



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

**Bendamustyna**  
**we wskazaniach:**  
**Obwodowy chłoniak z komórek T (C84.4),**  
**Białaczka limfatyczna (C91),**  
**Białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell) (C91.4)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-41/2013

Warszawa, 23 stycznia 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

**Wykaz skrótów:**

**AE** – ang. *adverse event* – zdarzenia niepożądane

**AITL** – ang. *Angioimmunoblastic T-cell lymphoma* - angioimmunoblastyczny chłoniak z komórek T

**ALCL** – ang. *anaplastic large cell lymphoma* - chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

**ALL** – ang. *acute lymphoblastic leukemia* – ostra białaczka limfoblastyczna

**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

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

**ATLL** – ang. *adult T-cell leukemia/lymphoma* – białaczka/chłoniak dorosłych z komórek T

**BEN** – bendamustyna

**BR** – bendamustyna + rytuksymab

**bd** – brak danych

**CD** – cena detaliczna

**CHB** – cena hurtowa brutto

**CHMP** – ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use* - Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych dla Ludzi

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CLL** – ang. *chronic lymphocytic leukemia* – przewlekła białaczka limfatyczna

**CR** – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź

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

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

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

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

**ESMO** – European Society For Medical Oncology

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

**HAS** – Haute Autorité De Santé

**HCL** – Hairy Cell Leukemia – białaczka włochatokomórkowa

**i.v.** – ang. *intravenous* – dożylnie

**MF** – ang. *Mycosis Fungoides* - ziarniniak grzybiasty

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

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**n/d** – nie dotyczy

**NCCN** – The National Comprehensive Cancer Network

**NCI** – National Cancer Institute

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

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

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

**OS** – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite

**PD** – ang. *progressive disease* – progresja choroby

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

**PO** – poziom odpłatności

**PTCL** – ang. *peripheral T-cell lymphoma* – chłoniak z obwodowych komórek T

**PTCL-NOS** – ang. *peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified* - chłoniak z obwodowych komórek T nieokreślony

**PR** – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź

**PUO** – Polska Unia Onkologii

**RK** – Rada Konsultacyjna

**RP** – Rada Przejrzystości

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

**RTX** – rytuksymab

**SD** – ang. *stable disease* – stabilizacja choroby

**SS** – ang. *Sezary Syndrome* - Zespół Sezaryego

**T-LGL** – ang. *T-cell large granular lymphocytic leukemia* - białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T

**T-PLL** – ang. *T-cell-prolymphocytic leukemia* – prolifocytowabiałaczka z komórek T

**UCZ** – urzędowa cena zbytu

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

**Ustawa** – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

**WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

**WHO** – World Health Organization

**WLF** – wysokość limitu finansowania

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

## Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku .....	6
2. Problem decyzyjny .....	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.1.1. Opis jednostki chorobowej .....	8
2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
2.2. Interwencja oceniana i komparatory .....	11
2.2.1. Interwencja oceniana .....	11
2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	11
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	12
2.2.2. Komparatory .....	13
2.2.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	13
3. Opinie ekspertów.....	17
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	17
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	17
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	20
5. Finansowanie ze środków publicznych .....	20
5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....	20
5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	21
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	22
6.1. Analiza kliniczna.....	22
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	22
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej .....	22
6.1.2.1. Opracowania wtórne.....	22
6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych .....	22
6.1.2.3. Bezpieczeństwo.....	27
6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	29
7. Podsumowanie .....	31
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	31
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	31
8. Piśmiennictwo.....	34
9. Załączniki.....	36
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	36
9.2. Technologie alternatywne refundowane ze środków publicznych .....	37

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

02-10-2013 r.  
MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Bendamustyna w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C84.4; C91; C91.4

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

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy

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

- programów zdrowotnych

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

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

Nie dotyczy

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

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Bendamustyna

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

C84.4 - Obwodowy chłoniak z komórek T  
C91 - Białaczka limfatyczna  
C91.4 - Białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell)

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

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

## 2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: bendamustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

C84.4 - Obwodowy chłoniak z komórek T

C91 - Białaczka limfatyczna

C91.4 - Białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell)

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

### Dodatkowe informacje:

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

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

Źródło: korespondencja MZ

### 2.1. Problem zdrowotny

Przekazane przez MZ zlecenie dotyczy zastosowania bendamustyny w rozpoznaniach określonych w klasyfikacji ICD-10 kodem C84.4, C91 oraz C91.4. Bendamustyna jest w chwili obecnej finansowana w ramach wykazu leków refundowanych ze środków publicznych we wskazaniu określonym kodem C91.1 w ramach kategorii C (chemioterapia).

W związku z tym, **przedmiotem niniejszego raportu jest kod C91 (bez C91.1) oraz kod 84.4.**

Wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia, do C91 zalicza się **białaczka limfatyczna**. W obrębie tego kodu wyróżnia się następujące podkody:

- C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna
- C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa
- C91.2 Podostra białaczka limfocytowa
- C91.3 Białaczka prolimfocytarna
- C91.4 Białaczka włochatokomórkowa
- C91.5 Białaczka dorosłych z komórek T
- C91.7 Inna białaczka limfatyczna
- C91.9 Białaczka limfatyczna, nie określona

(WHO ICD-10)

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dla których ustalono urzędową cenę zbytu bendamustyna znajduje się na liście leków refundowanych we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa, dlatego kod C91.1 według ICD-10 nie będzie rozważany w poniższym raporcie.

### 2.1.1. Opis jednostki chorobowej

#### ICD-10: 84.4

##### Definicja

Obwodowy chłoniak z komórek T jest najczęstszą postacią T-komórkowych NHL u ludzi dorosłych.

##### Epidemiologia

Chłoniaki z obwodowych komórek T stanowią około 5–10% wszystkich nowotworów limfoproliferacyjnych w krajach zachodnich, w Polsce nie więcej niż 3%. Stosunkowo najczęstszą w Europie i Ameryce Pn. postacią PTCL jest PTCL-NOS, czyli chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony. To pojęcie obejmuje w większości chłoniaki węzłowe, które nie odpowiadają innym rozpoznawalnym formom chłoniaków T-komórkowych.

##### Etiologia i patogeneza

Obraz histopatologiczny węzłów chłonnych pacjentów jest heterogenny, rozrost ma charakter okołokorowych lub rozlanych nacieków zmieniających prawidłową budowę. Stanowi on mieszaninę atypowych komórek limfoidalnych niekiedy na tle komórek zapalnych w postaci eozynofilów, plazmacytów i histiocytów. W większości przypadków obecne są średniej do dużej wielkości komórki limfoidalne. U prawie wszystkich pacjentów stwierdza się klonalną rearanżację receptora komórek T, w połowie przypadków obecny jest złożony kariotyp. Niektóre przypadki PTCL-NOS CD30+ są bardzo podobne do ALK-ALCL – różnią się tylko morfologicznie

##### Obraz kliniczny

Dominującą manifestacją kliniczną jest limfadenopatia i hepatosplenomegalia. Ocena zajęcia szpiku oparta tylko na cechach morfologicznych komórek musi być ostrożna ze względu na subtelność zmian lub różnorodność reakcji szpiku na chłoniaka albo podobieństwo do innych limfoproliferacji. Obecność komórek chłoniakowych we krwi nie jest częstym znaleziskiem, natomiast skóra i przewód pokarmowy są wtórnie częściej zajęte. Możliwe jest też pierwotne zajęcie innych narządów.

##### Diagnostyka

U większości chorych rozpoznanie jest ustalane w IV stadium zaawansowania choroby przy obecności cech złego rokowania. Możliwa jest ocena zaawansowania klinicznego rutynowymi metodami, z zastrzeżeniem, że tomografia komputerowa może przeoczyć niektóre przypadki zlokalizowane pozawęzłowo. Dlatego uważa się, że PET-scanning może bardziej precyzyjnie ustalić stadium zaawansowania.

##### Leczenie i cele leczenia

Obecnie nie ma ustalonego standardu leczenia PTCL. Wykorzystywano różne schematy leczenia oprócz CHOP, jak DHAP, m-BACOD, ProMACE-CytaBOM, COPBLAM bez wyraźnej przewagi któregośkolwiek z nich nad CHOP. Badania kliniczne z wykorzystaniem analogów puryn oraz preparatów platyny nie wykazały lepszych wyników.

Źródło: Sułek 2012, Szczeklik 2013

#### ICD-10: 91.4

##### Definicja

Białaczka włochatokomórkowa jest rzadką chorobą nowotworową dojrzałych limfocytów B lub T występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach, z obecnością małych komórek limfoidalnych z wypustkami cytoplazmatycznymi.

##### Epidemiologia

HCL stanowi 2-3% wszystkich białaczek u dorosłych. Zapadalność w Europie Zachodniej i Ameryce Północnej szacuje się na 1 przypadek na 3 mln rocznie. Mediana wieku przy rozpoznaniu to 52 lat, choroba występuje 4-krotnie częściej u mężczyzn. Nie występuje u dzieci.

##### Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby jest nieznana. Prawdopodobnie jest to narażenie na promieniowanie jonizujące i organiczne rozpuszczalniki oraz zakażenie wirusem Epsteina i Barr. U ok. 40% chorych stwierdza się klonalną nieprawidłowość chromosomu 5. U wszystkich chorych występuje mutacja genu BRAF.



## Obraz kliniczny

Ok. 25% chorych nie zgłasza objawów w chwili rozpoznania. Najczęściej odnotowywanymi objawami HCL są powiększenie śledziony, wątroby, węzłów chłonnych, nacieki białaczkowe w skórze. Wśród innych objawów wymienia się: osłabienie, utrata masy ciała, potliwość, uczucie pełności w jamie brzusznej, zwiększona skłonność do krwawień i do zakażeń.

## Diagnostyka

Diagnostykę rozpoczyna się często dopiero po stwierdzeniu uporczywych powikłań infekcyjnych, narastającego osłabienia, zaburzeń krzepnięcia czy objawowej splenomegalii. W celu rozpoznania HCL wykonuje się morfologię krwi obwodowej (diagnozowanie pancytopenii, leukocytozy, „włochate” komórki białaczkowe stanowią do 20% leukocytów), morfologię szpiku, badania cytogenetyczne i molekularne.

## Leczenie i cele leczenia

Wykazano dużą skuteczność leczenia białaczki włochatokomórkowej analogami puryn, takimi jak kladrybina i pentostatyna. W razie nieskuteczności stosuje się inny lek z grupy analogów puryn, interferon alfa, rytuksymab lub splenektomię.

Źródło: Szczeklik 2013

## ICD-10: C91

### C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

#### Definicja

Ostra białaczka limfoblastyczna to nowotwór złośliwy z prekursorowych komórek hematopoetycznych linii limfoidalnej w większości przypadków prawdopodobnie wywodzących się ze szpiku.

#### Epidemiologia

Choroba najczęściej występuje u dzieci, w wieku 2-10 lat. zachorowalność wynosi 0,7-1,8/ 100 000 rocznie.

#### Etiologia i patogenezę

Etiologia choroby nie jest znana. Czynnikiem predysponującym jest promieniowanie jonizujące, chemikalia, zanieczyszczenia środowiska oraz wirusy. Sugeruje się także predyspozycję genetyczną.

#### Obraz kliniczny

Obserwuje się ostry początek choroby, ciężki stan w skutek niewydolności szpiku. Objawy niedokrwistości, infekcje, objawy leukostazy. Może dojść do zajęcia śródpiersia (u 15% pacjentów może powodować zablokowanie SVC).

#### Diagnostyka

W celu rozpoznania wykonuje się rozmaz krwi obwodowej, biopsję aspiracyjną i ewentualnie trepanobiopsja szpiku, badanie cytogenetyczne szpiku oraz RTG klatki piersiowej. Całkowita liczba WBC jest zwykle duża, z blastami w rozmazie. Stężenie HB, liczba neutrofilów i płytek często poniżej normy.

#### Leczenie i cele leczenia

Początkowa faza leczenia polega na indukcji remisji z użyciem winkrystyny, prednizolonu, daunorubicyny i asparaginazy. Konsolidacja w celu zmniejszenia guza i ryzyka wznowy składa się z naprzemiennych cykli podawania czynników indukujących i innych leków cytotoksycznych. Stosuje się kombinację metotreksatu w dużych dawkach, cytarabiny, etopozydu, amsakryny, mitotraksonu i idarubicyny.

Źródło: Szczeklik 2013

### C91.3 Białaczka prolimfocytowa

#### Definicja

Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa jest nowotworem charakteryzującym się zwiększoną liczbą prolimfocytów T we krwi obwodowej, szpiku, węzłach chłonnych, wątrobie, śledzionie i w skórze.

#### Epidemiologia

Ten rodzaj białaczki stanowi 20% wszystkich PLL, występuje częściej u chorych z zespołem ataksja-teleangiektazja.

## Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby jest nieznana. Badania wskazują na rolę specyficznych onkogenów, takich jak: TCL1, MTCP-1 i ATM, w patogenezie tej choroby. Stwierdzono między innymi zwiększoną ekspresję TCL1 (14q32.1) i p13 MTCP1 (Xq28) w komórkach białaczkowych chorych na T-PLL. Ekspresję onkoproteiny TCL-1 wykazano u 70% chorych na T-PLL. Jej ekspresja była związana z indukowaną Ak1 proliferacją komórek białaczkowych. U chorych z inv(14) stwierdza się zwiększoną ekspresję genów związanych z kontrolą cyklu komórkowego i zmniejszoną ekspresję genów proapoptotycznych.

## Obraz kliniczny

Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa przebiega z proliferacją prolimfocytów linii T we krwi, szpiku, węzłach chłonnych, wątrobie, śledzionie i skórze o agresywnym przebiegu klinicznym. Występują szybko narastające objawy ogólne, splenomegalia i limfadenopatia oraz plamiste lub grudkowe zmiany skórne. Leukocytozę powyżej  $100 \times 10^9/l$  stwierdza się u ponad połowy chorych.

## Diagnostyka

Istotne jest rozpoznanie różnicowe obejmujące inne nowotwory układu chłonnego z małych limfocytów z dominującą splenomegalią, zajęciem szpiku kostnego i komórkami chłoniakowymi we krwi obwodowej. W diagnostyce różnicowej z T-PLL decydujące są cechy immunofenotypowe komórek białaczkowych. Ponadto białaczkowe prolimfocyty T są zwykle mniejsze niż w B-PLL i mają charakterystyczną zasadochłonną cytoplazmę.

## Leczenie i cele leczenia

Leczenie jest mało skuteczne. U niektórych chorych występuje poprawa po zastosowaniu analogów puryn (fludarabiny, kladrybiny, pentostatyny) i schematów wielolekowych, w tym COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Obecnie zaleca się, aby u chorych na T-PLL stosować w pierwszej linii alemtuzumab. U chorych odpowiadających na leczenie, kwalifikujących się do transplantacji i posiadających zgodnego dawcę powinno się podjąć próbę allo- -HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC-allo-HSCT, reduced-intensity conditioning allo-HSCT).

Źródło: PUO 2013

## C91.5 Białaczka dorosłych z komórek T

### Definicja

Białaczka dorosłych z komórek T to agresywny nowotwór limfoidalny pochodzenia wirusowego o wyraźnym występowaniu w pewnych rejonach.

### Epidemiologia

Choroba najczęściej występuje w populacjach, u których stwierdza się endemiczną infekcję TLV – 1 (Japonia, Karaiby, Ameryka, Afryka). Występuje z częstością 2/1000 mężczyzn i 0,5 – 1/1000 kobiet. Seropozytywnych pod względem HTLV - 1

### Etiologia i patogeneza

Wskazuje się na związek prowirusa HTLV -1 z patogenezą choroby. Nie u wszystkich zainfekowanych pacjentów rozwija się choroba, a długi okres latencji sugeruje, że kolejne zakażenia są niezbędne do transformacji nowotworowej.

### Obraz kliniczny

Obserwuje się krótki przebieg szybko postępującej choroby. Występują bóle brzucha, biegunka, wysięk do opłucnej, wodobrzusze i objawy oddechowe, infekcja HTLV-1.

### Diagnostyka

W celu rozpoznania wykonuje się rozmaz krwi obwodowej, obserwuje się dużą liczbę komórek limfoidalnych z nieregularnym jądrem, czasem wielopłatowym. Oprócz tego wykonuje się immunofenotyp, badania cytogenetyczne oraz biochemiczne.

### Leczenie i cele leczenia

Wyniki leczenia ATLL są niesatysfakcjonujące. Krótkotrwałe remisje osiąga się po skojarzonej chemioterapii, np. CHOP. Monoterapia deoksykoformiczną jest skuteczna, w przypadkach nawrotowych i opornych.

Źródło: Szczeklik 2013

## 2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano łącznie 1 555 przypadków białaczki limfatycznej oraz 237 przypadków obwodowego i skórny chłoniak z komórek T.

**Tabela 1. Liczba zachorowań – rozpoznania wg ICD-10: C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (nie wyszczególniono kodu C84.4), C91 białaczka limfatyczna (nie wyszczególniono kodu C91.4)**

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2009	2010	2011
Białaczka limfatyczna	1628	1614	1555
Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T	182	226	237

Źródło: [http://85.128.14.124/krn/liczba\\_zach\\_rozp/default.asp](http://85.128.14.124/krn/liczba_zach_rozp/default.asp)

Szacowana przez [REDAKTOR] liczba osób w Polsce z przedmiotowymi wskazaniami (chorobowość), liczba nowych przypadków danego wskazania w ciągu roku (zapadalność) oraz liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 2. Chorobowość, zapadalność oraz liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię według opinii eksperta klinicznego ([REDAKTOR])**

Wskazanie	Chorobowość	Zapadalność	Roczna liczba pacjentów, u których można zastosować bendamustynę
C84.4. Obwodowy chłoniak z komórek T	ok. 400	237 (KRN 2011 r.)	ok. 150 (nawroty)
C91. Białaczka limfatyczna	ok. 4 000	1 555 (KRN 2011 r.)	ok. 200-300 (nawroty lub stan biologiczny)
C91.4. Białaczka włochatokomórkowa	ok. 200	ok. 50-100 (JW)	ok. 20 (nawroty)

Źródło: stanowisko eksperta

## 2.2. Interwencja oceniana i komparatory

### 2.2.1. Interwencja oceniana

Tabela poniżej przedstawia charakterystykę ocenianego produktu leczniczego

**Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego**

<b>Nazwa, postać</b>	Levact, (bendamustyna) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml
<b>Substancja czynna</b>	Chlorowodorek bendamustyny
<b>Droga podania</b>	Dożylnie
<b>Mechanizm działania</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, cytostatyki modulujące (kod ATC: L01AA09). Mechanizm działania bendamustyny wynika z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji, w wyniku czego dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, jej syntezy i naprawy. (ChPL Levact)

#### 2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Od 1971 r. bendamustyna stosowana była jako lek przeciwnowotworowy w Niemieckiej Republice Demokratycznej. W listopadzie 2007 r. w 13 państwach unijnych firma Astellas Pharma GmbH złożyła wnioski o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Levact w drodze procedury zdecentralizowanej w trzech wskazaniach: leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), leczenie pierwszego rzutu zaawansowanych chłoniaków nieziarniczych (NHL) o mniejszej złośliwości u pacjentów opornych na leczenie rytuksymabem i leczenie zaawansowanego szpiczaka mnogiego (MM).

Podczas oceny rejestracyjnej wszystkie zainteresowane państwa członkowskie uznały wskazanie w CLL, jednak nie osiągnięto porozumienia co do wskazań w MM i NHL. Kilka państw wskazało na potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego związane ze skutecznością tego produktu leczniczego w proponowanych wskazaniach, twierdząc, że nie wykazano takiej samej lub większej skuteczności w porównaniu ze skutecznością dobrze ustalonych schematów chemioterapii zalecanych w międzynarodowych wytycznych. W związku z powyższym wszczęto procedurę arbitrażową zgodnie z art. 29 Dyrektywy 2001/83/EC i ostatecznie sprawę zgłoszono 2 października 2009 r. do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi działającego przy Europejskiej Agencji ds. Leków (CHMP – ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Ostatecznie CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka we wszystkich proponowanych wskazaniach jest korzystny, aczkolwiek przy różnym stopniu pewności. Podstawowe informacje na temat statusu rejestracyjnego bendamustyny znajdują się w tabeli poniżej.

**Tab. 4. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego (ChPL Levact)**

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Zdecentralizowana
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	09.07.2010 dla wszystkich wskazań na terenie Unii Europejskiej
<b>Wszystkie zarejestrowane wskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.</li> <li>- 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.</li> </ul>
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Okres karmienia piersią. Ciężka niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl). Żółtaczką. 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.
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

W USA bendamustyna (produkt leczniczy Treanda) uzyskała pozytywną opinię FDA w dwóch wskazaniach:

- chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe o powolnym przebiegu u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab
- przewlekła białaczka limfocytowa (FDA Treanda)

W kilku państwach europejskich (Dania, Finlandia, Włochy, Wielka Brytania) bendamustyna jest dostępna pod nazwą handlową Ribomustin.

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

Produkt leczniczy Levact w leczeniu CLL był przedmiotem obrad AOTM. Wydane w tej sprawie stanowisko i rekomendację przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące bendamustyny.**

<b>Dokument Nr i data wydania</b>	<b>Stanowisko RP</b>
<b>Stanowisko RK nr 30/2011 z dnia 11.04. 2011 r.</b>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej korzyść kliniczna ze stosowania bendamustyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową jest klinicznie istotna (w porównaniu z terapią chlorambucylem,</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP
	stanowiąc standard u chorych, u których nie należy stosować fludarabiny) i została wiarygodnie udokumentowana, a stosunek efektów zdrowotnych do ryzyka – korzystny. Na podstawie dostępnych danych uznano, że finansowanie bendamustyny w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii jest opłacalne i lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych pomimo konieczności poniesienia dodatkowych kosztów z budżetu płatnika publicznego.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

## 2.2.2. Komparatory

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanych wskazaniach w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Wskazanie	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	C84.4	CHOP, CHOEP, DHAP, ESHAP, Gemcytabina	Gemcytabina, o ile nie była uprzednio zastosowana	CHOP	CHOP + autotransplantacja komórek krwiotwórczych w pierwszej remisji	CHOP + autotransplantacja komórek krwiotwórczych w pierwszej remisji
	C91	FCR, FR, Chlorambucil ± rytuksymab	Nie ma innego purynopodobnego leku aktywnego w PBL, który – jak bendamustyna, nie wykazywałby oporności krzyżowej na inne puryny i leki alkilujące	Chlorambucil	FCR lub obinutuzumab + chlorambucil	FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab)
	C91.4	Kladrybina, rytuksymab, interferon alfa	-	Kladrybina	Kladrybina + rytuksymab	Kladrybina + rytuksymab

Źródło: stanowisko eksperta

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

Przedmiotem obrad AOTM były inne interwencje stosowane w leczeniu białaczek limfatycznych oraz obwodowych i skórnych chłoniaków z komórek T. Opracowane stanowiska i rekomendacje dotyczyły głównie wskazań zakwalifikowanych do kodu wg ICD-10: C.91.0 oraz C84.

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



Tabela 7. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<b>Nelarabina</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 268/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie nelarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C83.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.5 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Nelarabina jest prolekiem analogu deoksyguanozyny ara-G zarejestrowanym do leczenia białaczki limfoblastycznej oraz rozlanych chłoniaków limfoblastycznych z komórek T. Stosuje się ją w przypadku gdy co najmniej dwie linie leczenia nie przyniosły rezultatu. Dostępne dane kliniczne niskiej jakości wskazują na użyteczność nelarabiny w wymienionych wskazaniach. W związku z faktem, iż brak jest dowodów na skuteczność nelarabiny we wskazaniach innych niż wymienione we wskazaniach rejestracyjnych, stosowanie nelarabiny w leczeniu rozlanego chłoniaka nieziarniczego z małych komórek (C83.0) nie ma uzasadnienia. Także według dostępnych wytycznych klinicznych nelarabina stanowi opcję terapeutyczną jedynie w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T (T-ALL) oraz rozlanych chłoniaków limfoblastycznych z komórek T (T-LBL) (NCCN 2013 i NCI 2013), jako lek stosowany w ramach chemioterapii ratunkowej, po wznowie lub braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 183/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniu klasyfikowanym do kodu ICD-10: C83.0.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniach klasyfikowanych jako ICD-10: C91.0 oraz 83.5.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że w przypadku rozpoznania chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek (ICD-10: C83.0) brak jest dowodów naukowych uzasadniających stosowanie nelarabiny. Dodatkowo Charakterystyka Produktu Leczniczego wskazuje, iż z uwagi na fakt, że limfocyty T są bardziej wrażliwe niż limfocyty B na cytotoksyczne działanie nelarabiny, lek jest wskazany wyłącznie w chłoniakach z komórek T, które według klasyfikacji ICD 10 zaakceptowanej przez WHO nie należą do kodu C83.0. Nieliczne dowody naukowe potwierdzają natomiast korzyść kliniczną z terapii nelarabiną u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C91.0 oraz 83.5. W badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie nelarabiny wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi całkowitej w zależności od liczby wcześniejszych terapii u 24%-48% pacjentów. Zasadność stosowania leku w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T (T-ALL) oraz rozlanych chłoniaków limfoblastycznych z komórek T (T-LBL) jako chemioterapii ratunkowej, po wznowie lub braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię, potwierdzają także amerykańskie wytyczne kliniczne i europejskie rekomendacje finansowe.</p>
<b>Asparaginaza</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 219/2013 z dnia 21 października 2013 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0”.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, zarówno w fazie indukcji jak i w dalszych fazach leczenia. Najczęściej stosowaną postacią L-asparaginazy jest asparaginaza pochodząca z bakterii E. coli, jednakże podczas jej stosowania dosyć często dochodzi do pojawiania się reakcji nadwrażliwości, łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym. W przypadku wystąpienia tego typu reakcji, zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, zaleca się podawanie L-asparaginazy o innym pochodzeniu biologicznym. Produkt leczniczy Erwinase jest uzyskiwany z bakterii Erwinia chryzantemii co pozwala na uniknięcie reakcji nadwrażliwości i kontynuowanie leczenia L-asparaginazą.</p> <p>Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że Erwinase charakteryzuje się nieco odmienną farmakokinetyką (krótszy okres półtrwania) w stosunku do L-asparaginazy pochodzącej z E. coli, dlatego wskazana jest odpowiednia modyfikacja jej dawkowania.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 144/2013 z dnia 21 października 2013 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej polegającego na podaniu produktu leczniczego Erwinase (Erwinia asparaginaza) 10 000 jednostek/fiolkę, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10 C.91.0).</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, zarówno w fazie indukcji jak i w dalszych fazach leczenia. Z uwagi na dużą częstotliwość występowania reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymywaną z E.coli., Erwinia L-asparaginaza stanowi alternatywę w terapii chorych, którzy rozwinęli reakcję</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	immunologiczną na wcześniej stosowaną formę enzymu. Również dostępne rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie Erwinase w przypadku stwierdzenia reakcji nadwrażliwości z uwagi na jego odrębność immunologiczną. Dodatkowo produkt leczniczy ma korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z aspaginazą pochodzącą z E.coli.
<b>Klofarabina</b>	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2012 z dnia 18 grudnia 2012 r.</b>	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Jednocześnie Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) we wskazaniu w ramach programu lekowego. Do czasu utworzenia programu lekowego lek powinien być utrzymany do refinansowania w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. <b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Rada negatywnie ustosunkowała się do wniosku z uwagi na fakt, że w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów nie jest możliwe wyselekcjonowanie grupy docelowej dla wnioskowanej technologii lekowej, tj. we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporna na leczenie choroba po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych
<b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 127/2012 z dnia 18 grudnia 2012 r.</b>	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) we leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, do finansowania z środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. <b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Sposób finansowania klofarabiny stanowił przedmiot rozważań Agencji w styczniu 2012 roku, czego rezultatem było rekomendowanie przez Prezesa Agencji zmiany sposobu finansowania leku, poprzez usunięcia go z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej i podjęcia finansowania tego świadczenia w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, z zastrzeżeniem stosowania go u tych chorych, którzy kwalifikują się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.
<b>Gemcytabina</b>	
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 224/2013 z dnia 22 lipca 2013 r.</b>	Rada przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych leków zawierających substancje czynną gemcytabinę, stosowanych w chemioterapii, wymienionych w załączniku do pisma o sygn.. MZ-PLA-460-18966-2/DJ/13. Rada proponuje ograniczenie refundacji do populacji chorych z nawrotami choroby po standardowej chemioterapii lub z odpornością na leczenie standardowe oraz ograniczenie czasowe refundacji na okres 2 lat, a następnie ponowną weryfikację wskazań na podstawie dostępnych dowodów naukowych oraz pełnej analizy efektywności kosztowej interwencji. <b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Umiarkowanej jakości dowody naukowe wstępnie wskazują na skuteczność gemcytabiny, jako leku stosowanego w różnych połączeniach terapeutycznych, u chorych z ziarnicą złośliwą i różnymi postaciami chłoniaka niezziarniczego, opornych na dotychczas stosowane leczenie lub z nawrotem choroby po chemioterapii standardowej. Ze względu na ograniczone możliwości interwencji w tej grupie chorych zdaniem Rady zasadne jest warunkowe objęcie refundacją stosowania gemcytabiny w wymienionych wskazaniach. Brak dostatecznej ilości randomizowanych badań klinicznych fazy III i IV stwarza konieczność ponownej weryfikacji dowodów naukowych. Jednocześnie, zdaniem Rady, brak jest dostatecznej ilości dowodów naukowych potwierdzających skuteczność gemcytabiny jako leku pierwszego rzutu w wyżej wymienionych wskazaniach.
<b>Imatynib</b>	
<b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 10/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</b>	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”. <b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Rada uznała, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+), przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)”.
<b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 6/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</b>	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatyn b)” rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	niestandardowej. <b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskie Rady Konsultacyjnej uznaje, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. W świetle zebranych dowodów naukowych i opinii eksperckich można stwierdzić, że jest to technologia medyczna, która ratuje życie i jej zastosowanie może wyraźnie poprawić rokowanie oraz zwiększyć szanse pacjenta na wyzdrowienie.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

W ramach wykazu leków refundowanych większość substancji refundowanych we wnioskowanych wskazaniach znajduje się w kategorii C (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym). Ich pełna lista (zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 23 grudnia 2013 r.) znajduje się w tabeli poniżej. Szczegółowe warunki refundacji znajdują się w załącznikach

Dodatkowo w kategorii A1a (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych) refundowane są leki zawierające cyklosporynę. Zakres wskazań off-label dla tych leków obejmuje m.in. wskazanie: LGL Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia), czyli zgodnie z ICD-10: 91.7. Lista leków refundowanych zawierających cyklosporynę znajduje się w załącznikach.

**Tabela 8. Substancje refundowane w ramach kategorii C (chemioterapia) we wnioskowanych wskazaniach**

Substancja czynna	C84.4	C91.4	C91
Asparaginasum	+	+	+
Bleomycin Sulphate	+	+	+
Carboplatinum	+	+	+
Chlorambucilum	+	+	+
Cisplatinum	+	+	+
Cladiribinum	+	+	+
Clofarabinum *	-	-	+/-
Cyklofosfamidum	+	+	+
Cytarabinum	+	+	+
Cytarabinum depocyte	+	+	+
Dacarbazinum	+	+	+
Doxorubicinum	+	+	+
Doxorubicinum Liposomanum **	+/-	-	-
Epirubicinum	+	+	+
Etoposidum	+	+	+
Fludarabinum	+	+	+
Gemcytabinum ***	+/-	-	-
Idarubicin	-	+	+
Ifosfamidum	+	+	+
Interferon alfa	-	+	-
Interferonum alfa-2A	+	+	-
Interferonum alfa-2B	+	+	+
Melphalanum	+	-	-
Mercaptopurinum	+	+	+



Substancja czynna	C84.4	C91.4	C91
Methotrexatum	+	+	+
Pegasparagasum	+	+	+
Rituximabum	+	+	+
Thiotepum	+	-	-
Tioguaninum	+	+	+
Vinblastinum	+	+	+
Vincristinum	+	+	+

\* C91.0 OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA w przypadku: leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

\*\* Nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (szczegółowy wykaz czynników ryzyka znajduje się w obwieszczeniu MZ) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalifikowanych do poniższych rozpoznaw wg ICD-10: C84 OBWODOWY I SKÓRNY CHŁONIAK Z KOMÓREK T

\*\*\* C84 OBWODOWY I SKÓRNY CHŁONIAK Z KOMÓREK T w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

### 3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 7 ekspertów. 6 z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi).

Tabela 9. Opinia eksperta klinicznego w sprawie finansowania bendamustyny

Ekspert	Wskazanie	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	C84.4. Obwodowy chłoniak z komórek T	Ograniczone możliwości terapeutyczne w przypadkach niepowodzenia leczenia pierwszej linii lub u pacjentów w miernym stanie biologicznym, u których leczenie typu CHOP nie może być zastosowane.	Ograniczone doświadczenie w tym wskazaniu	Powinna być dostępna w indywidualnych przypadkach uzasadnionych stanem klinicznym
	C91. Białaczka limfatyczna	Aktywność bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem jest porównywalna do leczenia standardowego, a toksyczność – mniejsza.	Nie znam argumentów przeciwko dostępności leku w tym wskazaniu	Powinna być dostępna zarówno w pierwszej, jak i następnych liniach leczenia wg katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
	C91.4. Białaczka włochatokomórkowa	Ograniczone doświadczenie w tym wskazaniu	Ograniczone doświadczenie w tym wskazaniu	Powinna być dostępna w indywidualnych przypadkach uzasadnionych stanem klinicznym

Źródło: stanowisko eksperta.

### 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

#### 4.1. Rekomendacje kliniczne

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia jednostek chorobowych wskazanych we wniosku

Wskazanie wg ICD-10	Kraj/region Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
C84.4	USA NCCN 2014	<p>U pacjentów z PTCL zaleca się uczestnictwo w badaniach klinicznych, stosowanie schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, vinkristin, prednizon) lub CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, vinkristin, etopozyd, prednizon), schemat CHOP, następnie ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) oraz CHOP, następnie IVE (ifosfamid, etopozyd, epirubicyna), dostosowane dawki schematu EPOCH (etopozyd, prednizon, vinkristin, cyklofosfamid, doksorubicyna) oraz schemat CVAD (cyklofosfamid, vinkristin, doksorubicyna, deksametazon), zamiennie z wysoką dawką metotreksatu i cytarabiny.</p> <p>W drugiej linii leczenia (u osób kwalifikujących się do transplantacji) zaleca się udział w badaniach klinicznych, stosowanie brentuksymabu, schematu DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina), ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna), dostosowane dawki schematu EPOCH (etopozyd, prednizon, vinkristin, cyklofosfamid, doksorubicyna), GDP (gemcytabiną, deksametazon, cisplatyna), GemOx (gemcytabiną, oksaliplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), MINE (mesna, ifosfamid, mitoksatron, etopozyd), pralatreksat, romidepsin.</p> <p>W drugiej linii leczenia (u osób nie kwalifikujących się do transplantacji) zaleca się udział w badaniach klinicznych, alemtuzumab, bortezomid, brentuksymab, schemat EPOCH (etopozyd, prednizon, vinkristin, cyklofosfamid, doksorubicyna), gemcytabiną pralatreksat, romidepsin, radioterapia</p>
	Polska PUO 2013	<p>Leczeniem z wyboru postaci o ograniczonym stopniu zaawansowania jest zastosowanie 2–4 cykli immunochemioterapii według schematu CHOP co 21 dni oraz uzupełniająca IF-RT (35–40 Gy). Alternatywą jest przedłużenie immunochemioterapii do 6 cykli według schematu CHOP bez uzupełniającej radioterapii. W przypadku większego stopnia zaawansowania postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 6–8 cykli chemioterapii CHOP co 21 dni. Konsolidację leczenia indukującego remisję za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganą auto-HSCT, należy rozważyć u chorych poniżej 65. roku życia, u których uzyskano CR. U chorych, którzy nie uzyskali CR po chemioterapii pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej chemioterapii, zwykle opartej na schematach zawierających związki platyny. Po zastosowaniu 2–4 cykli takiego leczenia chorego należy kwalifikować do auto-HSCT. Podobną strategię terapeutyczną zaleca się także u każdego chorego na PTCL NOS w przypadku nawrotu choroby. Pacjenci, u których intensywna chemioterapia i auto-HSCT nie są możliwe do przeprowadzenia ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaka była zastosowana w pierwszej linii. Przeprowadzenie allo-HSCT rozważa się jedynie u chorych młodszych (&lt; 55. rz.) w kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT. Pewną nadzieję na poprawę dotychczasowych wyników wiąże się z zastosowaniem nowych form terapii uzupełniającej leczenie pierwszej i kolejnych linii, w tym alemtuzumabu, inhibitorów deacetylazy histonowej (depsipeptyd), toksyny skoniugowanej z interleukiną 2 (denileukin difitox), lenalidomidu, inhibitorów szlaku mTOR, bortezomibu. Nadzieje roszą także nowe schematy chemioterapii z zastosowaniem gemcytabiny i pralatreksatu.</p>
	Wielka Brytania BCSF 2013	<p>W leczeniu PTCL-NOS w pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, vinkristin, prednizon). U pacjentów z nawrotowym lub opornym PTCL powinno zostać rozważone auto-HSCT lub allo-HSCT. Wśród wymienianych substancji znalazły się także gemcytabiną i pralatreksat, ale obecne dane na ich temat są niewystarczające, aby zalecić ich rutynowe stosowanie.</p>
	Europa ESMO 2013	<p>Leczenie pierwszoliniowe PTCL powinno zakładać, jeśli to możliwe włączanie pacjentów do badań klinicznych. Zalecany schemat leczenia powinien opierać się na schematach zawierających antracykliny, tj. CHOP i CHOP/CHOEP. W przypadku niskiej skuteczności chemioterapii stosuje się autoSCT. Wyjątkiem od tego założenia jest powiązana z chłoniakiem z komórek T enteropatia, którą leczy się wg schematu ustalonego przez SMC.</p> <p>Leczenie nawrotowego PTCL zależy od kondycji i wieku pacjenta. AlloSCT jest przeprowadzane w nawrocie choroby po autoSCT. U starszych lub niesprawnych chorych zaleca się leczenie paliatywne lub udział w prowadzonych badaniach klinicznych.</p> <p>Terapia ratunkowa zawiera schematy oparte na platynie jak DHAP, ESHAP lub ICE. Wśród alternatywnych opcji znalazły się terapie oparte na gemcytabinie, alemtuzumabie. Nowe leki stosowane w monoterapii, tj. pralatreksat, romidepsin i bendamustyna umożliwiają uzyskanie 29-47% wskaźnika ORR z 11-29% CR.</p>
C91.4	USA NCCN 2014	<p>W leczeniu HCL zaleca się stosowanie pentostatyny lub kładrybiny (która nie powinna być przyjmowana przez pacjentów z zagrożeniem życia i z przewlekłą infekcją). W przypadku nieuzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie lub w przypadku nawrotu choroby po &lt;1 roku zaleca się udział w badaniach klinicznych, zamiennie stosowanie analogów puryn z rytuksymabem, interferony alfa lub monoterapia rytuksymabem. W przypadku nawrotu choroby po ≥1 roku stosuje się „ponowne leczenie analogami puryn +/- rytuksymab lub zamiennie stosowanie analogów puryn z rytuksymabem.</p>

Obwodowy chłoniak z komórek T (C84.4), Białaczka limfatyczna (C91), Białaczka włochatokomórkowa (C91.4)

Wskazanie wg ICD-10	Kraj/region Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	Wielka Brytania BCSF 2011	W pierwszorzędownym leczeniu HCL zaleca się stosowanie analogów purynowych, pentostatyny lub kładrybiny. Dostępne badania nie wykazują różnic w wynikach dla obu interwencji. Pentostatyna i kładrybina u większości pacjentów (>80%) wpływają na wysokie CR. U pacjentów z nawrotem choroby zaleca się stosowanie kombinacji pentostatyny lub kładrybiny z rytuksymabem. Inną stosowaną interwencją w leczeniu HCL są interferony alfa, jednak ze względu na wysoką skuteczność analogów purynowych są one rzadko stosowane. Ich użycie obecnie ogranicza się głównie do pacjentów z ciężką pancytopenią. W przypadku pacjentów z bezobjawowym HCL nie zawsze wymagane jest natychmiastowe leczenie, a jedynie aktywne monitorowanie chorego. U pacjentów z objawami powiększenia śledziony można rozważyć splenektomię, szczególnie jeśli zajęcie szpiku jest minimalne.
	Polska PUO 2013	Białaczka włochatokomórkowa ma czasem bezobjawowy przebieg, a chorzy w tym okresie nie wymagają leczenia. Kryteriami przemawiającymi za jego rozpoczęciem są: stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl lub potrzeba przetaczania koncentratu krwinek czerwonych, liczba płytek poniżej 100 000/ml, liczba neutrofilii poniżej 1000/ml, wysoka leukocytoza ze znacznym odsetkiem komórek białaczkowych we krwi obwodowej, powtarzające się i zagrażające życiu zakażenia, znaczne powiększenie śledziony wywołujące objawy uciskowe lub znaczna limfadenopatia. W progresywnej, objawowej HCL aktywność terapeutyczną wykazują interferon $\alpha$ (IFN $\alpha$ ) i analogi puryn, kładrybina i pentostatyna. Interferon jest obecnie rzadziej stosowany niż analogi puryn ze względu na mniejszy odsetek całkowitych remisji (CR), objawy niepożądane i konieczność przewlekłego leczenia. Jeśli czas trwania odpowiedzi po monoterapii analogiem puryn był dłuższy niż 2 lata, to ponowne zastosowanie tego samego leku jest uzasadnione. Można również rozważyć immunochemioterapię rytuksymabem w połączeniu z kładrybiną. W innych przypadkach należy rozważyć splenektomię. U chorych opornych na standardową terapię duże zainteresowanie budzi zastosowanie immunotoksyn składających się z egzotoksyny połączonej z fragmentem przeciwciała monoklonalnego rozpoznającego antygenu CD22, CD25 na komórce B. Obecnie duże nadzieje wiąże się z immunotoksyną. Istnieją doniesienia o skuteczności wemurafenibu. Dotychczas nie ma ustalonych standardów leczenia chorych na HCL. Usunięcie śledziony umożliwia uzyskanie poprawy u około połowy chorych, zwłaszcza w zakresie zmniejszenia cytopenii. Napromienienie śledziony może być również skuteczne, zwłaszcza u starszych chorych, u których ryzyko wykonania splenektomii jest zbyt duże. Obecnie skojarzenie rytuksymabu z analogami puryn, kładrybiną lub pentostatyną jest najwłaściwszym leczeniem pierwszej linii. U niektórych chorych opcją terapeutyczną może być autologiczne lub allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.
C91.0	USA NCCN 2013	Leczenie ALL składa się z fazy indukcji, konsolidacji oraz fazy podtrzymującej. W fazie indukcji stosuje się wielolekową chemioterapię lub włącza pacjentów do prowadzonych badań klinicznych. W wyniku nieosiągnięcia CR rozpoczyna się terapię ratunkową. Gdy pacjent osiągnie wymaganą CR zostaje poddana obserwacji MRD - minimalna choroba resztkowa. Kolejnym etapem jest faza konsolidacji, która opiera się na dalszym wielolekowej chemioterapii, jeśli istnieje dawca jest możliwość przeprowadzenia allo-HSCT. W terapii ratunkowej, w przypadku nawrotowej lub opornej na leczenie ALL Ph+ zaleca się stosowanie dasatyn bu lub nilotin bu. Leczenie opornej lub nawrotowej ALL Ph opiera się na schematach zawierających klofarabinę, cytarabinę, kombinację leków a kilujących, nelarabinę (w przypadku T-ALL), protokół Augmented hyper-CVAD, winkrystynę liposomalną.
	Polska PUO 2013	W Polsce aktualnie stosuje się program oznaczony akronimem PALG ALL6. Postępowanie ma charakter radykalny i typowo obejmuje 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie (zalecany prednizon) z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10 <sup>-3</sup> . Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej 10 <sup>-3</sup> w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej 10 <sup>-4</sup> w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała w skojarzeniu z chemioterapią. U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza. U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej, w pierwszej kolejności imatinib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatinibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.
	Wielka Brytania PBCN 2011	U chorych na ALL w wieku 25-65 lat rekomenduje się stosowanie chemioterapii indukcyjnej, po przebyciu intensywnego leczenia zakwalifikowanie do allogenicznego przeszczepu. U pacjentów, u których niemożliwe jest przeprowadzenie intensywnej terapii indukcyjnej, z powodu stanu sprawności, wieku > 65 r.ż., chorób współistniejących zaleca się stosowanie najlepszego leczenia podtrzymującego w tym transfuzji, bądź też chemioterapię o zmniejszonej intensywności. U chorych w wieku 16-24 r.ż. z ALL stosuje się dostosowany do wieku protokół pediatryczny oraz włączanie tych chorych do badań klinicznych.

## 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

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

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

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

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

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

W ramach aktualnie dostępnego wykazu leków refundowanych (MZ 23.12.2013) bendamustyna jest dostępna w ramach kategorii B (programy lekowe) oraz kategorii C (chemioterapia). Obydwa produkty lecznicze zawierające bendamustynę znajdują się w grupie limitowej „1115.0, Bendamustyna”. Ich poziom odpłatności to: bezpłatnie, a dopłata świadczeniobiorcy wynosi 0 zł.

**Tabela 11. Produkty lecznicze dostępne w grupie limitowej 1115.0, Bendamustyna**

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	UCZ	CHB	Limit	Refundowane wskazania
Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	5909990802210	1620	1701	1701	B. 51; C.67
Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 100 mg	5909990802234	6480	6804	6804	B.51; C.67

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

Załącznik B.51 to opis programu lekowego:

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

Załącznik C.67 określa następujące wskazania do refundacji w ramach chemioterapii:

- C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa w przypadku:
  - a) przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta)
    - leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę,
  - b) przewlekłej białaczki limfocytowej - leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA bendamustyna w rozpoznaniu: ICD-10 C91, C91.4 oraz C84.4 jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji wskazują, że w latach 2012 - 2013 wydano łącznie 10 zgód na leczenie bendamustyną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach. Tabela a poniżej przedstawia liczbę wniosków, liczbę wydanych przez NFZ zgód oraz wartość refundacji bendamustyny w ramach chemioterapii niestandardowej we wnioskowanych wskazaniach.

**Tabela 12. Liczba wniosków i zgód na terapię bendamustyną u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C.91, C91.4, C84.4 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ**

Rok	ICD-10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu - zgoda
2012	C91	5	5	285 183,72 zł
2013	C84.4	2	2	171 728,43 zł
	C91	2	2	106 125,60 zł
	C91.4	1	1	48 988,80 zł

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

W ramach wykazu leków refundowanych większość substancji refundowanych we wnioskowanych wskazaniach znajduje się w kategorii C (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym). Szczegółowe warunki refundacji znajdują się w załącznikach

Dodatkowo w kategorii A1a (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych) refundowane są leki zawierające cyklosporynę. Zakres wskazań off-label dla tych leków obejmuje m.in. wskazanie: LGL Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia), czyli zgodnie z ICD-10: 91.7. Lista leków refundowanych zawierających cyklosporynę znajduje się w załącznikach.

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny. Przeszukano bazy Medline (przez PubMed) oraz Embase (przez Ovid). Bazę Medline przeszukano 13.01.2014, natomiast bazę Embase 14.01.2014. Zostały zastosowane słowa kluczowe dotyczące interwencji oraz wnioskowanych wskazań.

Zastosowano następujące kryteria włączenia:

- Populacja: zgodna z wnioskiem, tj. C84.4, C91.4 i C91 (bez C91.1) wg ICD-10
- Interwencja: bendamustyna
- Komparatory: dowolny (również brak dla badań bez grupy kontrolnej)
- Rodzaj badań: badania kliniczne dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia, przeglądy systematyczne, wykluczano opisy przypadków
- Punkty końcowe: PFS, OS, odpowiedź na leczenie (CR, PR, ORR itd.), bezpieczeństwo
- Inne: publikacje pełnotekstowe, język angielski lub polski

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

##### 6.1.2.1. Opracowania wtórne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano żadnych przeglądów systematycznych dotyczących stosowania bendamustyny we wskazaniach obwodowy chłoniak z komórek T (C84.4), białaczka limfatyczna (C91), białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell) (C91.4).

##### 6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz informacji medycznych zidentyfikowano 4 badania pierwotne dotyczące zastosowania bendamustyny w wymienionych w zleceniu MZ wskazaniach. Dwa badania dotyczyły nowotworów z komórek T – jednoramienne badanie II fazy Damaj 2013 oraz retrospektywne badanie Ziaja 2013. Zidentyfikowano także publikację Burotto 2013 opisującą stosowanie bendamustyny+rytksymabu w leczeniu białaczki włochatokomórkowej oraz publikację Fraser 2013, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny u pediatrycznych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.



Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka / Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Damaj 2013 (BENTLY Trial)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Mundipharma, Roche, Chugai, the Group Ouest Est d'Etude des Leucemies et Autres Maladies du Sang</p>	<p><u>Typ badania:</u> Prospektywne badanie kliniczne II fazy, open-label, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Pacjenci włączani do badania w okresie od sierpnia 2009 do kwietnia 2011 Czas stosowania interwencji 18 tygodni Okres obserwacji (follow up) pacjentów wynosił 3 lata</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 60</p> <p><u>Interwencja:</u> BEN podawana we wlewie dożylnym w dawce 120 mg/m<sup>2</sup> przez 30-60 minut, 1 i 2 dnia co 3 tygodnie, łącznie 6 cykli. W sytuacji progresji choroby, wystąpienia dużej toksyczności lub na prośbę pacjenta przerywano leczenie. Jeśli doszło do hematologicznej toksyczności w stopniu 4 lub niehematologicznej w stopniu 3 lub 4 opuszczano kolejny cykl leczenia lub redukowano dawkę do 90 mg/m<sup>2</sup>, jeśli toksyczność nie ustępowała obniżano dawkę do 60 mg/m<sup>2</sup>.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek ≥ 18 lat</li> <li>- obwodowy lub skórny chłoniak z komórek T w stopniu IIB lub wyższym (z wyłączeniem zespołu Sezary'ego)</li> <li>- wcześniejsze leczenie do 3 linii chemioterapii</li> <li>- mierzalność choroby na podstawie przekroju z TK (przynajmniej 2cm najdłuższej średnicy) i mierzalność w dwóch prostopadłych wymiarach</li> <li>- CTCL w stopniu ≥ IIB</li> <li>- ECOG &lt; 3</li> <li>- liczba płytek krwi ≥ 100x10<sup>9</sup>/L</li> <li>- liczba komórek polimorfonuklearnych ≥ 1x10<sup>9</sup>/L</li> <li>- oczekiwana długość życia &gt; 3 miesiące</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- seropozytywny test na wirusa HIV, WZW typu B, WZW typu C</li> <li>- białaczka/chłoniak z komórek T związany z ludzkim wirusem T-limfotropowy,</li> <li>- przebyty nowotwór złośliwy, inny niż TCL w ostatnich 3 latach</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> - ORR (CR+CRu+PR)</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u> - CR, CRu, PR, SD, PD - DOR (czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie), - PFS (przeżycie wolne od progresji) - OS (przeżycie całkowite) - bezpieczeństwo</p>
<p><b>Ziaja 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b/d</p>	<p><u>Typ badania:</u> Retrospektywne badanie kliniczne, wieloośrodkowe.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Badanie prowadzono w okresie od marca 2009 do czerwca 2012.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 20</p> <p><u>Interwencja:</u> BEN w dawce 60-100 mg/m<sup>2</sup> w zależności od wieku, wcześniejszego leczenia oraz ogólnej kondycji pacjenta.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nawrotowy lub oporny nowotwór z komórek T</li> <li>- wcześniejsza, nieskuteczna chemioterapia</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ORR (całkowita odpowiedź na leczenie), CR, PR, SD</li> <li>- DOR (czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie),</li> <li>- PFS (przeżycie wolne od progresji)</li> <li>- OS (całkowite przeżycie)</li> <li>- bezpieczeństwo</li> </ul>

<p><b>Burotto 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> NCI, NIH, Hairy Cell Leukemia Research Foundation</p>	<p><u>Typ badania:</u> Badanie kliniczne, którego celem było określenie bezpiecznej i skutecznej dawki bendamustyny.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> BEN70 + RTX375 – 6 BEN90 + RTX375 – 6</p> <p><u>Interwencja:</u> BEN 70mg/m<sup>2</sup>+ rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> BEN 90mg/m<sup>2</sup> + rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Rytuksymab podawano dnia 1 oraz 15, bendamustynę dnia 1 i 2 przez 6 cykli w 4 – tygodniowych odstępach. Pacjenci mogli opuścić cykl terapii, jednak nie była możliwa redukcja dawki.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdiagnozowana klasyczna chorobą HCL lub jej wariant</li> <li>- <math>\geq 1</math> wskazanie do leczenia, w tym liczba neutrofilii <math>&lt;1/nL</math>, hemoglobina <math>&lt;10 g/dL</math>, liczba płytek krwi <math>&lt;100/nL</math>, limfocytów <math>&gt;5/nL</math>, objawowe powiększenie śledziony, powiększenie węzłów chłonnych, nawracające infekcje</li> <li>- pacjenci u których zastosowano <math>\geq 2</math> cykli analogów purynowych lub jeśli wykazano odporność na analogii puryn, pacjenci u których zastosowano <math>\geq 1</math> cykl rytuksymabu</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niewłaściwa czynność narządów</li> <li>- zapalenie wątroby</li> <li>- inne poważne infekcje</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ORR, CR, PR</li> <li>- MRD (minimal residual disease)</li> <li>- bezpieczeństwo</li> <li>- spadek liczby komórek T (CD4 i CD8+)</li> <li>- spadek liczby płytek krwi</li> </ul>
<p><b>Fraser 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Teva Branded Pharmaceutical Products R&amp;D Inc.</p>	<p><u>Typ badania:</u> Badanie jednoramienne, otwarte, faza I/II. Badanie nakierowane na określenie zalecanej dawki do badań II fazy, farmakokinetyki, profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności monoterapii bendamustyną u uprzednio intensywnie leczonych pacjentów pediatrycznych w nawrotową lub oporną ostrą białaczką.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Pacjenci byli obserwowani do wystąpienia progresji choroby, wycofania z badania z powodu braku tolerancji lub innych powodów, utraty dla celów obserwacji, lub ukończenia 12 cykli leczenia. Po zakończeniu leczenia u pacjentów dokonywano oceny co 3 miesiące przez 12 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki (lub do czasu progresji choroby / śmierci / rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego).</p> <p><u>Interwencja:</u> Bendamustyna podawana dożylnie (wlew 60-minutowy) w dniach 1 i 2 każdego 21-dniowego cyklu. Dopuszczalne było 2 tygodniowe opóźnienie, w celu rekonstrukcji płytkowej i hematologicznej (maksymalna długość cyklu 35 dni). W pierwszej fazie badania (faza eskalacji dawki) rozpoczęto podawanie bendamustyny od dawki 90 mg/m<sup>2</sup>, w planowanym zwiększeniem do 120 mg/m<sup>2</sup> i ewentualnie do 150 mg/m<sup>2</sup> u kolejnych pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dzieci w wieku od 1 do 20 lat z potwierdzoną histologicznie (<math>&gt; 5\%</math> blastów w ocenie morfologicznej) ALL lub AML <math>\geq 1</math> nawrotem lub opornych na wcześniejsze leczenie bez możliwości zastosowania dającej możliwość wyleczenia terapii.</li> <li>- toksyczność niehematologiczna poprzedniego leczenia (zakończonego <math>\geq 2</math> tygodnie przed pierwszym podaniem leku w badaniu) ustąpiła do poziomu 0 do 2 (NCI CTCAE 4.0).</li> <li>- odpowiednia czynność wątroby (bilirubina <math>\leq 1,5</math> razy górna granica normy oraz aminotransferaza asparaginianowa [AspAT] i aminotransferaza alaninowa (AIAT) <math>&lt; 5</math> razy górna granica normy dla wieku) i nerek (stężenie kreatyniny w surowicy <math>&lt; 2</math> razy górna granica normy) oraz wynik w skali Karnofsky'ego lub Lansky'ego <math>\geq 60</math>.</li> <li>- dopuszczano pacjentów z wcześniejszym HSCT, pod warunkiem, że ostatnie leczenie mielosupresyjne zakończyło się <math>\geq 2</math> tygodnie przed pierwszym podaniem leku w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktualnie przyjmowanie innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego;</li> <li>- występowanie czynnych, niekontrolowanych zakażeń układowych;</li> <li>- inna ciężka choroba;</li> <li>- zajęcie OUN (nie dopuszczano podczas badania możliwości równoczesnego leczenia innymi lekami systemowymi);</li> <li>- czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi;</li> <li>- potwierdzony HIV lub czynne wirusowe zakażenie wątroby typu B lub C;</li> <li>- ciąża lub laktacja;</li> <li>- inne ciężkie, niekontrolowane zaburzenia medyczne lub psychologiczne, które mogłyby wpłynąć na możliwość przyjmowania leku.</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ORR (CR+CRp*) wśród pacjentów otrzymujących dawkę RP2D** w obydwu fazach badania w dowolnym cyklu.</li> <li>- ORR dla drugiej fazy badania,</li> <li>- czas trwania odpowiedzi u pacjentów z ORR, aktywność biologiczna (przynajmniej PR).</li> <li>- ocena profilu bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane, wyniki testów laboratoryjnych, stosowanie dodatkowego leczenia, parametry życiowe)</li> </ul> <p>* odpowiedź całkowita bez rekonstrukcji płytkowej ** dawka lecznicza II fazy (ang. recommended phase II dose)</p>



## Wyniki analizy skuteczności

### Badanie Damaj 2013

Do badania Damaj 2013 zostało włączonych 60 pacjentów z nowotworem z komórek T. Wśród nich większość stanowili pacjenci z AITL (53%) oraz PTCL-NOS (38%), zaś u pojedynczych pacjentów rozpoznanie stanowiło ALCL (3%), MF (3%) oraz EATL (2%). Mediana wieku wyniosła 66 lat (zakres 43-87), większość włączonych do badania pacjentów stanowili mężczyźni (63%). Pacjenci z zaawansowaniem choroby III/IV stanowili 87% wszystkich włączonych do badania. ECOG wynosił 1 u 67% pacjentów, 2 u 27%, natomiast 3-4 u pozostałych 5%. Najczęściej stosowanym wcześniejszym leczeniem był schemat CHOP (lub podobny).

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

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

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

**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla ORR po 3 cyklach leczenia w badaniu Damaj 2013**

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

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

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

Mediana wskaźnika DOR (duration of response) wyniosła 3,50 miesiące (przedział 1 – 20,7 miesiące) i u 30% chorych trwała dłużej niż 6 miesięcy, natomiast u 6,6% dłużej niż rok. Mediana PFS wyniosła 3,63 miesiące, natomiast mediana OS 6,27 miesiące. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla DOR, PFS oraz OS w badaniu Damaj 2013**

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

### Badanie Ziaja 2013

W badaniu Ziaja 2013 przedstawiono dane kliniczne 20 pacjentów leczonych bendamustyną. Wśród nich były osoby z PTCL-NOS (40%), AILT (20%), MF/SS (15%), T-PLL (15%) oraz T-LGL (10%). Mediana wieku wyniosła 73 lata, natomiast stosunek mężczyzn do kobiet wyniósł 14:6.

W wyniku interwencji uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) u 2 pacjentów (jeden z AILT, drugi z T-LGL), natomiast częściową (PR) u 9 chorych. Wskaźnik ORR wyniósł 55% (95%CI 31-78%).

**Tabela 16. Wyniki skuteczności w podziale na typ choroby w badaniu Ziaja 2013**

Typ choroby	Liczba pacjentów	ORR (%)	CR (%)	PR (%)	SD (%)	NR/PD (%)
Wszyscy pacjenci	20	11 (55)	2 (10)	9 (45)	1 (5)	8 (40)
PCL-NOS	8	3	0	3	1	4
AITL	4	1	1	0	0	3
T-PLL	3	3	0	3	0	0
MF/SS	3	2	0	2	0	1
T-LGL	2	2	1	1	0	0

Mediana okresu obserwacji wyniosła 6 miesięcy (przedział 1–18 miesięcy), wówczas oszacowano wskaźniki PFS, OS i DOR, które wyniosły kolejno 44%, 67% oraz 61%. U 3 pacjentów z PR (2 z T-PLL oraz 1 z MF) nastąpiła progresja po 3,4 oraz 7 miesiącu. Wyniki analizy skuteczności w podziale na poszczególne grupy chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

### Badanie Burotto 2013

Do badania włączono 12 pacjentów z opornym lub nawrotowym HCL (po 6 osób w grupie przyjmującej bendamustynę w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> oraz 90 mg/m<sup>2</sup>). Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wyniosła 62 lata (zakres 55-70). U pacjentów stosowano od 1 do 6 wcześniejszych cykli (mediana = 3) leczenia analogami puryny. Odpowiedź na ostatnie leczenie analogami puryny wystąpiła u 75% pacjentów (mediana DOR = 21 mies., zakres 2-116 mies.). U 67% pacjentów stosowano wcześniejsze leczenie rytuksymabem, natomiast splenektomię była wykonana u 43%.

U wszystkich pacjentów włączonych do badania uzyskano odpowiedź całkowitą lub częściową (ORR = 100%). W poszczególnych grupach CR osiągnięto u 3 (50%) pacjentów przyjmujących 70mg/m<sup>2</sup> BEN oraz 4 (67%) z grupy 90mg/m<sup>2</sup> BEN. Wśród pacjentów z odpowiedzią całkowitą nie odnotowano minimalnej choroby resztkowej (MRD) w grupach 70 mg/m<sup>2</sup> BEN i 90 mg/m<sup>2</sup> odpowiednio u 67% oraz 100%. Mediana czasu do osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie była większa w grupie przyjmującej 70 mg/m<sup>2</sup> BEN, niż 90 mg/m<sup>2</sup> BEN i wyniosła 223 vs 111 dni, natomiast liczba dni do ustąpienia MRD wyniosła odpowiednio 153 vs. 112 dni. Szczegółowe dane dotyczące analizy wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla badania Burotto 2013**

Punkt końcowy	Badana grupa		
	BEN70 (N=6)	BEN90 (N=6)	Łącznie (N=12)
<b>Standardowe kryteria oceny</b>			
ORR	6 (100%)	6 (100%)	12 (100%)
CR	3 (50%)	4 (67%)*	7 (58%)
PR	3 (50%)	2 (33%)	5 (42%)
Liczba dni do wystąpienia CR [mediana (zakres)]	223 (213-328)	111 (56-112)	162 (56-328)
Liczba dni do ustąpienia MRD [mediana (zakres)]	153 (82-223)	112 (110-112)	112 (82-223)

\*Jeden z 4 pacjentów z CR miał niepełną regenerację płytek krwi

Porównanie dwóch grup pacjentów przyjmujących różne dawki BEN nie wykazuje dużych heterogeniczności w wynikach odpowiedzi na leczenie. Zauważalną różnicę można jedynie dostrzec w wysokości mediany czasu do wystąpienia CR.

### Badanie Fraser 2013

Do badania Fraser 2013 włączono pacjentów o średniej wieku 9,2 lata, w większości płci męskiej (70%). Ponad połowa pacjentów była rasy białej (58%), jedna czwarta rasy żółtej (26%), pozostali rasy czarnej bądź innej. Pacjenci z ALL stanowili 63%, zaś pacjenci z AML pozostałe 37% ogółu pacjentów w badaniu. U 84% pacjentów zastosowano 3 lub więcej wcześniejszych schematów chemioterapii.

Tabela 18. Wyniki skuteczności – badanie Fraser 2013

Punkt końcowy	Faza II badania 120 mg/m <sup>2</sup> (N=32)	Wszyscy pacjenci (faza I + faza II)	
		90 mg/m <sup>2</sup> (N=5)	120 mg/m <sup>2</sup> (N=38)
ORR (CR + CRp)	0	2	0
CR	0	2	0
CRp	0	0	0
PR	2	0	2
SD	4	0	7
BA (CR + CRp + PR)	2	2	2

W fazie I badania, u dwóch pacjentów (obydwoje ALL) przyjmujących bendamustynę w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> odnotowano odpowiedź całkowitą. W obydwu fazach badania wśród 38 pacjentów przyjmujących bendamustynę w dawce 120 mg/m<sup>2</sup>, odpowiedź całkowita (lub odpowiedź całkowita bez rekonstrukcji hematologicznej) nie została odnotowana u żadnego pacjenta. W tej grupie u 2 (5%) pacjentów (obydwaj ALL) odnotowano odpowiedź częściową a u 7 (18%) stabilną chorobę (4 z ALL, 3 z AML).

### 6.1.2.3. Bezpieczeństwo

#### Badanie Damaj 2013

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

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

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub 4 w badaniu Damaj 2013

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

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

\*\* Zdarzenia kardiologiczne obejmowały arytmie oraz niewydolność serca

#### Badanie Ziaja 2013

Wśród włączonych do badania pacjentów u 44% odnotowano wystąpienie neutropenii, u 25% trombocytopenii, natomiast u 19% anemii (wszystkie zdarzenia w stopniu 3-4). U 3 pacjentów rozwinęło się

zapalenie płuc (w tym jedna aspergiloza inwazyjna), u jednego wstrząs septyczny. Podczas badania 7 pacjentów zmarło, wszyscy z powodu progresji choroby.

### Badanie Burotto 2013

12 pacjentów sumie otrzymało 72 cykle BR. Wśród nich najczęstszym toksycznym działaniem była trombocytopenia, którą odnotowano u 67% w grupie 70 mg/m<sup>2</sup> oraz 100% w grupie 90 mg/m<sup>2</sup>, limfopenia (67% i 83%), neutropenia (33% i 50%) oraz leukopenia (67% i 50%). Najczęstsze toksyczne działania w stopniu III – IV to limfopenia (67% i 83%), trombocytopenia (67% i 83%), leukopenia (67% i 50%) oraz neutropenia (17% i 33%). Inne niehematologiczne zdarzenia były często związane z przyjmowaniem ritksymabu i należały do nich dreszcze (po 67% w obu grupach), nudności (67% i 33%), wyższe ALT (57% i 50%) oraz gorączka (33% i 67%). Natomiast z przyjmowaniem bendamustyny wiązało się wystąpienie zaburzenia smaku (33% i 17%).

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla badania Burotto 2013

Badanie	AE	BEN 70 mg/m <sup>2</sup>	BEN 90 mg/m <sup>2</sup>
Burotto 2013	<b>Hematologiczne zdarzenia w stopniu I-IV</b>		
	trombocytopenia	67%	100%
	limfopenia	67%	83%
	neutropenia	33%	50%
	leukopenia	67%	50%
	<b>Hematologiczne zdarzenia w stopniu III-IV</b>		
	limfopenia	67%	83%
	trombocytopenia	67%	83%
	leukopenia	67%	50%
	neutropenia	17%	33%
	<b>Niehematologiczne zdarzenia</b>		
	dreszcze	67%	67%
	nudności	67%	33%
	wyższy poziom ALT	57%	50%
	gorączka	33%	67%
	zaburzenia smaku	33%	17%

### Badanie Fraser 2013

W grupie pacjentów otrzymujących bendamustynę w dawce 120 mg/m<sup>2</sup>, u 3 wystąpiło opóźnienie dawki odpowiednio z powodu trombocytopenii, gorączki neutropenicznej lub licznych wysypek skórnych. Dodatkowo w grupie pacjentów otrzymujących bendamustynę w dawce 90 mg/m<sup>2</sup>, u 1 wystąpiło opóźnienie dawki odpowiednio z powodu tkliwości w miejscu podania. U jednego pacjenta z powodu trombocytopenii zmniejszono dawkę (do 90 mg/m<sup>2</sup>).

Tabela 21. Wycofania z badania Fraser 2013

Powody wycofania z badania	90 mg/m <sup>2</sup> (N=5)	120 mg/m <sup>2</sup> (N=38)
Zgon	2 (40)	6 (16)
Wycofanie zgody	0 (0)	1 (3)
Progresja choroby	2 (40)	29 (76)
Inne	1 (20)	2 (5)

Z powodu progresji choroby w grupie pacjentów otrzymujących bendamustynę w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> odnotowano 2 zgony, w tym 1 zgon ≤ 30 dni po podaniu ostatniej dawki (ALL z komórek prekursorowych limfocytów T) i 1 zgon > 30 dni po podaniu ostatniej dawki (B-ALL). Żaden ze zgonów nie był związany z leczeniem.

W grupie pacjentów otrzymujących bendamustynę w dawce 120 mg/m<sup>2</sup> odnotowano 15 zgonów (14 z powodu progresji choroby, 1 z powodu pancytopenii (pacjent odmówił dalszego leczenia)); 6 zgonów odnotowano ≤ 30 dni po podaniu ostatniej dawki, 9 zgonów > 30 dni po podaniu ostatniej dawki. Żaden ze zgonów nie był związany z leczeniem.

W sumie u 33 pacjentów (77%) odnotowano przynajmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane. Najczęstszymi z nich były gorączka neutropeniczna i infekcje.

Wśród 43 pacjentów włączonych do oceny bezpieczeństwa najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (wszystkie stopnie) były anemia (65%), gorączka (49%), nudności (47%), gorączka neutropeniczna (35%), wymioty (35%), biegunka (33%), trombocytopenia (33%).

**Tabela 22. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub 4 odnotowane w badaniu Fraser 2013**

Zdarzenia st. 3/4	90 mg/m <sup>2</sup> (N=5)	120 mg/m <sup>2</sup> (N=38)
<b>Toksyczność hematologiczna (wyniki badań laboratoryjnych)</b>		
Limfocyty	4 (80)	33 (87)
Trombocyty	2 (40)	32 (84)
Bezwzględna liczba neutrofilów	4 (80)	30 (79)
Liczba białych krwinek	4 (80)	27 (71)
Hemoglobina	2 (40)	18 (47)
<b>Toksyczność niehematologiczna (≥5% pacjentów)</b>		
Hipokaliemia	2 (40)	6 (16)
Zmniejszenie apetytu	0 (0)	4 (11)
Duszność	0 (0)	4 (11)
Zespół rozpadu guza	2 (40)	2 (5)
Ból kończyn	0 (0)	3 (8)
Niedociśnienie	0 (0)	3 (8)

Najczęstszymi objawami toksyczności hematologicznej stopnia 3/4 były obniżony poziom limfocytów, trombocytów, bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC). U 42 pacjentów odnotowano przynajmniej 1 raportowane przez pacjenta lub badacza niehematologiczne zdarzenie niepożądane stopnia 3-5, a hipokaliemia była najczęstszym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3/4.

#### 6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

##### **Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Levact**

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

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

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego (trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, krwotok, niedokrwistość);
- Reakcje nadwrażliwości;
- Bezsenność;
- Zaburzenia czynności serca takie jak palpacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu;
- Niedociśnienie tętnicze/nadciśnienie tętnicze;
- Zaburzenia czynności płuc;
- Zaburzenia żołądka i jelit (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej);
- Łysienie, zaburzenia skórne;
- Zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka, ból, dreszcze, odwodnienie, brak łaknienia;
- Niski poziom hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika

- Zwiększenie aktywności AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia

Inne objawy niepożądane:

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

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

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

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

Źródło: ChPL Levact



## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

#### Opinia eksperta

██████████ opowiedział się za dalszym refundowaniem bendamustyny dla wskazań C84.4 „w indywidualnych przypadkach uzasadnionych stanem klinicznym”, ze względu na „ograniczone możliwości terapeutyczne w przypadkach niepowodzenia leczenia pierwszej linii lub u pacjentów w miernym stanie biologicznym, u których leczenie typu CHOP nie może być zastosowane”. We wskazaniach C91 bendamustyna „powinna być dostępna zarówno w pierwszej, jak i następnych liniach leczenia wg katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.” We wskazaniach C91.4 bendamustyna powinna być dostępna „w indywidualnych przypadkach uzasadnionych stanem klinicznym”.

### 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: bendamustyna w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10:

C84.4 – obwodowy chłoniak z komórek T

C91 – białaczka limfatyczna,

C91.4 – białaczka włochatokomórkowa.

MZ wyraziło zgodę na wykonanie raportu skróconego, ograniczonego do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o ewentualne opinie ekspertów klinicznych.

#### Problem zdrowotny

##### ICD-10: C84.4 - Obwodowy chłoniak z komórek T

Obwodowy chłoniak z komórek T stanowi około 5–10% wszystkich nowotworów limfoproliferacyjnych w krajach zachodnich, w Polsce nie więcej niż 3%. Obraz histopatologiczny węzłów chłonnych pacjentów jest heterogenny, rozrost ma charakter okołokorowych lub rozlanych nacieków zmieniających prawidłową budowę. U większości chorych rozpoznanie jest ustalane w IV stadium zaawansowania choroby przy obecności cech złego rokowania. Możliwa jest ocena zaawansowania klinicznego rutynowymi metodami, uważa się, że PET-scanning może najbardziej precyzyjnie ustalić stadium zaawansowania. Obecnie nie ma ustalonego standardu leczenia PTCL, najczęściej stosuje się schemat CHOP.

##### ICD-10: 91.4 - Białaczka włochatokomórkowa

Białaczka włochatokomórkowa jest rzadką chorobą nowotworową dojrzałych limfocytów B lub T występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach, z obecnością małych komórek limfoidalnych z wypustkami cytoplazmatycznymi. HCL stanowi 2-3% wszystkich białaczek u dorosłych. Etiologia choroby jest nieznana. Ok. 25% chorych nie zgłasza objawów w chwili rozpoznania. Najczęściej odnotowuje się powiększenie śledziony, wątroby, węzłów chłonnych, nacieki białaczkowe w skórze. Wykazano dużą skuteczność leczenia białaczki włochatokomórkowej analogami puryn, tj. kładrybina i pentostatyna.

##### ICD-10: 91.0 - Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostra białaczka limfoblastyczna to nowotwór złośliwy z prekursorowych komórek hematopoetycznych linii limfoidalnej. Choroba najczęściej występuje u dzieci, w wieku 2-10 lat. zachorowalność wynosi 0,7 – 1,8/ 100 tysięcy rocznie. Etiologia choroby nie jest znana. Czynnikiem predysponującym jest promieniowanie jonizujące, chemikalia, zanieczyszczenia środowiska oraz wirusy. Początkowa faza leczenia polega na indukcji remisji z użyciem winkrystyny, prednizolonu, daunorubicyny i asparaginazy. Konsolidacja w celu zmniejszenia guza i ryzyka wznowy składa się z naprzemiennych cykli podawania czynników indukujących i

innych leków cytotoksycznych. Stosuje się kombinację metotreksatu w dużych dawkach, cytarabiny, etopozydu, amsakryny, mitotraksonu i idarubicyny.

### ICD-10: 91.3 - Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa

Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa jest nowotworem charakteryzującym się zwiększoną liczbą prolimfocytów T we krwi obwodowej, szpiku, węzłach chłonnych, wątrobie, śledzionie i w skórze. Ten rodzaj białaczki stanowi 20% wszystkich PLL. Etiologia choroby jest nieznaną. Badania wskazują na rolę specyficznych onkogenów w patogenezie tej choroby. Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa przebiega z proliferacją prolimfocytów linii T we krwi, szpiku, węzłach chłonnych, wątrobie, śledzionie i skórze o agresywnym przebiegu klinicznym. Leczenie jest mało skuteczne. U niektórych chorych występuje poprawa po zastosowaniu analogów puryn i schematów wielolekowych, w tym COP lub CHOP. Obecnie zaleca się, aby u chorych na T-PLL stosować w pierwszej linii alemtuzumab.

### ICD-10: 91.5 - Białaczka dorosłych z komórek T

Białaczka dorosłych z komórek T to agresywny nowotwór limfoidalny pochodzenia wirusowego o wyraźnym występowaniu w pewnych rejonach. Choroba najczęściej występuje w populacjach, u których stwierdza się endemiczną infekcję TLV – 1. Obserwuje się krótki przebieg szybko postępującej choroby. W celu rozpoznania wykonuje się rozmaz krwi obwodowej, obserwuje się dużą liczbę komórek limfoidalnych z nieregularnym jądrem, czasem wielopłatowym. Wyniki leczenia ATLL są niesatysfakcjonujące. Krótkotrwałe remisje osiąga się po skojarzonej chemioterapii, np. CHOP. Monoterapia deoksykoformiciną jest skuteczna, w przypadkach nawrotowych i opornych.

### Alternatywne technologie medyczne

Według eksperta obecnie stosuje się: dla wskazania C84.4 schemat CHOP, CHOEP, DHAP, ESHAP, gemcytabinę, dla C91- FCR, FR, chlorambucil ± rytuksymab, natomiast dla wskazania C91.4-kladrybinę, rytuksymab, interferon alfa.

### Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 badania pierwotne dotyczące zastosowania bendamustyny w wymienionych w zleceniu MZ wskazaniach.

Do jednoramiennego **badania Damaj 2013** włączono 60 pacjentów z opornym lub nawrotowym PTCL i CTCL, którym podawano 6 cykli bendamustyny w dawce 120mg/m<sup>2</sup>. Wskaźnik ORR oszacowany po 3 cyklach terapii osiągnęło 50% pacjentów, w tym 28% CR oraz 22% PR, 45% odnotowano progresję choroby, natomiast u 3 nie nastąpiła zmiana w stanie zdrowia. Mediana dla wskaźnika PFS wyniosła 3,63 miesięcy.

Do retrospektywnego **badania Ziaja 2013** włączono 20 pacjentów z nowotworami z komórek T, którzy otrzymali bendamustynę w dawce 60 – 100mg/m<sup>2</sup> w zależności od wieku, wcześniejszego leczenia oraz ogólnej kondycji. W wyniku zastosowanej interwencji CR uzyskano u 2 pacjentów, natomiast PR u 9 chorych. Wskaźnik OR uzyskano na poziomie 55%. Mediana okresu obserwacji wyniosła 6 miesięcy, wówczas oszacowano wskaźniki PFS, OS i DOR, które wyniosły kolejno 44%, 67% oraz 61%. U 3 pacjentów z PR nastąpiła progresja choroby po 3,4 oraz 7 miesiącu.

Celem **badania Burotto 2013** było określenie bezpiecznej i skutecznej dawki bendamustyny. Zastosowaną interwencją był rytuksymab+bendamustyna w dawce 70mg/m<sup>2</sup> lub 90mg/m<sup>2</sup> u pacjentów z HCL. Do badania włączono 12 pacjentów.

W rezultacie osiągnięto wskaźnik ORR=100%. W poszczególnych grupach osiągnięto CR u 50% pacjentów przyjmujących 70mg/m<sup>2</sup> BEN oraz 67% z grupy 90mg/m<sup>2</sup>, wśród nich nie odnotowano minimalnej choroby resztkowej kolejno u 67% oraz 100%. W całej populacji 42% pacjentów osiągnęło PR. Mediana czasu do osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie była wyższa w grupie przyjmującej 70 mg/m<sup>2</sup> BEN, niż 90 mg/m<sup>2</sup> i wyniosła 223 vs 111 dni. Porównanie dwóch grup pacjentów przyjmujących różne dawki BEN nie wykazuje dużych heterogeniczności w wynikach odpowiedzi na leczenie. Zauważalną różnicę można jedynie dostrzec w wysokości mediany czasu do wystąpienia CR.

**Badanie Fraser 2013** nakierowane było na określenie zalecanej dawki bendamustyny. Populację stanowili pacjenci w wieku od 1 do 20 lat z potwierdzoną histologicznie ALL lub AML z nawrotem lub opornych na wcześniejsze leczenie.

W pierwszej fazie badania rozpoczęto podawanie bendamustyny od dawki 90 mg/m<sup>2</sup>, w planowanym zwiększeniu do 120 mg/m<sup>2</sup> i ewentualnie do 150 mg/m<sup>2</sup> u kolejnych pacjentów. W rezultacie u dwóch pacjentów przyjmujących bendamustynę w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> odnotowano CR. W obydwu fazach badania wśród 38 pacjentów przyjmujących bendamustynę w dawce 120 mg/m<sup>2</sup>, odpowiedź całkowita (lub odpowiedź całkowita bez rekonstrukcji hematologicznej) nie została odnotowana u żadnego pacjenta –



oznacza to, iż nie osiągnięto pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności. W tej grupie u 5% pacjentów odnotowano PR a u 18% stabilną chorobę.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

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

### **Rekomendacje kliniczne i finansowe**

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia obwodowego chłoniaka z komórek T (NCCN 2014, PUO 2013, BCSF 2013 oraz ESMO 2013), 3 dotyczące leczenia białaczki włochatokomórkowej (NCCN 2014, BCSF 2011 i PUO 2013), a także 3 rekomendacje na temat leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (NCCN 2013, PUO 2013, PBCN 2011). Tylko w jednej rekomendacji klinicznej została wymieniona bendamustyna. W publikacji ESMO 2013 dotyczącej obwodowego chłoniaka z komórek T podano informacje, że bendamustyna należy do nowych leków, które umożliwiają uzyskanie 29-47% wskaźnika ORR z 11-29% CR.

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

### **Status i warunki finansowania**

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ bendamustyna w rozpoznaniu: ICD-10 C91, C91.4 oraz C84.4 jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

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

## 8. Piśmiennictwo

### Problem decyzyjny

**ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego Levact [http://mundipharma.pl/wp/wpcontent/uploads/ChPL\\_Levact.pdf](http://mundipharma.pl/wp/wpcontent/uploads/ChPL_Levact.pdf)

**CHMP Levact** [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/Referrals\\_document/Levact\\_29/WC500111589.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Levact_29/WC500111589.pdf)

### Problem zdrowotny

**KRN** [http://85.128.14.124/krn/liczba\\_zach\\_rozp/default.asp](http://85.128.14.124/krn/liczba_zach_rozp/default.asp)

**Sułek 2012** Sułek K. Chłoniak z obwodowych komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany (PTCL-NOS). Acta Haematologica Polonica tom 43/, 2012

**Szczeklik 2013** Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, 1720-1725.

### Wcześniejsze opinie i rekomendacje Agencji

**PA nr 127/2012** [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/035/REK/RP\\_127\\_2012\\_Evoltra.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/035/REK/RP_127_2012_Evoltra.pdf)

**PA nr 144/2013** [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/228/REK/RP\\_144\\_2013\\_erwinase.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/228/REK/RP_144_2013_erwinase.pdf)

**PA nr 183/2013** [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/265/REK/RP\\_183\\_2013\\_nelarabina.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/265/REK/RP_183_2013_nelarabina.pdf)

**PA nr 6/2011** [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-10-2011-Glivec\\_ALL/RP\\_06\\_2011\\_Glivec\\_Filadelfia.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-10-2011-Glivec_ALL/RP_06_2011_Glivec_Filadelfia.pdf)

**RK nr 10/2011** [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-10-2011-Glivec\\_ALL/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_10\\_2011\\_imatynib\\_Glivec\\_ALL\\_Ph+.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-10-2011-Glivec_ALL/Stanowisko_RK_AOTM_10_2011_imatynib_Glivec_ALL_Ph+.pdf)

**RK nr 30/2011** [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-30-2011\\_Levact\\_CLL/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_30\\_2011\\_Levact\\_CLL.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-30-2011_Levact_CLL/Stanowisko_RK_AOTM_30_2011_Levact_CLL.pdf)

**RP nr 137/2012** [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/035/SRP/U\\_35\\_426\\_121218\\_stanowisko\\_137\\_Evoltra\\_bialaczka\\_limfoblastyczna.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/035/SRP/U_35_426_121218_stanowisko_137_Evoltra_bialaczka_limfoblastyczna.pdf)

**RP nr 219/2013** [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/228/SRP/U\\_31\\_489\\_131021\\_stanowisko\\_219\\_Erwinase.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/228/SRP/U_31_489_131021_stanowisko_219_Erwinase.pdf)

**RP nr 224/2013** [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/211/ORP/U\\_20\\_340\\_130722\\_opinia\\_224\\_off-label\\_gemcitabina.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/211/ORP/U_20_340_130722_opinia_224_off-label_gemcitabina.pdf)

**RP nr 268/2013** [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/265/SRP/U\\_42\\_632\\_131230\\_stanowisko\\_268\\_nelarabina\\_chem\\_niest.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/265/SRP/U_42_632_131230_stanowisko_268_nelarabina_chem_niest.pdf)

### Rekomendacje kliniczne

**BCSF 2011** Jones G. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant, British Committee for Standards in Haematology <http://online.library.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2011.08931.x/pdf>

**BCSF 2013** British Committee for Standards in Haematology, Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms, [http://www.bcsghguidelines.com/documents/T\\_NHL\\_guideline\\_3\\_8\\_13\\_updated\\_with\\_changes\\_accepted\\_v1\\_rg.pdf](http://www.bcsghguidelines.com/documents/T_NHL_guideline_3_8_13_updated_with_changes_accepted_v1_rg.pdf)

**ESMO 2013** Dreyling M. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, <http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/4/857.full.pdf+html>

**NCCN 2013** National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2013, [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)

**NCCN 2014** National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 1.2014, [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf)

**PBCN 2011** Pan Birmingham Cancer Network (NHS) 2011. Guideline for the Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) in Adults, [http://www.birminghamcancer.nhs.uk/uploads/document\\_file/document/4dd389ee358e98267b00095c/guideline\\_for\\_the\\_management\\_of\\_acute\\_lymphoblastic\\_leukaemia\\_all\\_version\\_2\\_0.pdf](http://www.birminghamcancer.nhs.uk/uploads/document_file/document/4dd389ee358e98267b00095c/guideline_for_the_management_of_acute_lymphoblastic_leukaemia_all_version_2_0.pdf)

**PUO 2013** Krzakowski M., Warzocha K., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r

**Analiza kliniczna**

- Burotto 2013** Burotto M. et al. Bendamustine and Rituximab in Relapsed and Refractory Hairy Cell Leukemia, Clin Cancer Res 2013;19:6313-6321. Published OnlineFirst October 4, 2013.
- Damaj 2013** Damaj G. et al. Result from a Prospective, Open-Label, Phase II Trial of Bendamustine in Refractory or Relapsed T-Cell Lymphomas: The BENTLY Trial, Journal of Clinical Oncology, vol. 31 nr 1, 2013
- Fraser 2013** Fraser Ch. et al. Open-label Bendamustine Monotherapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia: Efficacy and Tolerability, J Pediatr Hematol Oncol., Volume 00, Number 00, 2013
- Ziaja 2013** Ziaja F. et al. Bendamustine salvage therapy for T cell neoplasms, Ann Hematol (2013) 92:1249–1254

**Inne**

- MZ 23122013** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=33091>

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

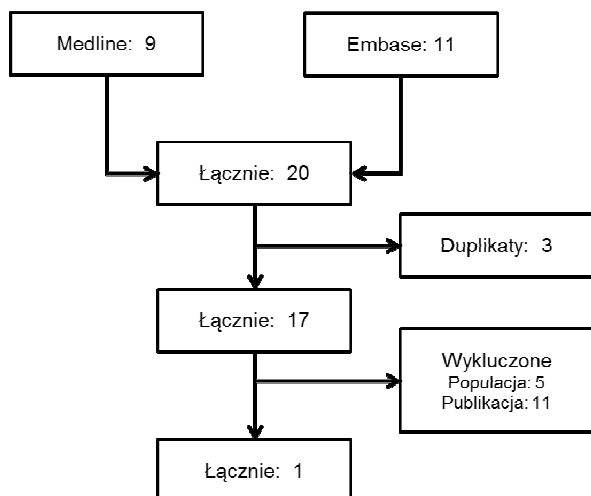
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed) na dzień 13.01.2014

#1	bendamustine	460
#2	leukemia	259809
#3	#1 AND #2	177
#4	peripheral t cell lymphoma	5273
#5	#1 AND #4	9

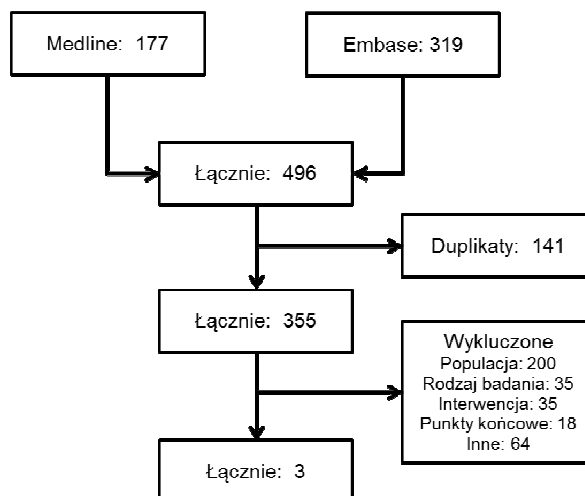
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (przez Ovid) na dzień 14.01.2014

#1	bendamustine.ti,ab,kw.	1045
#2	leukemia.ti,ab,kw.	157879
#3	#1 AND #2	319
#4	peripheral T cell lymphoma.ti,ab,kw.	2104
#5	#1 AND #4	11

#### Selekcja publikacji – C84.4



#### Selekcja publikacji – białaczki (C91.4 i C91)



## 9.2. Technologie alternatywne refundowane ze środków publicznych

Tabela 25. Produkty lecznicze zawierające cyklosporynę, refundowane we wskazaniu off-label LGL Leukemia (białaczka z dużych granularnych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa*	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	5909990787289	137.1	59,08	62,03	72,89	70,93	ryczałt	5,16
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	5909990787357	137.1	120,96	127,01	141,86	141,86	ryczałt	3,2
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	5909990787463	137.1	254,34	267,06	285,91	283,72	ryczałt	5,39
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426	137.1	57,22	60,08	70,93	70,93	ryczałt	3,2
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946525	137.1	120,96	127,01	141,86	141,86	ryczałt	3,2
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946624	137.1	252,26	264,87	283,72	283,72	ryczałt	3,2
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	138.2	277,61	291,49	311,28	311,28	ryczałt	3,2
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990336616	137.1	101,12	106,18	117,02	70,93	ryczałt	49,29
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	5909990336715	137.1	171,43	180	194,85	141,86	ryczałt	56,19
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	5909990336814	137.1	343,44	360,61	379,46	283,72	ryczałt	98,94
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990336913	138.2	362,66	380,79	400,58	311,28	ryczałt	92,5
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	5909990406111	137.1	46,72	49,06	56,13	34,05	ryczałt	25,28

\* 137.1 - Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne; 138.2 - Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne

Tabela 26. Substancje refundowane w ramach kategorii C (chemioterapia) we wnioskowanych wskazaniach

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
<b>Asparaginasum</b>									
Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fioł.s.subs.	5909990945528	1001.0, Asparaginasum	1933,2	2029,86	2029,86	C.1.	bezpłatne	0
Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fioł.s.subs.	5909990945429	1001.0, Asparaginasum	1393,2	1462,86	1462,86	C.1.	bezpłatne	0
<b>Bleomycini sulphas</b>									
Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiołkę	1 fio ka a 10 ml	5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,2	102,06	102,06	C.3.	bezpłatne	0

Obwodowy chłoniak z komórek T (C84.4), Białaczka limfatyczna (C91), Białaczka włochatokomórkowa (C91.4)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
<b>Carboplatinum</b>									
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,46	C.6.	bezpłatne	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	41,9	44	43,37	C.6.	bezpłatne	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatne	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	193,32	202,99	173,47	C.6.	bezpłatne	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,68	23,81	14,46	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	43,37	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039	1005.0, Carboplatinum	140,4	147,42	130,1	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	173,47	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990776726	1005.0, Carboplatinum	15,66	16,44	14,46	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	46,99	49,34	43,37	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	123,9	130,1	130,1	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371	1005.0, Carboplatinum	149,43	156,9	130,1	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388	1005.0, Carboplatinum	17,46	18,33	14,46	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,36	43,37	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401	1005.0, Carboplatinum	199,24	209,2	173,47	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	14,46	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	43,37	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,4	107,4	C.6.	bezpłatne	0
<b>Chlorambucilum</b>									
Leukeran, tabl. powl., 2 mg	25 tabl.	5909990345618	1099.0, Chlorambucilum	259,2	272,16	272,16	C.8.	bezpłatne	0

Obwodowy chłoniak z komórek T (C84.4), Białaczka limfatyczna (C91), Białaczka włochatokomórkowa (C91.4)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
<b>Cisplatinum</b>									
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	22,68	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	39,69	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	70,88	70,88	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31	70,31	C.11.	bezpłatne	0
<b>Cladribinum</b>									
BIODRIBIN, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990713417	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01	518,01	C.12.	bezpłatne	0
<b>Clofarabinum</b>									
Evoltra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990710997	1111.0, Klofarabina	6905,52	7250,8	7250,8	C.66.	bezpłatne	0
<b>Cyclophosphamidum</b>									
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatne	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	C.13.	bezpłatne	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatne	0
<b>Cytarabinum</b>									
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990181223	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990624935	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,9	176,9	C.14.	bezpłatne	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	5909990640188	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909991028084	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatne	0



Obwodowy chłoniak z komórek T (C84.4), Białaczka limfatyczna (C91), Białaczka włochatokomórkowa (C91.4)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991028091	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991028107	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991028138	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,9	176,9	C.14.	bezpłatne	0
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	C.14.	bezpłatne	0
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990219278	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6633,9	6633,9	C.15.	bezpłatne	0
<b>Dacarbazinum</b>									
DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	C.16.	bezpłatne	0
DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	77,5	81,38	81,38	C.16.	bezpłatne	0
<b>Doxorubicinum</b>									
Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatne	0
Adr blastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatne	0
BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,41	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	C.22.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	45,36	C.20.	bezpłatne	0



Obwodowy chłoniak z komórek T (C84.4), Białaczka limfatyczna (C91), Białaczka włochatokomórkowa (C91.4)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	90,72	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	181,44	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	18,14	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	38,57	C.20.	bezpłatne	0
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4512,19	4512,19	C.21.a.; C.21.b.	bezpłatne	0
<b>Epirubicini hydrochloridum</b>									
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	45,36	C.23.	bezpłatne	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990661503	1015.0, Epirubicinum	64,8	68,04	68,04	C.23.	bezpłatne	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990661527	1015.0, Epirubicinum	97,2	102,06	102,06	C.23.	bezpłatne	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990661534	1015.0, Epirubicinum	189	198,45	198,45	C.23.	bezpłatne	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990661541	1015.0, Epirubicinum	378	396,9	396,9	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909991104313	1015.0, Epirubicinum	35,64	37,42	37,42	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909991104320	1015.0, Epirubicinum	180,36	189,38	189,38	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909991104337	1015.0, Epirubicinum	361,8	379,89	379,89	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	5909991104344	1015.0, Epirubicinum	723,6	759,78	759,78	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	1015.0, Epirubicinum	31,32	32,89	32,89	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	1015.0, Epirubicinum	96,12	100,93	100,93	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	1015.0, Epirubicinum	367,2	385,56	385,56	C.23.	bezpłatne	0
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645275	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	35,35	C.23.	bezpłatne	0
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990645299	1015.0, Epirubicinum	181,15	190,21	190,21	C.23.	bezpłatne	0

Obwodowy chłoniak z komórek T (C84.4), Białaczka limfatyczna (C91), Białaczka włochatokomórkowa (C91.4)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990645305	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	209,11	C.23.	bezpłatne	0
Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990645312	1015.0, Epirubicinum	370,83	389,37	389,37	C.23.	bezpłatne	0
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml (szklana)	5909990752416	1015.0, Epirubicinum	32,4	34,02	34,02	C.23.	bezpłatne	0
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990752515	1015.0, Epirubicinum	138,24	145,15	145,15	C.23.	bezpłatne	0
<b>Etoposidum</b>									
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	11,34	C.24.	bezpłatne	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	21,6	22,68	22,68	C.24.	bezpłatne	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	43,2	45,36	45,36	C.24.	bezpłatne	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	86,4	90,72	90,72	C.24.	bezpłatne	0
<b>Fludarabini phosphas</b>									
Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	5909990683567	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	426,38	426,38	C.25.	bezpłatne	0
Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	15 tabl.	5909991183318	1017.2, Fludarabinum p.o.	1247,81	1310,2	1310,2	C.25.	bezpłatne	0
Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 tabl.	5909991183325	1017.2, Fludarabinum p.o.	1663,74	1746,93	1746,93	C.25.	bezpłatne	0
Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990082377	1017.1, Fludarabinum inj	291,6	306,18	306,18	C.25.	bezpłatne	0
<b>Gemcitabinum</b>									
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	72,36	75,98	75,98	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	140,4	147,42	147,42	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	179,03	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	1020.0, Gemcitabinum	36,78	38,62	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	1020.0, Gemcitabinum	372,6	391,23	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	1020.0, Gemcitabinum	20,74	21,78	20,87	C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	1020.0, Gemcitabinum	64,1	67,31	67,31	C.28.b.	bezpłatne	0

Obwodowy chłoniak z komórek T (C84.4), Białaczka limfatyczna (C91), Białaczka włochatokomórkowa (C91.4)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	1020.0, Gemcitabinum	19,87	20,86	20,86	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	99,36	104,33	104,33	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	198,72	208,66	208,66	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	378	396,9	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
<b>Idarubicini hydrochloridum</b>									
Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990802791	1022.0, Idarubicinum	287,55	301,93	301,93	C.30.	bezpłatne	0
Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990802807	1022.0, Idarubicinum	575,1	603,86	603,86	C.30.	bezpłatne	0
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990236114	1022.0, Idarubicinum	410,4	430,92	301,93	C.30.	bezpłatne	0
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990236213	1022.0, Idarubicinum	766,8	805,14	603,86	C.30.	bezpłatne	0
<b>Ifosfamidum</b>									
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatne	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5	C.31.	bezpłatne	0
<b>Interferonum alfa</b>									
Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	5909990861118	1024.1, interferonum alfa	105,84	111,13	111,13	C.32.	bezpłatne	0
Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	5909990861217	1024.1, interferonum alfa	211,68	222,26	222,26	C.32.	bezpłatne	0
<b>Interferonum alfa-2a</b>									
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	50,33	52,85	52,85	C.33.	bezpłatne	0
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465316	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	100,67	105,7	105,7	C.33.	bezpłatne	0
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465415	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	150,99	158,54	158,54	C.33.	bezpłatne	0

Obwodowy chłoniak z komórek T (C84.4), Białaczka limfatyczna (C91), Białaczka włochatokomórkowa (C91.4)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
<b>Interferonum alfa-2b</b>									
IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest. (1 zest.: strzykawka + igła do wstrzykiwań + 2 wac ki)	5909990004805	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	440,56	440,56	C.34.	bezpłatne	0
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k)	5909990858118	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	302,1	317,21	317,21	C.34.	bezpłatne	0
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k)	5909990858217	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	503,49	528,66	528,66	C.34.	bezpłatne	0
<b>Melphalanum</b>									
Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	5909990283514	1098.0, Melphalanum	311,04	326,59	326,59	C.39.	bezpłatne	0
<b>Mercaptopurinum</b>									
Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990186112	1027.0, Mercaptopurinum	21,22	22,28	22,28	C.40.	bezpłatne	0
<b>Methotrexatum</b>									
Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378	396,9	396,9	C.41.	bezpłatne	0
Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	C.41.	bezpłatne	0
Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	C.41.	bezpłatne	0
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatne	0
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909990111619	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17	16,99	C.41.	bezpłatne	0
Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	5909990730346	1028.3, Methotrexatum p.o	64,8	68,04	67,96	C.41.	bezpłatne	0
<b>Pegasparagasum</b>									
Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. a 5 ml	5909990950812	1033.0, Pegasparagasum	5238	5499,9	5499,9	C.48.	bezpłatne	0
<b>Rituximabum</b>									
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. a 10 ml	5909990418817	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	C.51.	bezpłatne	0
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990418824	1035.0, Rituximabum	6112,52	6418,15	6418,15	C.51.	bezpłatne	0

Obwodowy chłoniak z komórek T (C84.4), Białaczka limfatyczna (C91), Białaczka włochatokomórkowa (C91.4)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
<b>Thiotepa</b>									
Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,8	606,69	551,12	C.55.	bezpłatne	0
Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909990893553	1037.0, Thiotepa	3499,2	3674,16	3674,16	C.55.	bezpłatne	0
<b>Tioguaninum</b>									
Lanvis, tabl., 40 mg	25 tabl.	5909990185214	1100.0, Tioguaninum	706,32	741,64	741,64	C.56.	bezpłatne	0
<b>Vinblastini sulfas</b>									
Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	C.60.	bezpłatne	0
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	C.61.	bezpłatne	0
<b>Vincristini sulfas</b>									
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,5	27,5	C.61.	bezpłatne	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,71	132	132	C.61.	bezpłatne	0