszczalne są zarówno mono- jak i polichemioterapie, choć częściej wymieniane są polichemioterapie, a monoterapie najczęściej dotyczą leków nowych, nietestowanych w kombinacjach z innymi lekami. Podkreślana jest konieczność doboru leków niestosowanych w poprzednich liniach leczenia (z wyjątkiem rytuksymabu).
- Większość rekomendacji podkreśla konieczność rozważenia auto- lub allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych w przypadku, gdy stan chorego na to pozwala. Komentarz analityka: W rozważanej populacji pacjentów przeszczep nie stanowi alternatywny, ponieważ populację docelową stanowią pacjenci już wcześniej przeleczeni, ze stwierdzonym nawrotem lub opornością.
- **Rekomendacje wymieniają rytuksymab jako zalecany składnik chemioterapii nawrotowego lub opornego MCL;** najczęściej podawany z bendamustyną, ale też w innych schematach (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016).

W analizowanym wskazaniu refundowanych jest 30 substancji czynnych (patrz rozdz. 3.2.5). W poniższej tabeli przedstawiono schematy leczenia stosowane w przypadku nawrotu chłoniaka po leczeniu pierwszej linii uwzględnione w publikacji Szymczyk 2015 (Szymczyk 2015).

**Tab. 20. Schematy leczenia stosowane w przypadku nawrotu chłoniaka po leczeniu pierwszej linii (Szymczyk 2015).**

Nazwa leku/schematu leczenia	Substancje czynne w ramach schematu leczenia
R-FCM	rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron
R-DHAP	rytuksymab, cisplatyna, wysokie dawki cytarabiny, deksametazon
R-GemOX	rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna
RB	rytuksymab, bendamustyna
R-BAC	rytuksymab, bendamustyna, arabinozyd cytozyny
bortezomib*	-
temsirolimus*	-
lenalidomid*	-
ibrutynib*	-

\* w monoterapii lub terapii skojarzonej.

Z uwagi na brak możliwości wyodrębnienia wiodącego schematu leczenia w nawracającym lub opornym na leczenie MCL oraz po uwzględnieniu opinii analityków AOTMiT przedstawionej w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016), uznano, że **odpowiednim komparatorem dla lenalidomidu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka powinny być leki stosowane w ramach wyboru lekarza („wybór lekarza”)**.

W opinii analityków AOTMiT przedstawionej w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016) **„wybór lekarza” powinien odzwierciedlać polską praktykę kliniczną, a więc głównie schematy polichemioterapii**. Dopuszczalne są zarówno mono- jak i polichemioterapie, choć częściej wymieniane są polichemioterapie, a monoterapie najczęściej dotyczą leków nowych, nietestowanych w kombinacjach z innymi lekami.

Przeprowadzono badanie ankietowe dotyczące m.in. terapii stosowanych w ramach wyboru lekarza. W badaniu wzięło udział 3 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka w Polsce.

Wykazano, że najczęściej stosowanymi terapiami w Polsce (odsetek chorych wskazany przez ekspertów >5,0%) są:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]





### 3.3.2 Charakterystyka przykładowych komparatorów stosowanych w ramach wyboru lekarza

Z danych NFZ wynika, że najczęściej stosowanymi w leczeniu pacjentów zaklasyfikowanych do kodów ICD-10: C83.1 i C85.7 w 2015 r. substancjami były: rytuksymab (prawie 3 tys. pacjentów), ondansetron (przeszło 2 tys. pacjentów), cyklofosfamid (niecałe 2 tys. pacjentów), winkrystyna (przeszło tysiąc pacjentów) oraz doksorubicyna (przeszło tysiąc pacjentów). Nie ma możliwości wyodrębnienia wśród tych pacjentów chorych z MCL, dla których zgodnie ze stosowaną w Polsce wersją klasyfikacji ICD-10 brak jest wyodrębnionego specyficznego kodu. Dodatkowo rytuksymab wchodzi w skład większości schematów chemioterapii podawanych pacjentom z MCL (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016).

Zgodnie z wynikami badania ankietowego (patrz rozdz. 3.3.1) [REDACTED]

#### 3.3.2.1 Rytuksymab

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rytuksymabu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA; ChPL MabThera).

Tab. 22. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	MabThera® 100 i 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1400 i 1600 mg roztwór do wstrzykiwań Produkt MabThera® jest dostępny w opakowaniach zawierających: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mg, 10 ml, 2 fiołki, 5909990418817;</li> <li>• 500 mg, 50 ml, 1 fiołka, 5909990418824;</li> <li>• 1400 mg, 50 ml, 1 fiołka, 5902768001099;</li> </ul> Dostępny jest również rytuksymab w dawce 1600 mg, 13,4 ml, 1 fiołka, jednak nie jest on refundowany w Polsce.
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC02
<b>Substancja czynna</b>	Rytuksymab
<b>Wskazanie</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą
<b>Dawkowanie</b>	<u>Nieziarnicze chłoniaki grudkowe</u> Terapia skojarzona Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie Zalecana dawka rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na

	<p>leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <p><b>Monoterapia</b></p> <p>Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie</p> <p>Zalecana dawka rytuksymabu w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylnych raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.</p> <p>W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki nieziarnicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie rytuksymabem w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylnych jeden raz w tygodniu, przez cztery tygodnie.</p> <p><u>Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B</u></p> <p>Rytuksymab powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP.</p> <p>Zalecana dawka wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności rytuksymabu w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B.</p> <p>Szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania oraz zalecenia dla szczególnych grup pacjentów przedstawiono w ChPL.</p>
<b>Droga podania</b>	<p>Przygotowany roztwór rytuksymabu należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.</p> <p>Szczegółowe zalecenia dotyczące metody podania przedstawiono w ChPL.</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w &gt; 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych z komórek B.</p> <p>Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek.</p> <p>Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p> <p>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC),</p>

	<p>związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcγ, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>
--	--

### 3.3.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny rytuksymabu.

Tab. 23. Status rejestracyjny rytuksymabu.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2008.</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Chłoniaki nieziarnicze (NHL)</u> Rytuksymab jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią. Rytuksymab jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. Rytuksymab w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. Rytuksymab jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).</p> <p><u>Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)</u> Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym rytuksymabem, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Rytuksymab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF). Wykazano, że podawanie rytuksymabu w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.</p> <p><u>Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń</u></p>



	Rytuksymab w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i> , GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. <i>microscopic polyangiitis</i> , MPA).
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

### 3.3.2.1.2 Przeciwwskazania

**Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową:**

- Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Czynne, ciężkie zakażenia.
- Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

### 3.3.2.1.3 Przedawkowanie

Ograniczone dane dotyczące stosowania wyższych niż zatwierdzone dawek rytuksymabu do stosowania dożylnego pochodzą z badań klinicznych. Największą przebadaną u ludzi dożylną dawką rytuksymabu jest 5000 mg (2250 mg/m<sup>2</sup>). Dawka ta została zbadana w badaniu z eskalacją dawki u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych zagrożeń dla bezpieczeństwa.

W przypadku przedawkowania leku należy natychmiast przerwać podawanie wlewu i prowadzić ścisłą obserwację pacjenta.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono pięć przypadków przedawkowania rytuksymabu. Trzy przypadki nie były zgłaszane jako zdarzenie niepożądane. Natomiast dwa zdarzenia niepożądane, które były zgłaszane dotyczyły objawów grypopodobnych po dawce 1,8 g rytuksymabu i zakończonej zgonem niewydolności oddechowej po dawce 2 g rytuksymabu.

### 3.3.2.1.4 Działania niepożądane

**Doświadczenie dotyczące pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa rytuksymabu w leczeniu chłoniaków niezaiamiczych i przewlekłej białaczki limfocytowej został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach porejestracyjnych typu PMS (ang. *Postmarketing surveillance*). U tych pacjentów w leczeniu stosowano rytuksymab albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią.

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) leku u pacjentów otrzymujących rytuksymab były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1 % po 8 dawkach rytuksymabu.

Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55 % pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z chłoniakami niezaiarniczymi oraz u 30-50 % pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się:

- działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza);
- infekcje;
- zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Do innych odnotowanych poważnych działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wielogniskową (PML).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych dla rytuksymabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w poniższej tabeli. W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Występowanie zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”.

Tab. 24. Polekowe działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i PBL leczonych rytuksymabem w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli	posocznica, +zapalenie płuc, +infekcje z gorączką, +półpasiec, +zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, +zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B*		poważne infekcje wirusowe, zakażenia wywołane Pneumocystis jirovecii	PML	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia	niedokrwistość, +niedokrwistość plastyczna, +granulocytopenia	zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia		przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy	późna neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyńworruchowy	nadwrażliwość		anafilaksja	zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin**, choroba posurowicza,	związana z wlewem ostra odwracalna małopłytkowość**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia				
Zaburzenia psychiczne			depresja, nerwowość			
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój	zaburzenia smaku		neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzowego***	neuropatia nerwów czaszkowych, utrata innych zmysłów***
Zaburzenia oka		zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek			ciężka utrata widzenia***	
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne, ból ucha				utrata słuchu***
Zaburzenia serca		+zawał serca**,#, arytmia, +migotanie przedsionków, tachykardia, +zaburzenia serca	+niewydolność lewokomorowa, +częstoskurcz nadkomorowy, +częstoskurcz komorowy, +dławica piersiowa, +niedokrwienie	ciężkie zaburzenia serca**,#	niewydolność serca**,#	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
			mięśnia serca, bradykardia			
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie			zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklastyczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		skurcz oskrzeli**, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa	astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja	śródmiąższowa choroba płuc**	niewydolność oddechowa**	nacieki płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła	powiększenie obwodu brzucha		perforacja żołądka lub jelit**	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, +tętno	pokrzywka, potliwość, poty nocne, +choroby skóry			poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksycznorozpływna naskórka (zespół Lyella)**	
Zaburzenia		wzmożone napięcie				

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
mięśniowoszkieletowe i tkanki łącznej		mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek**	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, +zmęczenie, +dreszcze, +niewydolność wielonarządowa**	ból w miejscu wkłucia			
Badania diagnostyczne	obniżony poziom IgG					

W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniało działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych symbolem „+”, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane (≥ stopnia 3 wg kryteriów toksyczności NCI). Odnotowano jedynie najwyższe częstości występowania obserwowane w badaniach;

\* w tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu FCR w u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL;

\*\* Przypadki zakończone zgonem zgłaszane rzadko;

\*\*\* objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii nerwów czaszkowych. Pojawiały się w różnym okresie, nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem;

# obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem;

## w tym przypadki zakończone zgonem.

Niżej wymienione jednostki zostały odnotowane jako działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych, przy czym stwierdzono zbliżoną lub mniejszą częstość występowania w ramieniu terapeutycznym rytuksymabu w porównaniu z ramionami kontrolnymi: toksyczność hematologiczna, zakażenia związane z neutropenią, zakażenia dróg moczowych, zaburzenia czucia, gorączka.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50 % pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, najczęściej podczas pierwszego wlewu i zazwyczaj w czasie od jednej do dwóch godzin od jego rozpoczęcia. Na objawy te składały się głównie gorączka, dreszcze oraz sztywność mięśniowa. Do innych objawów zaliczono zaczerwienienie twarzy, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wymioty, nudności, pokrzywkę/wysypkę, zmęczenie, ból głowy, podrażnienie gardła, nieżyt nosa, świąd, ból, tachykardię, nadciśnienie, spadek ciśnienia, duszność, dyspepsję, osłabienie i cechy zespołu lizy guza. Ciężkie działania niepożądane związane z wlewem (takie jak skurcz oskrzeli czy spadek ciśnienia) wystąpiły w do 12 % przypadków. Dodatkowymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w niektórych przypadkach były: zawał serca, migotanie przedsionków, obrzęk płuc i ostra odwracalna trombocytopenia. Pogorszenie dotyczące uprzednio istniejących chorób serca, takich jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność krążenia czy ciężkie zaburzenia sercowe (niewydolność serca, zawał serca, migotanie przedsionków), obrzęk płuc, niewydolność wielonarządowa, zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin, niewydolność nerek i niewydolność oddechowa rejestrowane były z mniejszą lub nieokreśloną częstością. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie po kolejnych infuzjach i wynosi <1 % pacjentów w 8. cyklu leczenia rytuksymabem (lub zawierającym rytuksymab).

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL MabThera).

### 3.3.2.2 Bendamustyna

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bendamustyny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Levact® (ChPL Levact).

Tab. 25. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	Levact® proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 2,5 mg/ml Produkt Levact® jest dostępny w opakowaniach zawierających: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 fiolek po 25 mg, 5909990802210;</li> <li>• 5 fiolek po 100 mg, 5909990802234.</li> </ul>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące, kod ATC: L01AA09
<b>Substancja czynna</b>	Bendamustyna
<b>Wskazanie</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą
<b>Dawkowanie</b>	<u>Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu odporne na rytuksymab (monoterapia)</u> Chlorowodorek bendamustyny w dawce 120 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1 i 2; co 3 tygodnie. Szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania oraz zalecenia dla szczególnych grup pacjentów przedstawiono w ChPL.
<b>Droga podania</b>	Bendamustynę należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 - 60 minut.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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.

#### 3.3.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny bendamustyny.

Tab. 26. Status rejestracyjny bendamustyny.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia: 3 września 2010
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) - leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę. Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu - w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od 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.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki do puszczenia do obrotu</b>	Bd

### 3.3.2.2.2 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/μl i/lub liczby płytek krwi poniżej 75 000/μl).
- Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia.
- Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią.
- Szczepienie przeciw żółtej febrze.

### 3.3.2.2.3 Przedawkowanie

Podczas podawania leku w 30-minutowym wlewie dożylnym, raz na trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka bendamustyny wynosiła 280 mg/m<sup>2</sup>. Kardiologiczne objawy niepożądane stopnia 2. wg CTC z odpowiadającymi zmianami niedokrwienymi w EKG uznane zostały za objawy ograniczające dawkę.

W kolejnym badaniu, w którym chlorowodorek bendamustyny podawano w 30-minutowym wlewie w dniach 1. i 2., co trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 180 mg/m<sup>2</sup>. Toksyczność ograniczającą dawkę stanowiła trombocytopenia stopnia 4. Kardiologiczne objawy niepożądane nie miały wpływu na dawkowanie leku w tym badaniu.

#### Postępowanie w przypadku przedawkowania

Swoista odtrutka nie istnieje. Skutecznymi środkami zaradczymi ograniczającymi hematologiczne działania niepożądane mogą być: przeszczepienie szpiku kostnego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (masa płytkowa, koncentrat krwinek czerwonych) lub podanie hematopoetycznych czynników wzrostu.

Chlorowodorek bendamustyny i jego metabolity są usuwane z organizmu drogą dializy jedynie w ograniczonym stopniu.

### 3.3.2.2.4 Działania niepożądane

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

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych związanych z chlorowodorkiem bendamustyny.

Tab. 27. Dane dotyczące objawów niepożądanych uzyskane w badaniach klinicznych z zastosowaniem chlorowodoru bendamustyny.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbęd często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia niesklasyfikowane gdzie indziej (ang. NOS, <i>not otherwise specified</i> ), w tym oportunistyczne (np. wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B)		zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>	posocznica	pierwotne atypowe zapalenie płuc	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		zespół rozpadu guza	Zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia zakażenia niesklasyfikowane nigdzie indziej (ang. NOS, <i>not otherwise specified</i> ), małopłytkowość limfopenia	krwotok, niedokrwistość, neutropenia	pancytopenia	niewydolność szpiku kostnego	hemoliza	
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości, zakażenia niesklasyfikowane gdzie indziej		reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomo anafilaktyczna	wstrząs anafilaktyczny	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznaną
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bezsennaść, zawroty głowy		senność, bezgłós	zaburzenia smaku, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, zespół antycholinergiczny, zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu	
Zaburzenia serca		zaburzenia czynności serca takie jak kołatanie, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu	wysięk do osierdzia, zawał serca, niewydolność serca		tachykardia	migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze		ostra niewydolność krążenia	zapalenie żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zaburzenia czynności płuc			włóknienie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej			Krwotoczne zapalenie przetyku, krwawienie z przewodu pokarmowego	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbęd często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznaną
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		tysienie, zaburzenia skórne nie sklasyfikowane nigdzie indziej		rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka plamisto-grudkowa, nadmierna potliwość		Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		brak miesiączki			bezpłodność	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						niewydolność wątroby
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zapalenie błon śluzowych, zmęczenie, gorączka	ból, dreszcze, odwodnienie, brak łaknienia			niewydolność wielonarządowa	
Badania diagnostyczne	niski poziom hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika	Zwiększenie aktywności AspAT/ALAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia				

Odnotowano pojedyncze przypadki martwicy po przypadkowym podaniu pozanaczyniowym, zespołu rozpadu guza oraz anafilaksji.

U pacjentów, u których stosuje się leki alkilujące (w tym bendamustynę) obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej. Do rozwoju wtórnego nowotworu może dojść nawet kilka lat po zakończeniu chemioterapii.

## 4 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwić wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U. S. Food and Drug Administration*, FDA) z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie bez progresji choroby (w tym zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- ocena jakości życia (FDA 2007).

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) oraz zgodnie z wytycznymi FDA i AOTMiT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*),
- odpowiedź na leczenie:
  - obiektywna odpowiedź na leczenie (OR, ang. *objective response*),
  - całkowita odpowiedź (CR, ang. *complete response*) i niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (CRu, ang. *unconfirmed complete response*),
  - częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. *partial response*),
  - choroba stabilna (SD, ang. *stable disease*),
  - progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*),
  - zmiana objętości nowotworu,
- czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (FR, ang. *median time to first response*),
- czas do najlepszej odpowiedzi (BR, ang. *median time to best response*),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *median duration of response*),
- czas do wystąpienia progresji choroby (TTP, ang. *median time to progression*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *median overall survival*),
- jakość życia.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- hematologiczne zdarzenia niepożądane:
  - poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2,
  - poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4,
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane:
  - poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2,
  - poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## 4.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, opracowania wtórne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.



## 5 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka w porównaniu do leków stosowanych w ramach wyboru lekarza.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 28. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka
Interwencja (I)	lenalidomid
Komparator (C)	leki stosowane w ramach wyboru lekarza
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression free survival</i>),</li> <li>• odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ obiektywna odpowiedź na leczenie (OR, ang. <i>objective response</i>),</li> <li>◦ całkowita odpowiedź (CR, ang. <i>complete response</i>) i niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (CRu, ang. <i>unconfirmed complete response</i>),</li> <li>◦ częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. <i>partial response</i>),</li> <li>◦ choroba stabilna (SD, ang. <i>stable disease</i>),</li> <li>◦ progresja choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>),</li> <li>◦ zmiana objętości nowotworu,</li> </ul> </li> <li>• czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (FR, ang. <i>time to first response</i>),</li> <li>• czas do najlepszej odpowiedzi (BR, ang. <i>time to best response</i>),</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. <i>duration of response</i>),</li> <li>• czas do wystąpienia progresji choroby (TTP, ang. <i>time to progression</i>),</li> <li>• przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>),</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie,</li> <li>• hematologiczne zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2,</li> <li>◦ poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4,</li> </ul> </li> <li>• niehematologiczne zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2,</li> <li>◦ poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.</li> </ul> </li> </ul>

Kryterium	Charakterystyka
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"><li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li><li>• opracowania wtórne,</li><li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li></ul>

## 6 Aneks

### 6.1 Skala sprawności ECOG

Skala sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) pozwala określić stan ogólny oraz jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Definicje poszczególnych stopni sprawności w skali ECOG przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 29. Skala sprawności ECOG (ECOG Performance Status).**

Stopień sprawności	Definicja
0	prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowę dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	zgon

## 6.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 30. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniach C83.1 i C85.7 (Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Katalog B. Leki dostępne w ramach programu lekowego									
Pixantroni dimaleas*	Pixwri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 29 mg	1 fiol.	5909991206475	1165.0, Pixantron	1985,04	2084,29	2084,29	bezpłatny	0
Rituximabum**	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	5909990418817	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	bezpłatny	0
	MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg	1 fiol.po 11,7 ml	5902768001099	1035.0, Rituximabum	7745,78	8133,07	8133,07	bezpłatny	0
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990418824	1035.0, Rituximabum	6112,52	6418,15	6418,15	bezpłatny	0
Katalog C. Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Asparaginasum	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fiol.	5909990945528	1001.0, Asparaginasum	1933,20	2029,86	2029,86	bezpłatny	0
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fiol.	5909990945429	1001.0, Asparaginasum	1393,20	1462,86	1462,86	bezpłatny	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991198183	1115.0, Bendamustyna	2592,00	2721,60	2721,60	bezpłatny	0
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991198145	1115.0, Bendamustyna	648,00	680,40	680,40	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	5902020241508	1115.0, Bendamustyna	2587,68	2717,06	2717,06	bezpłatny	0
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	5902020241492	1115.0, Bendamustyna	646,92	679,27	679,27	bezpłatny	0
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991202415	1115.0, Bendamustyna	1620,00	1701,00	1701,00	bezpłatny	0
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991202439	1115.0, Bendamustyna	405,00	425,25	425,25	bezpłatny	0
	Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. 100 mg	5909991296186	1115.0, Bendamustyna	518,40	544,32	544,32	bezpłatny	0
	Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. 25 mg	5909991296179	1115.0, Bendamustyna	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991242022	1115.0, Bendamustyna	1620,00	1701,00	1701,00	bezpłatny	0
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991242039	1115.0, Bendamustyna	405,00	425,25	425,25	bezpłatny	0
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991267285	1115.0, Bendamustyna	2700,00	2835,00	2721,60	bezpłatny	0
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991267292	1115.0, Bendamustyna	675,00	708,75	680,40	bezpłatny	0
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909990802234	1115.0, Bendamustyna	4890,24	5134,75	2721,60	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	5909990802210	1115.0, Bendamustyna	1222,56	1283,69	680,40	bezpłatny	0
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol. po 10 ml	5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	19,16	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	173,88	182,57	182,57	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990450022	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	48,76	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990450039	1005.0, Carboplatinum	140,40	147,42	147,42	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	197,32	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990776726	1005.0, Carboplatinum	12,96	13,61	13,61	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990851058	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44,01	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,40	107,40	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	5909990345618	1099.0, Chlorambucilum	241,48	253,55	253,55	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	64,80	68,04	68,04	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	1008.0, Cisplatinum	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990958504	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990838752	1008.0, Cisplatinum	17,28	18,14	18,14	bezpłatny	0
Cladribinum	Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990713417	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01	518,01	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	bezpłatny	0



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990640188	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990181223	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	5909990624935	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	bezpłatny	0
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909991028084	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	bezpłatny	0
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991028107	1011.1, Cytarabinum	79,92	83,92	83,92	bezpłatny	0
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991028138	1011.1, Cytarabinum	151,24	158,80	158,80	bezpłatny	0
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991028091	1011.1, Cytarabinum	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	5909990314614	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	5909990154715	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	8,85	bezpłatny	0
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	5909990314515	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
		DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990219278	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318,00	6633,90	6633,90	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	bezpłatny	0
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomatum pegylatum	1836,00	1927,80	1927,80	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	22,96	bezpłatny	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	bezpłatny	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	bezpłatny	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	11,48	bezpłatny	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909991030599	1014.1, Doxorubicinum	16,20	17,01	17,01	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990851409	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	7,24	7,60	7,60	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909991141882	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	64,64	bezpłatny	0
	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor),	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4212,00	4422,60	4422,60	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		(2 zest. po 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)							
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990661503	1015.0, Epirubicinum	64,80	68,04	58,06	bezpłatny	0
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990661541	1015.0, Epirubicinum	349,92	367,42	367,42	bezpłatny	0
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	5909990661527	1015.0, Epirubicinum	87,48	91,85	91,85	bezpłatny	0
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,20	45,36	29,03	bezpłatny	0
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909990661534	1015.0, Epirubicinum	174,96	183,71	183,71	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. po 5 ml	5909991104313	1015.0, Epirubicinum	33,48	35,15	29,03	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 50 ml	5909991104337	1015.0, Epirubicinum	334,80	351,54	290,30	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 100 ml	5909991104344	1015.0, Epirubicinum	669,60	703,08	580,60	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. po 25 ml	5909991104320	1015.0, Epirubicinum	167,40	175,77	145,15	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	1015.0, Epirubicinum	328,32	344,74	344,74	bezpłatny	0	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	1015.0, Epirubicinum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	1015.0, Epirubicinum	16,42	17,24	17,24	bezpłatny	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990796380	1015.0, Epirubicinum	43,20	45,36	45,36	bezpłatny	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991029869	1015.0, Epirubicinum	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990645299	1015.0, Epirubicinum	102,47	107,59	107,59	bezpłatny	0
	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990645275	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	29,03	bezpłatny	0
	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990645305	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	209,11	bezpłatny	0
	Farvorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990752515	1015.0, Epirubicinum	138,24	145,15	145,15	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	17,01	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	34,02	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	68,04	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	8,51	bezpłatny	0
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991070083	1016.0, Etoposidum	16,20	17,01	17,01	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991233297	1016.0, Etoposidum	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	5909991198138	1016.0, Etoposidum	28,08	29,48	29,48	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991233303	1016.0, Etoposidum	60,48	63,50	63,50	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991198121	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	bezpłatny	0
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	5909991183325	1017.2, Fludarabinum p. o.	1663,74	1746,93	1746,93	bezpłatny	0
	Fludarabine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909991262365	1017.1, Fludarabinum inj	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
	Fludarabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909991226329	1017.1, Fludarabinum inj	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990082377	1017.1, Fludarabinum inj	291,60	306,18	141,75	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	67,50	70,88	70,88	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.po 2000 mg	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990976096	1020.0, Gemcitabinum	118,80	124,74	124,74	bezpłatny	0
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990976072	1020.0, Gemcitabinum	17,82	18,71	18,71	bezpłatny	0
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	168,48	176,90	176,90	bezpłatny	0
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 szt. (1 but.po 250 ml)	5909990836758	1021.0, Hydroxycarbamidum	64,58	67,81	67,81	bezpłatny	0
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 szt.	5909990944927	1021.0, Hydroxycarbamidum	86,12	90,43	67,81	bezpłatny	0
Idarubicini hydrochloridum***	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990236213	1022.0, Idarubicinum	766,80	805,14	805,14	bezpłatny	0
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990236114	1022.0, Idarubicinum	410,40	430,92	430,92	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	bezpłatny	0
Interferonum alfa-2a***	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz. po 0,5 ml + igła	5909990465118	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	44,60	46,83	46,83	bezpłatny	0
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz. po 0,5 ml + igła	5909990465316	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	89,21	93,67	93,67	bezpłatny	0
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz. po 0,5 ml + igła	5909990465415	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	133,81	140,50	140,50	bezpłatny	0
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	5909990283514	1098.0, Melphalanum	292,04	306,64	306,64	bezpłatny	0
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990186112	1027.0, Mercaptopurinum	21,06	22,11	22,11	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	bezpłatny	0
	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	396,90	bezpłatny	0
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 szt.	5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	bezpłatny	0



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990453825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	bezpłatny	0
	Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj. po 100 szt.)	5909990730346	1028.3, Methotrexatum p.o	64,80	68,04	67,96	bezpłatny	0
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 szt. (1 but. po 100 szt.)	5909990111619	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17,00	16,99	bezpłatny	0
Mitoxantronum	Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909991238872	1141.0, Mitoxantronum	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
	Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909991238896	1141.0, Mitoxantronum	118,80	124,74	113,40	bezpłatny	0
	Mitoxantron-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909991018269	1141.0, Mitoxantronum	324,00	340,20	226,80	bezpłatny	0
Pegaspargasum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. po 5 ml	5909990950812	1033.0, Pegaspargasum	5130,00	5386,50	5386,50	bezpłatny	0
Plerixaforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol. po 1,2 ml	5909990728473	1126.0, Pleryksafor	25142,40	26399,52	26399,52	bezpłatny	0
Rituximabum**	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. po 10 ml	5909990418817	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	bezpłatny	0
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	5909990418824	1035.0, Rituximabum	6112,52	6418,15	6418,15	bezpłatny	0
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909990893553	1037.0, Thiotepa	3499,20	3674,16	3674,16	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,80	606,69	551,12	bezpłatny	0
Tioguaninum	Larwis, tabl., 40 mg	25 szt.	5909990185214	1100.0, Tioguaninum	677,70	711,59	711,59	bezpłatny	0
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	1040.0, Vinblastinum	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	25,38	26,65	26,65	bezpłatny	0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0

\* substancja dostępna w ramach programu lekowego „piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”;

\*\* substancja dostępna w ramach programu lekowego „leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83)”;

\*\*\* tylko w rozpoznaniu C85.7.

## Spis rysunków

Rys. 1. Wskaźniki 1-rocznych przeżyć względnych u chorych na nowotwory układu chłonnego w Polsce (KRN - chłoniak nie-Hodgkina) .....	16
Rys. 2. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na nowotwory układu chłonnego w Polsce (KRN - chłoniak nie-Hodgkina) .....	16
Rys. 3. Zachorowalność na nowotwory układu chłonnego w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku (KRN - chłoniak nie-Hodgkina). .....	17

## Spis tabel

Tab. 1. Liczba pacjentów kwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.1 i C85.7 leczonych w ramach katalogu chemioterapii wg danych NFZ w latach 2012-2016 (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016). .....	7
Tab. 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C85.7 (jako rozpoznanie główne) wg danych NFZ w latach 2012 - 2017 z podziałem na lata oraz łącznie (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Bortezomib Zentiva 2018). .....	7
Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	9
Tab. 4. Czynniki sprzyjające/wywołujące rozwój nowotworów układu chłonnego (Słomkowski 2003) .....	11
Tab. 5. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków Ann Arbor (Klasyfikacja Ann Arbor). .....	13
Tab. 6. Liczba pacjentów kwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.1 i C85.7 leczonych w ramach katalogu chemioterapii wg danych NFZ w latach 2012-2016 (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016). .....	18
Tab. 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C85.7 (jako rozpoznanie główne) wg danych NFZ w latach 2012 - 2017 z podziałem na lata oraz łącznie (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Bortezomib Zentiva 2018). .....	18
Tab. 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. ....	21
Tab. 9. Wzrost liczby rocznych zachorowań na chłoniaki niezłaznicze (na podstawie danych KRN). .....	25
Tab. 10. Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (pacjenci zmieniający linię leczenia w danym roku). .....	27
Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	29
Tab. 12. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	31
Tab. 13. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą leczonych lenalidomidem. ....	33
Tab. 14. Działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych lenalidomidem. ....	35
Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania. ....	37
<b>[REDAKTOWANA]</b> .....	38
<b>[REDAKTOWANA]</b> .....	38
Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii chłoniaka z komórek płaszczą. ....	40
Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla lenalidomidu w analizowanym wskazaniu.....	45
Tab. 20. Schematy leczenia stosowane w przypadku nawrotu chłoniaka po leczeniu pierwszej linii (Szymczyk 2015). .....	50
Tab. 21. Wybór lekarza - wyniki badania ankietowego. ....	51
Tab. 22. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.....	53
Tab. 23. Status rejestracyjny rytuksymabu. ....	55

Tab. 24. Polekowe działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i PBL leczonych rytuksymabem w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią. ....	58
Tab. 25. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu. ....	63
Tab. 26. Status rejestracyjny bendamustyny. ....	63
Tab. 27. Dane dotyczące objawów niepożądanych uzyskane w badaniach klinicznych z zastosowaniem chlorowodorku bendamustyny. ....	65
Tab. 28. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	72
Tab. 29. Skala sprawności ECOG (ECOG Performance Status). ....	74
Tab. 30. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniach C83.1 i C85.7 (Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.). ....	75

## Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imbruvica 2016** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „ibrutinib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1). Analiza Weryfikacyjna 2016. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/204/AWA/204\\_AWA\\_OT-4351-37\\_Imbruvica\\_MCL\\_2016.12.29\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AWA/204_AWA_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.29_BIP.pdf) [dostęp 03.12.2018 r.]
- AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Bortezomib Zentiva 2018** Wnioski o objęcie refundacją leków Bortezomib Zentiva (bortezomib) w ramach chemioterapii: we wskazaniu "leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych" Analiza weryfikacyjna 2018. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/053/AWA/053\\_AWA\\_OT.4332.1.2018\\_Bortezomib\\_Zentiva\\_MCL\\_2018.05.10.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/053/AWA/053_AWA_OT.4332.1.2018_Bortezomib_Zentiva_MCL_2018.05.10.pdf) [dostęp: 03.12.2018 r.]
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka. Analiza wpływu na budżet, Warszawa, 2018).
- AWMSG 2016** All Wales Medicines Strategy Group. Lenalidomid (Revlimid®) in the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1585> [dostęp: 03.12.2018 r.]
- BSH 2018** McKay P, Leach M, Jackson B, Robinson S, Rule S; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the management of mantle cell lymphoma. Br J Haematol; 2018; 182: 46-62.
- ChPL Levact** Levact®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23232> [dostęp 03.12.2018 r.]
- ChPL MabThera** MabThera®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 03.12.2018 r.]
- ChPL Revlimid** Revlimid®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/revlimid-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 03.12.2018 r.]
- Dreyling 2018** Dreyling M, Aurer I, et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. Leuk Lymphoma, 2018, 59 (8): 1814 - 1828.
- ECOG Performance Status** ECOG Performance Status. <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status> [dostęp 03.12.2018 r.]
- EMA opinion on orphan designation MCL** European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation . Lenalidomide for the treatment of mantle cell lymphoma. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu311924> [dostęp 03.12.2018 r.]
- EMA opinion on orphan designation MDS** European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. 3-(4'aminoisoindoline-1'-one)-1-piperidine-2,6-dione for the treatment of myelodysplastic syndromes. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu304192> [dostęp 03.12.2018 r.]

<b>EMA opinion on orphan designation MM</b>	European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. 3-(4' aminoisoindoline-1'-one)-1-piperidine-2,6-dione for the treatment of multiple myeloma. <a href="https://www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu303177">https://www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu303177</a> [dostęp: 03.12.2018 r.]
<b>ESMO 2017</b>	Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M, ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 28 (Supplement 4): iv62-iv71, 2017.
<b>FDA 2007</b>	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007. <a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf</a> [dostęp 03.12.2018 r.]
<b>Gałązka 2007</b>	Gałązka K, Szpor J, Maryniak R, et al. Incidence of lymphomas in Poland. The National Register Data for 2006. <i>Pol J Pathol</i> 2007, 58, 3, 199-206. <a href="http://www.poljpathol.cm-uj.krakow.pl/07_3/06-gal.pdf">http://www.poljpathol.cm-uj.krakow.pl/07_3/06-gal.pdf</a>
<b>Globocan 2012</b>	Globocan 2012. <a href="http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx">http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx</a> [dostęp 03.12.2018 r.]
<b>HAS 2017</b>	Haute Autorite de Sante. Lenalidomide (Revlimid®) in treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/revlimid_lcm_summary_ct15734.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/revlimid_lcm_summary_ct15734.pdf</a> [dostęp: 03.12.2018 r.]
<b>Hess 2009</b>	Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2009 Aug 10;27(23):3822-9.
<b>HMRN</b>	Haematological Malignancy Research Network (HMRN), dane na stronie internetowej <a href="https://www.hmrn.org/Statistics/disorders/27">https://www.hmrn.org/Statistics/disorders/27</a>
<b>Klasyfikacja Ann Arbor</b>	Klasyfikacja Ann Arbor. <a href="http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Klasyfikacja-stopnia-zaawansowania-ch%C5%82oniak%C3%B3w.pdf">http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Klasyfikacja-stopnia-zaawansowania-ch%C5%82oniak%C3%B3w.pdf</a> [dostęp 03.12.2018 r.]
<b>KRN - Chłoniaki</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. Chłoniaki. <a href="http://onkologia.org.pl/chloniaki/">http://onkologia.org.pl/chloniaki/</a> [dostęp 03.12.2018 r.]
<b>KRN - Chłoniak nie-Hodgkina</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. Chłoniak nie-Hodgkina. <a href="http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/">http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/</a> [dostęp: 03.12.2018 r.]
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor">http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor</a>
<b>NCCN 2018</b>	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-cell Lymphomas. Version 5.2018 - October 2, 2018. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf</a> [dostęp: 03.12.2018 r.]
<b>NICE 2010a</b>	Temsirolimus for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma (terminated appraisal) (2010) NICE technology appraisal 207. <a href="https://www.nice.org.uk/Guidance/TA207">https://www.nice.org.uk/Guidance/TA207</a> [dostęp: 03.12.2018 r.]
<b>NICE 2010b</b>	Bendamustine for the treatment of indolent (low grade) non-Hodgkin's lymphoma that is refractory to rituximab (terminated appraisal) (2010) NICE technology appraisal 206. <a href="https://www.nice.org.uk/Guidance/TA206">https://www.nice.org.uk/Guidance/TA206</a> [dostęp: 03.12.2018 r.]
<b>NICE 2014</b>	Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma (2014) NICE technology appraisal guidance 306. <a href="https://www.nice.org.uk/Guidance/TA306">https://www.nice.org.uk/Guidance/TA306</a> [dostęp: 03.12.2018 r.]
<b>NICE 2016</b>	Lymphoma (mantle cell, relapsed, refractory) - lenalidomide [ID739]. In development [GID-TAG508]. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag508">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag508</a> [dostęp: 03.12.2018 r.]

- NICE 2018** Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Technology appraisal guidance [TA502]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502> [dostęp: 03.12.2018 r.]
- Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r> [dostęp 03.12.2018 r.]
- Orphanet** Orphanet. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=10693&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=mantle-cell-lymphoma&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20disease=Mantle-cell-lymphoma&title=Mantle-cell-lymphoma&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10693&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mantle-cell-lymphoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20disease=Mantle-cell-lymphoma&title=Mantle-cell-lymphoma&search=Disease_Search_Simple) [dostęp 03.12.2018 r.]
- PBAC 2016** Public Summary Document - July 2016 PBAC Meeting. 6.02 LENALIDOMIDE, ORAL CAPSULES, 5 MG, 10 MG, 15 MG, 25 MG, REVLIMID®, CELGENE PTY LTD.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Słomkowski 2003** Słomkowski M. Węzłowe postaci chłoniaków złośliwych nieziarniczych u osób dorosłych. Non-Hodgkin's lymphomas with adenopathy in adults. Postępy Nauk Medycznych 3-4/2003, s. 61-70. <http://www.czytelniamedyczna.pl/2923,wezlowe-postaci-chloniakow-zlosliwych-nieziarniczych-u-osob-doroslych.html> [dostęp 03.12.2018 r.]
- SMC 2016** Scottish Medicines Consortium. Lenalidomide (Revlimid®) in treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenalidomide-revlimid-nonsubmission-121116/> [dostęp: 03.12.2018 r.]
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- Szymczyk 2010** Szymczyk M, Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka – współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. Hematologia 2010, tom 1, nr 4, 330-341.
- Szymczyk 2015** Szymczyk M. Chłoniak z komórek płaszczka - nawrót po leczeniu pierwszej linii. Mantle cell lymphoma - relapse after first line treat. Acta Haematologica Polonica 46 (2015) 112-117.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Walewski 2011** Walewski J. Nowotwory układu chłonnego. Wyd: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, 2011.
- Walewski 2013** Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii w wysokich dawkach. Acta Haematologica Polonica 44(2013): 104-9.
- Zalecenia PTOK 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom II. Praca zbiorowa. Redakcja: Krzakowski M, Warzocha K. Chłoniak z komórek płaszczka. Walewski J. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_2013\\_tom2\\_ksiadzka\\_2\\_NUC\\_chloniak\\_z\\_kom\\_płaszczka.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiadzka_2_NUC_chloniak_z_kom_płaszczka.pdf) [dostęp 03.12.2018 r.]