



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Nelarabina
we wskazaniu:
Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T (C84.5)
- Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii
niestandardowej

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-16/2014

Warszawa, 24 czerwca 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: Glaxo Group Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Glaxo Group Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 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. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności: Glaxo Group Limited.

Zastosowane skróty:

AE – ang. *adverse event* - zdarzenia niepożądane
AHRQ – Agency For Healthcare Research And Quality
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATC - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej
allo-HSCT - ang. *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation* – allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych
auto-HSCT - ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation* – autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych
b/d – brak danych
BSC – ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające
CHOP – schemat chemioterapii (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon)
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź
DDD – ang. *defined daily dose* – dobowy dawka leku
EMA – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków
ESMO – European Society For Medical Oncology
FDA - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HAS – Haute Autorité De Santé
HSCT – ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation* - Przeszczep komórek hematopoetycznych
i.v. – ang. *intravenous* – dożylnie
MZ – Ministerstwo Zdrowia
n/d – nie dotyczy
NCCN – The National Comprehensive Cancer Network
NCI – National Cancer Institute
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH – ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NZGG – New Zealand Guidelines Group
OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans
ORR – ang. *objective response rate* - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite
PFS – ang. *progression-free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby
PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź
PUO – Polska Unia Onkologii
QoL – ang. *quality of life* - jakość życia
RCT – ang. *randomized controlled trial* – badanie randomizowane
RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyka
RP – Rada Przejrzystości
RR – ang. *relative risk, risk ratio* – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
TTP – ang. *time to progression* - czas do progresji
URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
WHO – ang. *World Health Organization*
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	5
2.	Problem decyzyjny	7
2.1.	Problem zdrowotny.....	8
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	8
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	10
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	11
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	11
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory	11
2.3.1.	Interwencje	11
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne.....	12
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	12
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena.....	13
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	13
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.	13
2.3.2.	Komparatory	14
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	14
3.	Opinie ekspertów.....	17
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	18
4.1.	Rekomendacje kliniczne	18
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	19
4.3.	Podsumowanie rekomendacji	20
5.	Finansowanie ze środków publicznych	22
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce	22
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	22
5.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	24
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	25
6.1.	Analiza kliniczna.....	25
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	25
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	25
6.1.2.1.	Opracowania wtórne	25
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych.....	25
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo	26
6.1.2.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	26
6.2.	Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych	27
6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia	27
7.	Podsumowanie	28
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	28
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	28
8.	Piśmiennictwo.....	30
9.	Załączniki.....	32

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

05.05.2014
MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Nelarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:
C84.5 – Inne i nieokreślone chłoniaki T

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

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

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

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

-
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
 - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
 - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
-

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

Nie dotyczy

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

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Nelarabina

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

ICD-10: C84.5 – Inne i nieokreślone chłoniaki T

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

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

C84.5 – Inne i nieokreślone chłoniaki T

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 27 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 05.05.2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14 jako termin wydania rekomendacji wskazuje dzień 30 czerwca 2014 r.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego nelarabina (Atriance) została dopuszczona do obrotu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Stosowanie nelarabiny w leczeniu chorych na inne i nieokreślone chłoniaki T, klasyfikowane do kodu C84.5 wykracza poza aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego Atriance. Wskazanie to jest więc zastosowaniem **off-label**.

Tabela 1. Zestawienie rozpoznań objętych zleceniem MZ i wskazań rejestracyjnych nelarabiny.

Rozpoznanie wg ICD-10	Wskazanie, w którym lek został dopuszczony do obrotu
C91.0 Ostra białaczka limfo blastyczna (ALL)	ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa (T-ALL) u pacjentów, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii
C83.5 Chłoniak niezziarnicy: Limfoblastyczny (rozlany)	chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy u pacjentów, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii
C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T	nie dotyczy – off label

W poniższej tabeli zestawiono klasyfikacje ICD-10 WHO i polską edycję w zakresie kodów ICD-10 odpowiadających zarejestrowanym i ocenianym wskazaniom dla nelarabiny.

Tabela 2. Rozpoznania C91.0, C83.5 i C84.5 wg ICD-10 – zestawienie edycji WHO i polskiej (stan na maj 2014)

Klasyfikacja ICD-10 Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia	Klasyfikacja ICD-10 wg WHO
C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)	C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) – wskazanie rejestracyjne leku Atriance (nelarabina)
C83.5 Chłoniak niezziarnicy: Limfoblastyczny (rozlany)	C83.5 Chłoniak limfoblastyczny rozlany, w tym: Chłoniak z prekursorowych komórek B Chłoniak limfoblastyczny B-komórkowy Chłoniak limfoblastyczny, inaczej nie sklasyfikowany Chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy – wskazanie rejestracyjne leku Atriance (nelarabina) Chłoniak z prekursorowych komórek T
C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T C84.0 Ziarniniak grzybiasty C84.1 Choroba Sézary'ego (Sézary disease) C84.2 Chłoniak strefy T C84.3 Chłoniak limfoepitelioidalny, włączenie: Chłoniak Lennerta C84.4 Obwodowy chłoniak z komórek T	C84 Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (<i>mature T- and NK-cell neoplasms</i>) C84.0 Ziarniniak grzybiasty (Mycosis fungoides) C84.1 Choroba Sézary'ego (Sézary disease) C84.4 Obwodowy chłoniak z komórek T, nieklasyfikowany (PTCL, Peripheral T-cell lymphoma, not classified), włączenie: Chłoniak Lennerta, Chłoniak limfoepitelioidalny C84.5 Inne nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (Other mature T/NK-cell lymphomas)
C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T Jeśli wspomniano o pochodzeniu danego chłoniaka z komórek T,	Uwaga: Jeśli w przypadku danego chłoniaka wspomniano o pochodzeniu danego chłoniaka z komórek T, wówczas należy użyć kodu bardziej szczegółowego WYŁĄCZENIE: chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T (C86.5) ,

Klasyfikacja ICD-10 Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia	Klasyfikacja ICD-10 wg WHO
wówczas należy użyć kodu bardziej szczegółowego.	blastic NK-cell lymphoma (C86.4) Chłoniak z komórek T związany z enteropatią (C86.2) , Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK typu nosowego , (C86.0) , Chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy (C86.1) Pierwotny skórny chłoniak z komórek T CD30+ (C86.6) , Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej (C86.3) Białaczka z komórek T (C91.-) C84.6 Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK + (Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive) C84.7 Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK - (Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative) WYŁĄCZENIE: Pierwotny skórny chłoniak z komórek T CD30+ (C86.6) C84.8 Skórny chłoniak z komórek T, nieokreślony (Cutaneous T-cell lymphoma, unspecified) C84.9 Chłoniak z dojrzałych komórek T i NK (Mature T/NK-cell lymphoma, unspecified ; NK/T cell lymphoma NOS) WYŁĄCZENIE: Chłoniak z dojrzałych komórek T, inaczej nieokreślony (C84.4)

Ze względu różnice między przytoczonymi klasyfikacjami ICD-10 oraz duże prawdopodobieństwo, że potencjalne doniesienia o skuteczności i bezpieczeństwie nelarabiny opierają się na międzynarodowej klasyfikacji WHO, w niniejszym raporcie, w zakresie analizy klinicznej, edycję WHO uznano za wiodącą.

Niniejszy raport częściowo oparto o treść raportów ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: AOTM-OT-431-08/2014 dla produktu leczniczego deferazyroks we wskazaniu C84.5 oraz AOTM-OT-431-37/2013 dla produktu leczniczego nelarabina we wskazaniach C91.0, C83.0 i C83.5, dotyczących przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej.

[Źródło: korespondencja MZ, WHO ICD-10 2010, SRK ICD-10 2010, AOTM-OT-431-37/2013, AOTM-OT-431-08/2014]

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C 84.5 - Inne i nieokreślone chłoniaki T / Inne nowotwory z dojrzałych komórek T i NK

Podstawą podziału nowotworów układu chłonnego jest klasyfikacja WHO z 2008 roku. Stopień dojrzałości komórek jest podstawą podziału chłoniaków na chłoniaki z komórek prekursorowych wywodzących się z pierwotnych narządów chłonnych (szpik kostny i grasica) oraz chłoniaki z komórek dojrzałych, fizjologicznie znajdujących się w obwodowych narządach chłonnych (węzły chłonne, śledziona, kępkę Peyera, MALT).

Tabela 3. Klasyfikacja WHO 2008 dla nowotworów wywodzących się z dojrzałych komórek limfoidalnych T i NK

Nowotwory z dojrzałych komórek T i komórek NK	Chłoniak z komórek T, podtyp nieokreślony (nie spełnia kryteriów żadnej jednostki w klasyfikacji WHO) [T-cell lymphoma, subtype cannot be determined (not an entity within the WHO classification)] <ul style="list-style-type: none"> • Białaczka prolimfocytowa z komórek T (T-PLL, T-cell prolymphocytic leukemia) • Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T (T-LGL, T-cell large granular lymphocytic leukemia) • Przewlekła choroba limfoproliferacyjna z komórek NK (CLPD-NK, chronic lymphoproliferative disorder of NK cells) • Agresywna białaczka z komórek NK (aggressive NK-cell leukemia) • Układowa dziecięca choroba limfoproliferacyjna z komórek T EBV+ (systemic EBV+, T-cell LPD of childhood) • Chłoniak typu opryszczki ospówkowatej (hydroa vacciniiforme-like lymphoma) • Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych (ATLL, adult T-cell leukemia/lymphoma) • Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL, extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type) • Chłoniak z komórek T związany z enteropatią (EATL, enteropathy-associated T-cell lymphoma) • Chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy (HSTL, hepatosplenic T-cell lymphoma) • Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej (SPTCL, subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma) • Ziarniak grzybiasty (MF, mycosis fungoides) • Zespół Sézary'ego (SS, Sézary syndrome) • Pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (C-ALCL, primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma) • Lymphomatoid papulosis (LyP) • Pierwotny skórny chłoniak z komórek T gd (PCGD-TCL, primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma) • Pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+ (AECTCL, primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma)
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+ (primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoma) <p>Chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony (PTCL, NOS, peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma) • Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK+ (ALCL, ALK+, anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive) • Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK- (ALCL, ALK-, anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative)
--	--

[Źródło: PTOK 2013, Prochorec-Sobieszek 2013]

Definicja

Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, chłoniaki nieziarnicze (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów. Większość stanowią rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%), natomiast chłoniaki wywodzące się z komórek NK stanowią 2%. Chłoniaki z dojrzałych komórek T (*mature T-cell neoplasms*) są klonalnymi nowotworami wywodzącymi się z pograsiczych limfocytów T. Nowotwory z dojrzałych komórek NK (*mature NK-cell neoplasms*) pochodzą z limfoidalnych prekursorów różnicujących się w kierunku komórek naturalnej cytotoxiczności.

Pierwotne chłoniaki skóry to heterogenna grupa nowotworów układu chłonnego, z których około 65% wywodzi się z dojrzałych limfocytów T (CTCL, *cutaneous T-cell lymphoma*). Chłoniaki skóry definiuje się jako pierwotnie skórne, jeżeli rozrost chłoniakowy jest ograniczony wyłącznie do skóry i przy rozpoznaniu nie stwierdza się zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych. Chłoniaki z obwodowych limfocytów T (PTCL) stanowią grupę rzadkich nowotworów wywodzących się z post-grasiczych limfocytów. Chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL NOS, *peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) są heterogenną morfologicznie grupą chłoniaków, jednak o podobnym przebiegu klinicznym. Są najczęstszą postacią chłoniaków T-komórkowych i stanowią około 50% z nich oraz około 5% wszystkich nowotworów układu chłonnego.

Epidemiologia

W Europie zachorowania na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK występują z częstością 1,5-2,0 przypadków na 100 000 rocznie. Mediana wieku zachorowania wynosi 61 lat. Pośród wszystkich chorób nowotworowych układu chłonnego ich częstość nie przekracza 10-12% i różni się w poszczególnych regionach świata. Chłoniaki z obwodowych komórek T stanowią około 5-10% wszystkich nowotworów limfoproliferacyjnych w krajach zachodnich, w Polsce nie więcej niż 3%. W Europie 3/4 zachorowań w tej grupie stanowią chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL NOS), chłoniaki z dużych komórek anaplastycznych (ALCL), chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (AITL).

Etiologia i patogeneza

Zaburzenia mechanizmów kontrolujących proces dojrzewania prawidłowych limfocytów T i komórek NK mogą prowadzić do zapoczątkowania transformacji i rozrostu chłoniakowego. Proces ten jest wieloetapowy, a jego zapoczątkowanie może być spowodowane działaniem różnych czynników. Należą do nich czynniki zewnętrzne, w tym wirusy, bakterie i substancje chemiczne, a także czynniki endogenne, w tym pierwotne i wtórne niedobory immunologiczne oraz przewlekła stymulacja układu immunologicznego własnymi antygenami w przebiegu chorób autoimmunologicznych. Wiele faktów przemawia również za istotną rolę rodzinnych predyspozycji genetycznych sprzyjających występowaniu chorób nowotworowych układu chłonnego. Niezależnie od czynnika etiologicznego, mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów są podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej, z następczym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych (anty-onkogenów).

Obraz kliniczny

Nowotwory z komórek T i NK charakteryzuje zróżnicowany obraz kliniczny i patomorfologiczny oraz częste lokalizacje pozawęzłowe. Naciekom nowotworowym często towarzyszy odczyn ze strony komórek prawidłowych oraz obszary martwicy. Powoduje to duże problemy diagnostyczne, zwłaszcza w diagnostyce różnicowej nowotworów T i NK oraz zmian o charakterze reaktywnym. Dominującą manifestacją kliniczną jest limfadenopatia i hepatosplenomegalia. Ocena zajęcia szpiku oparta tylko na cechach morfologicznych komórek musi być ostrożna ze względu na subtelną zmianę lub różnorodność reakcji szpiku na chłoniaka albo podobieństwo do innych limfoproliferacji. Obecność komórek chłoniakowych we krwi nie jest częsta, natomiast skóra i przewód pokarmowy są wtórnie częściej zajęte. Możliwe jest też pierwotne zajęcie innych narządów. W obrazie histopatologicznym PTCL, NOS dominuje rozrost naczyń strefy T, a w ich otoczeniu nacieki z małych, średnich i dużych limfocytów T. Charakterystyczną cechą jest obecność dużego odsetka komórek odczynowych, w tym przede wszystkim makrofagów, eozynofili oraz komórek nabłonkowych. Częste są obszary martwicy, zwłaszcza w przypadkach naciekania struktur pozawęzłowych. Komórki

chłoniakowe cechuje zmienna ekspresja antygenów T-komórkowych, w tym CD2, CD3, CD5, CD7 i częściej CD4 niż CD8.

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania NHL jest badanie histopatologiczne fragmentu tkanki nowotworowej pobranej drogą biopsji operacyjnej z guza węzłowego lub pozawęzłowego lub ocena szpiku kostnego/płynu wysiękowego. W celu zdefiniowania podtypu NHL wykonuje się badania immunocytochemiczne lub immunofenotypowe komórek NHL metodą cytometrii przepływowej. W niektórych typach chłoniaków w celu doprecyzowania diagnozy lub monitorowania choroby resztkowej przydatne jest zastosowanie badań molekularnych i cytogenetycznych. Rozpoznanie nowotworu z dojrzałych komórek T i NK musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby [ustalenie stopnia zaawansowania chłoniaka według skali Ann Arbor oraz identyfikacja czynników rokowniczych na podstawie kryteriów Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, *International Prognostic Index*)].

Leczenie i cele leczenia

Postępowanie terapeutyczne opiera się głównie na wielolekowej chemioterapii dostosowanej do postaci histopatologicznej, immunofenotypu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz grupy ryzyka. Leczenie chłoniaków agresywnych, w przeciwieństwie do chłoniaków powolnych, powinno być wdrożone jak najwcześniej z intencją uzyskania CR i wyleczenia. Standardowa chemioterapia w oparciu o schemat CHOP (cyklofosamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon) lub cykle pochodne jest wystarczającym postępowaniem leczniczym u chorych bez względu na wiek i z niskim ryzykiem wg IPI. W grupie chorych wysokiego ryzyka możliwa jest intensyfikacja leczenia I linii wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą auto-HSCT (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). 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 (ang. *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) rozważa się jedynie u chorych młodszych (<55. rż.) w kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT.

[Źródła: Szczeklik 2013, PTOK 2013, Sułek 2012]

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

W porównaniu z chłoniakami agresywnymi B-komórkowymi, nowotwory z dojrzałych komórek T i NK mają zwykle bardziej agresywny przebieg kliniczny, większy stopień zaawansowania w momencie rozpoznania, częstsze lokalizacje pozawęzłowe i towarzyszące zespoły paraneoplastyczne, w tym eozynofilię, zespoły hemofagocytowe i autoimmunizacyjne. Chorzy są zwykle w gorszym stanie ogólnym, często prezentują objawy ogólne choroby, większość ma więcej niż 2 obciążające czynniki rokownicze według IPI, a także wykazują oporność na leczenie pierwszej i kolejnych linii. Większość chorych na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK należy do 3. i 4. grupy prognostycznej według IPI.

Chłoniaki z dojrzałych komórek T i NK zwykle występują u dorosłych, a większość rozpoznań jest częściej diagnozowana u mężczyzn niż u kobiet. Średni wiek diagnozy wynosi 61 lat (zakres 17-90 lat). Choć niektóre chłoniaki, takie jak T - LGL i wczesne stadia ziarniaka grzybiastego (MF) mogą mieć łagodny przebieg, inne chłoniaki mają agresywny przebieg kliniczny i złe rokowanie. Wyłączając anaplastycznego chłoniaka ALCL ALK+ i indolentne postaci MF, w których uzyskuje się dobre wyniki, wskaźnik 5 letniego przeżycia dla innych węzłowych i pozawęzłowych chłoniaków z komórek T wynosi około 30 %.

[Źródła: BSCH 2013, PTOK 2013]

W Polsce standaryzowany współczynnik zgonów dla rozpoznań kwalifikowanych do kodu: ICD-10: C84 - Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T w populacji męskiej i żeńskiej w 2011 r. wyniósł odpowiednio 0,3 i 0,1.

Tabela 4. Dane z raportów Centrum Onkologii w Warszawie: Zachorowalność i śmiertelność u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (nie wyszczególniono kodu C84.5)

Współczynnik	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
Standaryzowany współczynnik zachorowalności	0,2	0,4	0,3	0,5	0,3	0,6
Standaryzowany współczynnik śmiertelności	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,3

[Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/krn> (dostęp w dniu 28.04.2014)]

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Nelarabina jest chemioterapeutyką stosowaną w terapii nowotworów.

Nelarabina jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny ara-G. Nagromadzenie ara-GTP w blastach białaczkowych pozwala na preferencyjne wbudowywanie ara-GTP do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i prowadzi do zahamowania syntezy DNA. To powoduje śmierć komórki. Inne mechanizmy mogą przyczyniać się do cytotoksycznego działania nelarabiny.

[Źródło: ChPL Atriance]

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie odnoszą się bezpośrednio do ocenianego wskazania, identyfikowanego kodem C84.5 – Inne i nieokreślone chłoniaki T. Zalecenia dla szerszej grupy chłoniaków z komórek T obejmują polichemioterapię lub chemoimmunoterapię, HSCT, udział w badaniach klinicznych. Terapię należy dobierać indywidualnie do każdego pacjenta. Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w rozdziale 4.1. Rekomendacje kliniczne.

Dane NFZ (szczegółowe dane w rozdziale 5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce) dotyczące finansowania chemioterapii u pacjentów z rozpoznaniem C84.5 wskazują, iż najczęściej w 2013 r. stosowano: cyklofosfamid, ondansetron, doxorubicynę. Sposób przedstawienia danych nie pozwala jednak stwierdzić, czy leki były podawane w mono- czy politerapii, a także w której linii leczenia.

Nie uzyskano żadnego stanowiska eksperckiego w trakcie prac nad tematem; nie ustalono zatem aktualnej praktyki klinicznej dla ocenianego wskazania w Polsce.

W związku z powyższym nie można stwierdzić, jakie **alternatywne terapie** są najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano łącznie 237 przypadków obwodowych i skórnych chłoniaków z komórek T (kod C84).

Tabela 5. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C84 - Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (nie wyszczególniono kodu C84.5)

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T	76	106	86	140	86	151

[Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/km> (data dostępu 28.04.2014).]

Zgodnie z danymi NFZ, w latach 2012 i 2013, leczonych było, odpowiednio 382 i 390 pacjentów z rozpoznaniem C84.5 - Inne i nieokreślone chłoniaki T. Nelarabina w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu C84.5 była finansowana u dwóch osób (dwa złożone wnioski) w roku 2013.

[Źródło: korespondencja NFZ]

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Atriance (nelarabina):

- **Kod ATC:** L01B B 07
- **Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi puryn

- **Dawka DDD:** b/d
 - **Substancja chemiczna:** nelarabina
 - **Postać farmaceutyczna:** tabletki powlekane,
 - **Dawkowanie** na podstawie ChPL:
 - Dorośli i młodzież (wiek ≥ 16 lat): **1500 mg/m²**, i.v. w 1, 3 i 5 dniu, dawka powtarzana co 21 dni
 - Dzieci i młodzież (wiek ≤ 21 lat): **650 mg/m²**, i.v. przez 5 kolejnych dni, dawka powtarzana co 21 dni.
 - Pacjenci w wieku 16 - 21 lat: dawka 650 mg/m² lub 1500 mg/m², do decyzji lekarza prowadzącego (wyniki badań klinicznych wskazywały na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo)
 - Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku <4 lat.
- Stosowanie nelarabiny należy przerwać w przypadku wystąpienia pierwszych objawów zaburzeń neurologicznych ≥ 2 stopnia wg. Klasyfikacji NCI CTCAE. W przypadku innych działań toksycznych można opóźnić zastosowanie kolejnych dawek.
- Nelarabina musi być podawana pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków cytotoksycznych.
 - **Informacje dotyczące mechanizmu działania:** nelarabina jest **prolekiem dla analogu deoksyguanozyny ara-G**. Nelarabina jest szybko demetylowana przez deaminazę adenozy (ADA) do ara-G i następnie ulega wewnątrzkomórkowo fosforylacji przez kinazę deoksyguanozynową i kinazę deoksycytydynową do swojego metabolitu 5'-monofosforanu. Metabolit monofosforanowy jest następnie przekształcany do aktywnego 5'-trójfosforanu, ara-GTP. Nagromadzenie ara-GTP w blastach białaczkowych pozwala na preferencyjne wbudowywanie ara-GTP do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i prowadzi do zahamowania syntezy DNA. To powoduje śmierć komórki. Inne mechanizmy mogą przyczyniać się do cytotoksycznego działania nelarabiny. **In vitro, limfocyty T są bardziej wrażliwe niż limfocyty B na cytotoksyczne działanie nelarabiny** (ara-GTP jest katabilizowana z podobną szybkością w limfocytach T i B, jednakże początkowe stężenie ara-G i wewnątrzkomórkowa ekspozycja są wyższe w komórkach T)
 - **Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
 - **Ostrzeżenia:**
 - Podczas stosowania nelarabiny zgłaszano ciężkie zaburzenia neurologiczne: zaburzenia stanu psychicznego, w tym nasiloną senność, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym drgawki, oraz neuropatię obwodową o różnym nasileniu - od drętwienia i parestezji do osłabienia motorycznego i porażenia, przypadki związane z demielinizacją oraz wstępujące neuropatie obwodowe o przebiegu podobnym do zespołu Guillain-Barré.
 - nelarabina ma działanie genotoksyczne w stosunku do komórek ssaków. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie, w tym wady rozwojowe. Nelarabiny nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.
 - Nie zaleca się skojarzonego stosowania nelarabiny i inhibitorów deaminazy adenozy (np. pentostatyna).

[Źródło: ChPL Atriance (stan na dzień 18.02.2014 r.), Estey 2008, WHO DDD]

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Status Leku sierocego

Dnia 16 czerwca 2005 Komisja Europejska przyznała nelarabinie status leku sierocego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (EU/3/05/293).

Dnia 8 października 2004 nelarabina otrzymała status leku sierocego w USA w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka limfoblastycznego.

Status rejestracyjny

Na terenie Unii Europejskiej zarejestrowany jest jeden produkt leczniczy zawierający substancję czynną nelarabina – Atriance (nr pozwolenia EU/1/07/403/001) 5 mg/ml roztwór do infuzji. Produkt ten zarejestrowany jest w procedurze centralnej w Europie.

Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2007 r. Pozwolenie przedłużono decyzją z dnia 18.06.2012r. pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w **procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach** zgodnie z Artykułem 14(8) Rozporządzenia (KE) Nr 726/2004. Ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego. Lek Atriance podlega regularnej ocenie przez EMA z uwzględnieniem wszelkich nowych opublikowanych informacji oraz danych z badań klinicznych, do których dostarczenia został zobowiązany podmiot odpowiedzialny. Do dnia 8.12.2013r. w ramach corocznej oceny CHMP wydał w odniesieniu do nelarabiny 6 opinii potwierdzających korzystny profil korzyści do ryzyka.

Nelarabina została dopuszczona do obrotu w USA dnia 28 października 2005 (produkt leczniczy Arranon).

[Źródło: ChPL Atriance (stan na dzień 18.02.2014 r.)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000752/human_med_000656.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (data dostępu 8.12.2013 r.)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000752/WC500027917.pdf (data dostępu 21.05.2014 r.)

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (data dostępu 9.12.2013 r.)

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/OOPD_Results_2.cfm?Index_Number=184404 (data dostępu 9.12.2013 r.)]

[Źródło: AOTM-OT-431-431-37/2013]

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (TALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

[Źródło: ChPL Atriance (stan na dzień 18.02.2014 r.)]

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Podanie **nelarabiny** w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

C84.5 – inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T,

[Źródło: korespondencja MZ]

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Przedmiotowy produkt leczniczy może być stosowany w zarejestrowanych wskazaniach. Zostały one wymienione w pkt. 2.3.1.2 niniejszego opracowania.

[Źródło: ChPL Atriance (stan na dzień 18.02.2014 r.)]

Nie odnaleziono informacji o innych akceptowalnych klinicznie zastosowaniach nelarabiny. Nie otrzymano też żadnej opinii eksperckiej w tej kwestii.

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Produkt leczniczy Atriance był przedmiotem obrad AOTM. Wydane w tej sprawie stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące nelarabiny.

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko RP nr 268/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. i Rekomendacja Prezesa AOTM nr 183/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.0, C83.5 realizowanych w ramach „Programu	<p><u>Zalecenia:</u> 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><u>Uzasadnienie:</u> 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</p>	<p><u>Zalecenia:</u> 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. 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><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że w przypadku rozpoznania chłoniak niezziarniczny rozlany z małych komórek (ICD-10: C83.0) brak jest dowodów naukowych uzasadniających stosowanie nelarabiny.</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej"	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. □	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.
Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16.02. 2009 r. w sprawie finansowania nelarabiny (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązkujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego	<u>Zalecenia:</u> RP rekomenduje finansowanie ze środków publicznych nelarabiny w przedmiotowym wskazaniu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, pod warunkiem uzyskania kosztu terapii zbliżonego do poziomu efektywności kosztowej, zalecanego przez WHO. <u>Uzasadnienie:</u> Nelarabina jest najbardziej skuteczną terapią dla pacjentów z T-ALL i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązkujących standardowych schematów chemioterapii, która może doprowadzić do remisji choroby i umożliwić całkowite wyleczenie poprzez przeszczep szpiku kostnego. Ze względu na bardzo wysoki koszt terapii, poważne działania niepożądane oraz potrzebę dalszych badań nad efektywnością kliniczną nelarabiny, finansowanie powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Umożliwi to także prawidłowe kwalifikowanie chorych do terapii oraz prowadzenie rejestru efektywności i bezpieczeństwa leczenia.	-

[Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/> (data dostępu: 21.05.2014)]

2.3.2. Komparatory

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 7 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 24 czerwca 2014 r. nie uzyskano żadnego stanowiska.

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

Przedmiotem oceny AOTM były interwencje stosowane w rozpoznaniach klasyfikowanych wg ICD-10: C 84.5 Wydane w tej sprawie stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko RP nr 137/2014 z dnia 12 maja 2014 r. i Rekomendacja Prezesa AOTM nr 121/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie zasadności	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie deferyzyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5 (inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T) z wykazu świadczeń gwarantowanych	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie deferyzyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5 (inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T).

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
usunięcia świadczenia obejmującego podawanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. <u>Uzasadnienie:</u> Nie ma powodów, aby finansować leczenie w tak sformułowanym wskazaniu. Są powody, aby finansować ze środków publicznych stosowanie deferazyroksu w stanach przeładowania żelazem, również u chorych na chłoniaki.	<u>Uzasadnienie:</u> Nie odnaleziono wiarygodnych dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność deferazyroksu w omawianym wskazaniu, w populacji zgodnej z wnioskowaną. Odnaleziono rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia chłoniaków z dojrzałych komórek T, w tym chłoniaków nieokreślonych nie wymieniają deferazyroksu jako opcji terapeutycznej
Stanowisko RP nr 150/2013 i Rekomendacja Prezesa AOTM nr 96/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu Adcetris (brentuksymab vedotin) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, w ramach programu lekowego: leczenie chłoniaków CD 30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)*	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, w ramach proponowanego programu lekowego. <u>Uzasadnienie:</u> Adcetris (brentuximab vedotin), stosowany w przypadku nawrotu po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku , wykazuje aktywność kliniczną w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki Hodgkina i chłoniaki anaplastyczne z dużych komórek T, wykazujących ekspresję CD30 . Miarą tego jest stosunkowo wysoki odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi klinicznych. Jednocześnie, w omawianym wskazaniu, nie udokumentowano przewagi stosowania brentuximabu vedotin nad schematami chemioterapii, stosowanymi w przypadku nawrotu, bądź chemioterapię wspomaganą powtórny przeszczepem (autologicznym lub allogenicznym) w zakresie czasu do progresji, przeżyć całkowitych bądź jakości życia. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie dokumentują też by brentuximab vedotin pozwalał na trwałe wyleczenie choroby. Analiza farmakoekonomiczna wskazuje, że w warunkach polskich koszt stosowania brentuximabu vedotin znacznie przekracza próg przyjmowany dla technologii efektywnych kosztowo. Wątpliwości dotyczące niektórych zapisów proponowanego Programu Lekowego zawarto w dodatkowych uwagach Rady.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris, brentuksymab vedotin , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, EAN 5909991004545, w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków CD 30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”. <u>Uzasadnienie:</u> Adcetris (brentuximab vedotin) wykazuje aktywność kliniczną w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki Hodgkina i chłoniaki anaplastyczne z dużych komórek T, wykazujących ekspresję CD30, w tym w przypadku nawrotu/oporności po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szp. ku. Miarą tego jest stosunkowo wysoki odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi klinicznych. Jednocześnie, w omawianym wskazaniu, nie udokumentowano przewagi stosowania brentuximabu vedotin nad schematami chemioterapii, stosowanymi w przypadku nawrotu, bądź chemioterapię wspomaganą powtórny przeszczepem (autologicznym lub allogenicznym) w zakresie czasu do progresji, przeżyć całkowitych bądź jakości życia. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie dokumentują też by brentuximab vedotin pozwalał na trwałe wyleczenie choroby. Analiza farmakoekonomiczna wskazuje, że w warunkach polskich koszt stosowania brentuximabu vedotin znacznie przekracza próg przyjmowany dla technologii efektywnych kosztowo. Produkt leczniczy Adcetris uzyskał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w październiku 2012 roku. Nie jest wystarczająco jasno określony sposób dawkowania wnioskowanego produktu (ile cykli leczenia należy podawać pacjentom w celu uzyskania trwałej odpowiedzi). Ponadto krótki okres dostępności leku na rynku ogranicza ilość opublikowanych dowodów naukowych i możliwość wiarygodnego wnioskowania w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych (przeżycia całkowitego (OS))
Stanowisko RP nr 267/2013 i Rekomendacja Prezesa AOTM nr 186/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7 realizowanego w ramach świadczeń chemioterapii niestandardowej. <u>Uzasadnienie:</u> Pomimo niejednoznacznych dowodów naukowych, oceniających skuteczność beksarotenu w chłoniakach skóry z komórek T , w większości rekomendacji międzynarodowych i krajowych, opublikowanych w ciągu ostatnich lat wskazuje się na możliwość uzyskania korzyści z jego stosowania w przypadku nawrotu choroby. Szczególnie dotyczy to opornych na leczenie postaci ziarniniaka grzybiastego oraz zaawansowanych stadiów choroby Sezary'ego, przy czym większą skuteczność osiąga się niekiedy przy skojarzeniu leczenia	<u>Zalecenia:</u> Prezes AOTM nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84.0, C84.1 . Prezes AOTM rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84, C84.5, C85.7 . <u>Uzasadnienie:</u> Prezes AOTM nie rekomenduje finansowania terapii beksarotenum w tak ogólnych rozpoznaniach jak: C84 - Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, C84.5 - Inne i nieokreślone chłoniaki T, C85.7 - Inne określone postacie chłoniaka niezziarninicy, ponieważ istnieje prawdopodobieństwo nadużywania leku . Biorąc pod uwagę wysokie koszty terapii

we wskazaniu: Inne i nieokreślone chłoniaki T (C84.5)

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
	beksarotenenem z innymi formami terapii (np. interferonem alfa, PUVA, fotoferezą). Lek jest wysoce toksyczny, dlatego jego stosowanie należy ograniczyć do wyspecjalizowanych ośrodków klinicznych.	przedstawione przez NFZ, lek powinien być finansowany ze środków publicznych jedynie w precyzyjnie postawionych rozpoznaniach, takich jak C84.0 - Ziarniniak grzybiasty oraz C84.1 - Choroba Sezary'ego. Pomimo niejednoznacznych dowodów naukowych, dowodzących skuteczności beksarotenu w chłoniakach skóry z komórek T, w większości rekomendacji krajowych i międzynarodowych, opublikowanych w ostatnich latach, wskazuje się na możliwość uzyskania korzyści z jego stosowania w przypadku nawrotu choroby. Szczególnie dotyczy to opornych na leczenie postaci ziarniniaka grzybiastego (C84.0) oraz zaawansowanych stadiów choroby Sezary'ego (C84.1).

*Zgodnie z ICD-10 wg WHO chłoniaki anaplastyczne z dużych komórek T klasyfikowane są do kodu C84.6, C84.7.

[Źródła: <http://www.aotm.gov.pl/> (data dostępu: 21.05.2014)]

3. *Opinie ekspertów*

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 7 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 24 czerwca 2014 r. nie uzyskano żadnego stanowiska.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 24.04.2014 r.)

- Pubmed;
- Embase;
- National Guideline Clearinghouse;
- Trip DataBase (zastosowano filtr: *guidelines*).

Przeprowadzono także wyszukiwanie informacji zamieszczonych na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego wyszukiwania 24.04.2014 r.): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Committee for Standards in Haematology (BSCH), Prescrire International, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Polska Unia Onkologii (PUO, Polska), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), National Cancer Institute (NCI), Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI), , Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), European Cancer Observatory (ECO). Zastosowano następujące słowa kluczowe: Mature T/NK-cell lymphoma, Non-Hodgkin Lymphoma.

Rzadkość występowania poszczególnych podtypów chłoniaków T-komórkowych utrudnia przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych, co z kolei utrudnia ustalenie optymalnego postępowania terapeutycznego. Rekomendacje i wytyczne postępowania w poszczególnych podtypach są ustalane w oparciu o doniesienia oparte na małych grupach pacjentów, badaniach II fazy, porównaniach z grupami historycznymi oraz opiniach ekspertów.

[Źródło: BSCH 2013, Świerkowska-Czeneszew 2012]

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chłoniaków z dojrzałych komórek T, w tym chłoniaków nieokreślonych. Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia chłoniaków z dojrzałych komórek T/NK

Kraj / region	Organizacja, rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Europa	European Society for Medical Oncology (ESMO) 2013	Chłoniaki skórne (PCL)	W grupie pierwotnych skórnych PTCL-NOS, trzy nieco lepiej zdefiniowane podgrupy zostały tymczasowo włączone. Jednakże, w większości przypadków mają ogólnie agresywny przebieg kliniczny i niewielki odsetek przeżyć, a zatem powinny być leczone tak jak systemowe PTCL-NOS za pomocą chemioterapii wielolekowej. Ponieważ uzyskane wyniki są często rozczarowujące, wczesne allogeniczne HSCT może być rozpatrywane.
Wielka Brytania	British Committee for Standards in Haematology (BSCH) 2013	Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (z wyłączeniem skórnych chłoniaków z komórek T)	Konwencjonalne schematy chemioterapii stosowane w leczeniu agresywnego NHL (np. CHOP) przyniosły rozczarowujące wyniki w PTCL-NOS w porównaniu do swojego odpowiednika z komórek B lub ALCL ALK+. To złe rokowania dla PTCL wydaje się być kombinacją problemów na wszystkich stadiach choroby z niższym początkowym odsetkiem odpowiedzi, wysokim odsetkiem oporności i przedwczesnych zgonów, jak również większej tendencji do nawrotów po CR, głównie w obrębie pierwszych 1-2 lat. Niestety CHOP pozostaje najczęściej stosowanym leczeniem pierwszego rzutu pomimo tego, że nie została ustalona jako korzystne lub najbardziej skuteczne leczenie PTCL. Obecnie jednak nie ma wystarczających danych, aby zalecać terapię alternatywną, niezbędne są badania kliniczne w celu opracowania nowych schematów. BSCH podkreśla, iż wytyczne postępowania terapeutycznego mogą nie być odpowiednie dla wszystkich pacjentów, w indywidualnych przypadkach konieczne jest zastosowanie podejścia alternatywnego.
Wielka Brytania	East Midlands Cancer Network Guidelines (EMCN) 2013	Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (z wyłączeniem skórnych chłoniaków z komórek T)	Za wyjątkiem ALCL ALK+, brak jest konsensusu w kwestii optymalnej terapii PTCL, NOS. Wszyscy pacjenci powinni mieć możliwość uczestniczenia w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne. W innym wypadku zasadne jest rozważenie następujących schematów terapii indukcyjnej I linii u pacjentów w dobrym stanie ogólnym: CHOP lub CHOEP, IVE z / bez MTX w wysokiej dawce (protokół Newcastle), ESHAP, GemP z / bez MTX w wysokiej dawce. Należy rozważyć konsolidację z autologicznym HSCT w pierwszej CR. U pacjentów wysokiego ryzyka, u których istnieje niewie kie prawdopodobieństwo

Kraj / region	Organizacja, rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			przeżycia w dłuższym horyzoncie czasowym, należy rozważyć allogeniczny HSCT w pierwszej remisji. Oporność na chemioterapię jest istotnym problemem w przypadku nawrotowych chłoniaków z komórek T i stabilna druga remisja może nie zostać osiągnięta. Allogeniczny SCT należy rozważyć u pacjentów ze wznową po autologicznym SCT.
Belgia	Belgian Hematological Society (BHS) 2013	PTCL; PTCL NOS	Leczenie PTCL NOS o lokalizacji węzłowej i pozawęzłowej opiera się na schemacie CHOP. W przypadku lokalizacji pozawęzłowej PTCL BHS rekomenduje: uczestnictwo w badaniu klinicznym w przypadku rozczarujących wyników standardowej terapii, schemat CHOP jako standard leczenia (typ rekomendacji: 2A), HDT/ASCT przy uzyskaniu odpowiedzi w I linii i braku czynników ryzyka (typ rekomendacji: 2B), u pacjentów opornych / z nawrotem choroby – schematy oparte na gemcytabinie lub platynach, auto HSCT lub transplantację alogeniczną lub zastosowanie nowego leku (typ rekomendacji: 2A). Przy przeszczepach allogenicznych należy zastosować RIC ze względu na toksyczność leczenia mieloablacyjnego (typ rekomendacji: 2B),
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013	Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK; PTCL, NOS	Leczeniem z wyboru postaci o ograniczonym stopniu zaawansowania (I–II Ann Arbor, bez <i>bulky tumor</i>) 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 (II z <i>bulky tumor</i> oraz III–IV Ann Arbor) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 6–8 cykli chemioterapii CHOP co 21 dni. Uzupełniająca IF-RT na zajęte pola jest postępowaniem opcjonalnym i to jedynie wtedy, gdy choroba wyjściowa spełniała kryteria <i>bulky</i> (> 10 cm). Konsolidację leczenia indukującego remisję za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganą auto-HSCT, należy rozważyć u chorych poniżej 65. roku życia, u których uzyskano CR. U chorych, którzy nie uzyskali CR po chemioterapii pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej chemioterapii, zwykle opartej na schematach zawierających związku platyny. Po zastosowaniu 2–4 cykli takiego leczenia chorego należy kwalifikować do auto-HSCT. Podobną strategię terapeutyczną zaleca się także u każdego chorego na PTCL NOS w przypadku nawrotu choroby. Pacjenci, u których intensywna chemioterapia i auto-HSCT nie są możliwe do przeprowadzenia ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaka była zastosowana w pierwszej linii. Przeprowadzenie allo-HSCT rozważa się jedynie u chorych młodszych (< 55. rż.) w kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT.
USA	American Cancer Society (ACS) 2013	Leczenie NHL; PTCL nieokreślony	W leczeniu PTCL nieokreślonych jest wykorzystywana chemioterapia z CHOP lub innymi schematami. Na wczesnym etapie choroby możliwe jest dodanie radioterapii. Przeszczepy komórek macierzystych mogą być zalecane jako część leczenia, jeśli to możliwe. Jeśli inne metody leczenia nie przynoszą efektów, można spróbować zastosować nowsze leki, takie jak pralatreksat (Folotyń), bortezomib (Velcade) lub romidepsin (Istodax).
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2014	Leczenie NHL, w tym PTCL	W przypadku rozpoznania PTCL, NOS; chłoniaka angioimmunoblastycznego (AITL), anaplastycznego chłoniaka z dużych komórek (ALCL) oraz EATL, NCCN zaleca zastosowanie chemioterapii wielolekowej z / bez radioterapii. Po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi zaleca się chemioterapię wysokiej dawki w połączeniu z HSCT. Po wznowie lub w przypadku choroby opornej na leczenie zaleca się u pacjentów nie kwalifikujących się do przeszczepu – terapię II linii, paliatywną radioterapię, a u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu – terapię II linii, allogeniczny HSCT lub autologiczny HSCT z chemioterapią wysokiej dawki, najlepsze leczenie wspomagające i radioterapię paliatywną. We wszystkich przypadkach zaleca się uczestnictwo w badaniach klinicznych. Rekomendacja nie dotyczy przypadków pierwotnie skórno ALCL i innych typów chłoniaka z komórek T.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 21.05.2014 r. przeprowadzono wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia: *Haute Autorité de Santé (HAS, Francja)*, *Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgia)*, *Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV, Belgia)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC, Szkocja)*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Australia)*, *Agency for pricing and reimbursement of drugs (TLV, Szwecja)*, *Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA, Austria)*, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, Walia)*, *Ministry of Health and Long-Term Care Ontario (Kanada)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

(CADTH, Kanada), Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, Nowa Zelandia), German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI, Niemcy), SBU (Szwecja). Zastosowano następujące słowa kluczowe: nelarabina, nelarabine Atriance, Arranon.

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące finansowania nelarabiny ze środków publicznych. Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji znajduje się w tabeli poniżej. Wszystkie dokumenty odnoszą się do wskazań rejestracyjnych nelarabiny, tj. ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej (T-ALL) i chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego (T-LBL).

W publikacji LBI-HTA 2013 odnaleziono także odniesienie referencyjne do **pozytywnej rekomendacji finansowej** belgijskiego RIZIV z 2008r. Nie odnaleziono dokumentu źródłowego. W publikacji LBI-HTA 2013 wskazano, iż nelarabina może indukować remisję. Jednocześnie finansowanie zawężono do maksymalnie 3 cykli u pacjentów z chorobą oporną na 3 wcześniejsze schematy chemioterapii.

[Źródło: http://eprints.hta.bg.ac.at/992/1/HTA-Projektbericht_Nr.65.pdf]

Tabela 9. Rekomendacje refundacyjne dla nelarabiny

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2008	Nelarabina (Atriance) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	Rekomendowane finansowanie ze środków publicznych, z ograniczeniem do pacjentów, u których nelarabina stosowana jest jako leczenie pomostowe przed allogenicznym SCT w ramach specjalistycznego leczenia hematologicznego. Zastosowanie nelarabiny pozwala na uzyskanie istotnej klinicznie odpowiedzi i zakwalifikowanie pacjentów do SCT. Interwencja nie jest efektywna kosztowo jako terapia paliatywna. Porównanie pośrednie z kłofarabiną wykazało, iż efektywność kosztowa zastosowania nelarabiny w przedmiotowej populacji jest porównywalna do kłofarabiny i bardziej efektywna niż BSC. Ze względu na niewielką liczebność populacji pacjentów z T-ALL i T-LBL dostępne są ograniczone dane pozwalające na ocenę przedmiotowej interwencji.
AWMSG 2009	Nelarabina (Atriance) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	Rekomendowane finansowanie ze środków publicznych, z ograniczeniem do pacjentów, u których planowane jest przeprowadzenie allogenicznego SCT; brak efektywności kosztowej przy zastosowaniu w ramach leczenia paliatywnego. Nelarabina (Atriance®) spełnia kryterium AWMSG dla statusu leku ultra sierocego (< 1 /50 000 pacjentów). Nelarabina jest jedynym lekiem zarejestrowanym w przedmiotowym wskazaniu u dorosłych i dzieci. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów biorących udział w badaniach, wyniki (odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi) obciążone są niepewnością, jednakże w subpopulacji pacjentów, u których nie było odpowiedzi na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii uzyskane efekty uznaje się za klinicznie istotne. AWMSG dokona przeglądu dowodów w sprawie stosowania tego leku w okresie trzech lat.
HAS 2007	Nelarabina (Atriance) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	Rekomendowane finansowanie ze środków publicznych przy zastosowaniu i dawce zgodnej z zarejestrowaną. U osób dorosłych Atriance zapewnia znaczące zwiększenie korzyści zdrowotnej (rekomendacja IAB II) w przedmiotowej populacji, ze względu na brak innych terapii pozwalających na uzyskanie trwającej odpowiedzi. Atriance może ułatwić dostęp niektórym pacjentów do przeszczepu allogenicznego. Podobnie istotne zwiększenie korzyści zdrowotnej (rekomendacja IAB II) stwierdzono w populacji pediatrycznej (<21lat) dla zastosowania leku Atriance oraz Evoltra. Korzyść z zastosowania Atriance jest znacząca. Lek umożliwia zastosowanie przeszczepu allogenicznego, stąd bezpośredni wpływ na zachorowalność i śmiertelność jest niewielki (w oparciu o dostępne dane). Istnieje niepewność związana z tolerancją leku i ekstrapolacją wyników badań na rezultaty uzyskiwane w rzeczywistości, stąd Atriance nie stanowi odpowiedzi na zidentyfikowane potrzeby w dziedzinie zdrowia publicznego. Nie oczekuje się korzyści dla zdrowia publicznego w przedmiotowych wskazaniach.

IAB - *improvement in actual benefit*. Wynik oceny porównawczej rzeczywistych korzyści przedmiotowej terapii z aktualnie finansowaną ze środków publicznych terapią alternatywną, z uwzględnieniem stosunku korzyści do ryzyka, w skali od I (znaczące zwiększenie korzyści) do IV (niewielkie zwiększenie korzyści). Poziom V oznacza brak korzyści.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

W odnalezionych rekomendacjach klinicznych dotyczących chłoniaków z dojrzałych komórek T nie wymienia się nelarabiny jako opcji terapeutycznej.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne dla nelarabiny dotyczą zaś jej wskazań rejestracyjnych, tj. ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej (T-ALL) i chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego (T-LBL).

Tabela 10. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Europa	ESMO 2013				Nie wymienia się nelarabiny
	Wielka Brytania	BSCH 2013				
	Wielka Brytania	EMCN 2013				
	Belgia	BHS 2013				
	Polska	PTOK 2013				
	USA	ACS 2013				
	USA	NCCN 2014				
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2007	+			dot. T-ALL / T-LBL
	Szkocja	SMC 2008	+			dot. T-ALL / T-LBL
	Walia	AWMSG 2009	+			dot. T-ALL / T-LBL

5. Finansowanie ze środków publicznych

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

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ nelarabina w rozpoznaniu: C84.5 jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w roku 2012 nie wydano żadnej zgody na leczenie nelarabiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu, w 2013 zaś wydano 2 zgody na 2 wnioski, na łączną kwotę 106,3 tys. PLN.

Tabela 11. Liczba wniosków i zgód na terapię <nazwa substancji czynnej> u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: <numer ICD-10 np. C47.9> oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ

Substancja czynna	Rozpoznanie wg ICD-10	2012			2013		
		Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]
Nelarabina	C84.5	0	0	0	2 (2 PESELe)	2 (2 PESELe)	106 276,46

[Źródło: korespondencja NFZ]

[Źródło: AOTM-OT-431-37/2013]

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

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.53), w rozpoznaniu zaklasyfikowanym do kodu ICD-10: C84.5, ze środków publicznych finansowanych jest szereg substancji czynnych z katalogu chemioterapii nowotworów:

- Asparaginasum
- Bleomycini sulphas
- Carboplatinum
- Chlorambucilum
- Cisplatinum
- Cladribinum
- Cyclophosphamidum
- Cytarabinum
- Dacarbazineum
- Doxorubicinum
- Epirubicini hydrochloridum
- Etoposidum
- Fludarabini phosphas
- Ifosfamidum
- Interferonum alfa-2a
- Interferonum alfa-2b
- Melphalanum
- Mercaptopurinum
- Methotrexatum
- Pegaspargasum
- Rituximabum

we wskazaniu: Inne i nieokreślone chłoniaki T (C84.5)

- Thiotepa
- Tioguaninum
- Vinblastini sulfas

[Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. (<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2014&act=53>)]

W poniższej tabeli zestawiono dane NFZ w zakresie sfinansowanych ze środków publicznych substancji czynnych z katalogu chemioterapii dla rozpoznania C84.5, w latach 2012-2013. Z przytoczonych informacji wynika, iż najczęściej w ocenianym wskazaniu stosowano: cyklofosfamid, ondansetron, doxorubicynę. Sposób przedstawienia danych nie pozwala jednak stwierdzić, czy leki były podawane w mono- czy politerapii, a także w której linii leczenia.

Tabela 12. Refundacja substancji czynnych u pacjentów z rozpoznaniem C84.5 - Inne i nieokreślone chłoniaki T, leczonych w ramach chemioterapii – dane NFZ

Produkt rozliczeniowy	2012		2013	
	Liczba PESELi	Wartość	Liczba PESELi	Wartość
ASPARAGINASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.	4	2 488,71	4	9 153,79
BLEOMYCINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.	1	445,44	1	515,15
CALCII FOLINAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	4	771,25	5	585,16
CARBOPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	795,53		
CARMUSTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	203,30		
CICLOSPORINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	155,00		
CISPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	588,36	1	292,73
CYCLOPHOSPHAMIDUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	3	731,00		
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	30	3 647,23	33	7 470,68
CYTARABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	8	9 595,09	9	10 658,45
CYTARABINUM DEPOCYTE - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	6 980,80	2	46 879,56
DARBEPOETIN ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0,001 MG	1	3 750,00		
DARBEPOETINUM ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0.001 MG	3	10 920,30	2	10 818,10
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	22	2 678,92	26	4 356,26
EPIRUBICINI HYDROCHLORIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	745,52	3	1 062,22
EPOETINUM ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.			1	90,72
ERYTHROPOIETINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.	1	1 388,52		
ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	773,35	11	2 808,14
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	16	39 720,63	14	29 448,58
FLUDARABINI PHOSPHAS - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	2	3 471,39		
FLUDARABINI PHOSPHAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	2 119,70		
FLUDARABINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	2	4 113,45		
FLUDARABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	639,90		
IFOSFAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	5 487,62	2	3 803,69
INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	3	8 458,61	3	3 258,69
INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1	2 718,85	3	9 364,80
LENOGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 I.U.	1	867,95		
LENOGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	2	4 217,06		
MELPHALANUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	143,80		
MERCAPTOPYRINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	2	16,23		
MESNUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	9	2 143,98	7	1 262,78
METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	8	1 490,57	6	2 006,73
ONDANSETRONUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG			1	0,00
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	33	705,11	35	417,17
PEGFILGRASTIM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	7 600,00		
PEGFILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	6 067,14		
RASBURICASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			1	692,84
THIOTEPA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			1	185,46
VINBLASTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	369,79	5	483,77
VINBLASTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	71,15		
VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	15	1 588,95	30	4 633,38
VINCRISTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	15	1 131,38		

[Źródło: korespondencja NFZ]

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu odnalezienia badań klinicznych, został opracowany na podstawie następujących źródeł informacji:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Zastosowano następujące kryteria włączenia:

- (P) Populacja:
Pierwsze wyszukiwanie: zgodna z wnioskiem, tj. C84.5 (Inne nowotwory z dojrzałych komórek T i NK) wg ICD-10.
Drugie wyszukiwanie: C84 (Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK) wg ICD-10.
- (I) Interwencja: nelarabina.
- (C) Komparatory: dowolny (również brak dla badań bez grupy kontrolnej).
- (O) Punkty końcowe: dowolne.
- (S) Rodzaj badań: przeglądy systematyczne, badania eksperymentalne, badania obserwacyjne i opisowe.

Pierwotne wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 20-21 maja 2014 r. jednak w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań dla określonej we wniosku populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby wg klasyfikacji ICD-10, o kodzie C84.5. W związku z tym dnia 29 maja 2014 r. Agencja przeprowadziła ponowne wyszukiwania, przy czym rozszerzono zakres wyszukiwania do populacji pacjentów rozpoznaniem choroby wg klasyfikacji ICD-10, o kodzie C84.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Opracowania wtórne

Nie odnaleziono.

6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono badań dla określonej we wniosku populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby wg klasyfikacji ICD-10, o kodzie C84.5 (Inne chłoniaki z dojrzałych komórek T i NK). Agencja ponowiła wyszukiwanie, przy czym rozszerzono zakres wyszukiwania do populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby wg klasyfikacji ICD-10, o kodzie C84 (Chłoniaki z dojrzałych komórek T i NK).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 badań, gdzie populacja lub subpopulacja pacjentów dotyczyła szerszego wskazania. Każde z badań dotyczy innego kodu ICD-10, niż wnioskowany C84.5. W związku z brakiem dowodów naukowych dotyczących leczenia innych chłoniaków z dojrzałych komórek T i NK (ICD-10: C84.5) za pomocą nelarabiny, Agencja nie była w stanie odnieść się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tej substancji w danym wskazaniu.

Poniżej przedstawiono listę badań dla rozpoznania C84 wykluczone ze względu na niewłaściwe wskazanie:

- Klyuchnikov 2010 (abstrakt konferencyjny)
C84.4 Obwodowy chłoniak z komórek T, niesklasyfikowany (ang. *Peripheral T-cell lymphoma, not classified*).
- Czuczman 2007
C84.0 Ziarniniak grzybiasty (ang. *Mycosis fungoides*).
C84.4 Obwodowy chłoniak z komórek T, niesklasyfikowany (ang. *Peripheral T-cell lymphoma, not classified*).

C84.6 Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, ALK+ (ang. *Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive*).

C84.7 Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, ALK- (ang. *Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative*).

C84.8 Chłoniak skórny T-komórkowy, nieokreślony (ang. *Cutaneous T-cell lymphoma, unspecified*).

- Thompson 2005 (abstrakt konferencyjny)

C84.4 Obwodowy chłoniak z komórek T, niesklasyfikowany (ang. *Peripheral T-cell lymphoma, not classified*).

- Berg 2005

Chłoniak nieziarniczny.

- Jones 2002

C84.8 Chłoniak skórny T-komórkowy, nieokreślony (ang. *Cutaneous T-cell lymphoma, unspecified*).

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Należy podkreślić, że dane dotyczące bezpieczeństwa z ChPL oraz serwisów internetowych organizacji dotyczą bezpieczeństwa stosowania nelarabiny u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, a więc nie wnioskowanego wskazania.

Informacje o bezpieczeństwie z charakterystyki produktu leczniczego Atriance (data ostatniej aktualizacji: 18.02.2014)

Profil bezpieczeństwa w kluczowych badaniach klinicznych podczas stosowania zalecanych dawek nelarabiny u dorosłych (1500 mg/m²) i u dzieci (650 mg/m²) określono na podstawie danych uzyskanych odpowiednio od 103 dorosłych pacjentów i 84 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: zmęczenie; zaburzenia żołądka i jelit; zaburzenia hematologiczne, zaburzenia układu oddechowego; zaburzenia układu nerwowego i gorączka.

Neurotoksyczność jest toksycznością ograniczającą możliwą do zastosowania dawkę nelarabiny. Podczas stosowania nelarabiny zgłaszano ciężkie zaburzenia neurologiczne. Zdarzenia te obejmowały zaburzenia stanu psychicznego, w tym nasiloną senność, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym drgawki, oraz neuropatię obwodową o różnym nasileniu - od drętwienia i parestezji do osłabienia motorycznego i porażenia. Zgłaszano również przypadki związane z demielinizacją oraz wstępujące neuropatie obwodowe o przebiegu podobnym do zespołu Guillain-Barré.

Zaburzenia te nie zawsze ustępowały całkowicie po odstawieniu nelarabiny. Dlatego zdecydowanie zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, czy nie występują zaburzenia neurologiczne, a stosowanie nelarabiny musi być przerwane w przypadku wystąpienia pierwszych objawów zaburzeń neurologicznych 2. stopnia lub większego wg. klasyfikacji NCI CTCAE.

Populacja dzieci

Działania niepożądane występujące:

- Bardzo często ($\geq 1/10$): zakażenie (w tym, ale nie wyłącznie, posocznica, bakteriemia, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze), neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hipokalemia, obwodowe zaburzenia neurologiczne (czuciowe i ruchowe), ból głowy, zwiększenie aktywności aminotransferaz.
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): neutropenia z gorączką, hipoglikemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, stan dezorientacji, napady drgawkowe (w tym drgawki, napady typu „grand mal”, stan padaczkowy), senność, niedoczulica, parestezje, ataksja, drżenia, biegunka, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, wymioty, zaparcia, nudności, hiperbilirubinemia, bóle stawów, bóle kończyn, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, gorączka, zmęczenie, osłabienie.

Populacja dorosłych

Działania niepożądane występujące:

- Bardzo często ($\geq 1/10$): zakażenie (w tym, ale nie wyłącznie, posocznica, bakteriemia, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze), neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, senność, obwodowe zaburzenia neurologiczne (czuciowe i ruchowe), niedoczulica, parestezje, zawroty głowy, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, zaparcia, nudności, bóle mięśni, obrzęki, obrzęki obwodowe, gorączka, ból, zmęczenie, osłabienie.

- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zespół rozpadu guza, leukopenia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipokalemia, anoreksja, stan dezorientacji, napady drgawkowe (w tym drgawki, napady typu „grand mal”, stan padaczkowy), niepamięć, ataksja, zaburzenia równowagi, drżenia, zaburzenia smaku, niewyraźne widzenie, niedociśnienie tętnicze, wysięk opłucnowy, świszczący oddech, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, ból brzucha, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, osłabienie siły mięśniowej, bóle stawów, pleców i kończyn, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zaburzenia chodu.

6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Należy podkreślić, że dane dotyczące bezpieczeństwa z ChPL oraz serwisów internetowych organizacji dotyczą bezpieczeństwa stosowania nelarabiny u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, a więc nie wnioskowanego wskazania.

W celu odnalezienia dokumentów, dotyczących bezpieczeństwa stosowania nelarabiny, przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- *Food and Drug Administration* (FDA);
- *European Medicine Agency* (EMA);
- *La Revue Prescrire* (wersje francuskojęzyczną oraz angielskojęzyczną).

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania nelarabiny na stronach URPL, EMA i FDA.

Prescrire wymienia nelarabinę i fludarabinę wśród leków, które mogą wywołać **neuropatię obwodową**. W przypadku fludarabiny objawy neurotoksyczności występują często, są odwracalne, zależą od dawki leku i mogą zagrażać życiu pacjenta. W przypadku nelarabiny neuropatia nie zawsze jest odwracalna.

[Źródło: *Prescrire* 2013]

W toku wyszukiwania informacji w medycznych bazach danych odnaleziono opisy przypadków działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem nelarabiny u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, w tym przypadek neurologicznych działań niepożądanych z martwicą kręgosłupa i nieodwracalne neurologiczne uszkodzeń kończyn dolnych po terapii nelarabiną i SCT oraz paraplegii.

[Źródło: *Hartz* 2013, *Kawakami* 2013, *Gollard* 2009, *Papayannidis* 2010]

6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających porównanie nelarabiny z jakąkolwiek inną opcją medyczną (nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych dot. efektywności klinicznej nelarabiny we wskazaniu C84.5 – Inne i nieokreślone chłoniaki T) odstąpiono od wykonania analizy.

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu, odstąpiono od wykonania analizy.

W rozdziale 5.1 *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce* przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących chemioterapię niestandardową w ocenianym rozpoznaniu oraz aktualnych kosztów jakie ponosi NFZ na refundację analizowanej substancji czynnej.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Do dnia zamknięcia niniejszego raportu nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie (podstawa prawna: art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)) dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: nelarabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5, wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

Produkt leczniczy Atriance (nelarabina) stanowił już przedmiot obrad AOTM i dwukrotnie uzyskał pozytywne oceny we wskazaniach zarejestrowanych, tj. ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej (T-ALL) i chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego (T-LBL).

Problem zdrowotny

ICD-10: C 84.5 - Inne i nieokreślone chłoniaki T (oryginalna klasyfikacja WHO: Inne nowotwory z dojrzałych komórek T i NK)

Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, chłoniaki nieziarnicze (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów. Większość stanowią rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%), natomiast chłoniaki wywodzące się z komórek NK stanowią 2%. Chłoniaki z dojrzałych komórek T (*mature T-cell neoplasms*) są klonalnymi nowotworami wywodzącymi się z pograsiczych limfocytów T. Nowotwory z dojrzałych komórek NK (*mature NK-cell neoplasms*) pochodzą z limfoidalnych prekursorów różnicujących się w kierunku komórek naturalnej cytotoxyczności.

Pierwotne chłoniaki skóry to heterogenna grupa nowotworów układu chłonnego, z których około 65% wywodzi się z dojrzałych limfocytów T (CTCL, *cutaneous T-cell lymphoma*). Chłoniaki skóry definiuje się jako pierwotnie skórne, jeżeli rozrost chłoniakowy jest ograniczony wyłącznie do skóry i przy rozpoznaniu nie stwierdza się zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych. Chłoniaki z obwodowych limfocytów T (PTCL) stanowią grupę rzadkich nowotworów wywodzących się z post-grasiczych limfocytów. Chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL NOS, *peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) są heterogenną morfologicznie grupą chłoniaków, jednak o podobnym przebiegu klinicznym. Są najczęstszą postacią chłoniaków T-komórkowych i stanowią około 50% z nich oraz około 5% wszystkich nowotworów układu chłonnego.

Chłoniaki z dojrzałych komórek T i NK zwykle występują u dorosłych, a większość rozpoznań jest częściej diagnozowana u mężczyzn niż u kobiet. W porównaniu z chłoniakami agresywnymi B-komórkowymi, nowotwory z dojrzałych komórek T i NK mają zwykle bardziej agresywny przebieg kliniczny, większy stopień zaawansowania w momencie rozpoznania, częstsze lokalizacje pozawęzłowe i towarzyszące zespoły paraneoplastyczne, w tym eozynofilię, zespoły hemofagocytowe i autoimmunizacyjne. Chorzy są zwykle w gorszym stanie ogólnym, często prezentują objawy ogólne choroby, większość ma więcej niż 2 obciążające czynniki rokownicze według IPI, a także wykazuje oporność na leczenie pierwszej i kolejnych linii. Wyłączając anaplastycznego chłoniaka ALCL ALK+ i indolentne postacie MF, w których uzyskuje się dobre wyniki, wskaźnik 5 letniego przeżycia dla innych węzłowych i pozawęzłowych chłoniaków z komórek T wynosi około 30 %.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie odnoszą się bezpośrednio do ocenianego wskazania, identyfikowanego kodem C84.5 – Inne i nieokreślone chłoniaki T. Zalecenia dla szerszej grupy chłoniaków z komórek T obejmują polichemioterapię lub chemoimmunoterapię, HSCT, udział w badaniach klinicznych. Terapię należy dobierać indywidualnie do każdego pacjenta.

Dane NFZ dotyczące finansowania chemioterapii u pacjentów z rozpoznaniem C84.5 wskazują, iż najczęściej w 2013 r. stosowano: cyklofosfamid, ondansetron, doxorubicynę. Sposób przedstawienia danych nie pozwala jednak stwierdzić, czy leki były podawane w mono- czy politerapii, a także w której linii leczenia.

Nie uzyskano żadnego stanowiska eksperckiego w trakcie prac nad tematem; nie ustalono zatem aktualnej praktyki klinicznej dla ocenianego wskazania w Polsce.

W związku z powyższym nie można stwierdzić, jakie alternatywne terapie są najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono badań dla określonej we wniosku populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby wg klasyfikacji ICD-10, o kodzie C84.5 (Inne chłoniaki z dojrzałych komórek T i NK). Agencja ponowiła wyszukiwanie, przy czym rozszerzono zakres wyszukiwania do populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby wg klasyfikacji ICD-10, o kodzie C84 (Chłoniaki z dojrzałych komórek T i NK).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 badań, gdzie populacja lub subpopulacja pacjentów dotyczyła szerszego wskazania. Każde z badań dotyczy innego kodu ICD-10, niż wnioskowany C84.5. W związku z brakiem dowodów naukowych dotyczących leczenia innych chłoniaków z dojrzałych komórek T i NK (ICD-10: C84.5) za pomocą nelarabiny, Agencja nie była w stanie odnieść się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tej substancji w danym wskazaniu.

Należy podkreślić, że dane dotyczące bezpieczeństwa z ChPL oraz serwisów internetowych organizacji dotyczą bezpieczeństwa stosowania nelarabiny u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, a więc nie wnioskowanego wskazania.

Dane na temat profilu bezpieczeństwa zaczerpnięte z ChPL, pokazują że najczęściej występujące zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących nelarabine to: zmęczenie; zaburzenia żołądka i jelit; zaburzenia hematologiczne, zaburzenia układu oddechowego; zaburzenia układu nerwowego i gorączka.

Prescrire wymienia nelarabinę i fludarabinę wśród leków, które mogą wywołać neuropatię obwodową. W przypadku nelarabiny neuropatia nie zawsze jest odwracalna.

Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających porównanie nelarabiny z jakąkolwiek inną opcją medyczną (nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych dot. efektywności klinicznej nelarabiny we wskazaniu C84.5) odstąpiono od wykonania analizy.

Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu, odstąpiono od wykonania analizy.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W odnalezionych rekomendacjach klinicznych dotyczących chłoniaków z dojrzałych komórek T nie wymienia się nelarabiny jako opcji terapeutycznej.

Jedynie odnalezione rekomendacje refundacyjne dla nelarabiny dotyczą zaś jej wskazań rejestracyjnych, tj. ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej (T-ALL) i chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego (T-LBL).

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

W Polsce, nelarabina jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w roku 2012 nie wydano żadnej zgody na leczenie nelarabiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu, w 2013 zaś wydano 2 zgody na 2 wnioski. Łączny koszt finansowania nelarabiny w w/w populacji wyniósł w 2013 r. 106,3 tys. PLN.

8. Piśmiennictwo

ACS 2013	American Cancer Society. Non-Hodgkin Lymphoma. 2013; http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003126.pdf.pdf
AOTM-OT-431-08/2014	AOTM. Deferazyroks we wskazaniu: Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T (C84.5) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, maj 2014 r., http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2014/2558-zlecenie-075-2014
AOTM-OT-431-37/2013	AOTM. Nelarabina we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak niezziarniczny rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak niezziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5). Raport skrócony ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, 23 grudnia 2013 r., http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz2013/265/RPT/AOTM_OT_431_37_2013_Nelarabina_C91_C83_23.12.2013.pdf
AWMSG 2009	All Wales Medicines Strategy Group - kwiecień 2009. Nelarabine (Atriance®) for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic lymphoma; http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/216 (dostęp w dniu 21.05.2014r.)
Berg 2005	Stacey L. Berg, Susan M. Blaney, Meenakshi Devidas, Tom A. Lampkin, Anthony Murgu, Mark Bernstein, Amy Billett, Joanne Kurtzberg, Greg Reaman, Paul Gaynon, James Whitlock, Mark Krailo, and Michael B. Harris, Phase II Study of Nelarabine (compound 506U78) in Children and Young Adults With Refractory T-Cell Malignancies: A Report From the Children's Oncology Group. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY VOLUME 23 NUMBER 15 MAY 20 2005
BHS 2013	Treatment of peripheral T-cell lymphomas: recommendations of the Belgian Hematological Society (BHS). Belg J Hematol 2013; 4(3):90-101
BSCH 2013	British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms (Excluding cutaneous T-cell Lymphoma), Updated August 2013; http://www.bcshguidelines.com/documents/T_NHL_guideline_3_8_13_updated_with_changes_accepted_v1_rg.pdf (dostęp w dniu 21.05.2014r.)
Czuczman 2007	Myron S. Czuczman, Pierluigi Porcu, Jeffrey Johnson, Donna Niedzwiecki, Michael Kelly, Eric D. Hsi, James R. Cook, George Canellos, & Bruce D. Cheson, For The Cancer And Leukemia Group B, Results of a phase II study of 506U78 in cutaneous T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma: CALGB 59901 Leukemia & Lymphoma, January 2007; 48(1): 97 – 103
EMCN 2013	Chris Fox. East Midlands Cancer Network Guidelines for diagnosis and management of mature T cell and NK cell lymphomas (excluding cutaneous T cell lymphoma)
ESMO 2013	Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology Advance Access published July 17, 2013
Estey 2008	E. H. Estey · S. H. Faderl · H. M. Kantarjian. Hematologic Malignancies: Acute Leukemias. Springer Berlin Heidelberg New York 2008
Gollard 2013	Gollard RP, Selco S. Irreversible myelopathy associated with nelarabine in T-cell acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2013 Jul 1;31(19):e327-31
Hartz 2013	Hartz B, Löbel U, Hagel C, Escherich G. Fatal neurological side-effects with necrosis of spinal cord following nelarabine treatment in a child with relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia. Am J Hematol. 2013 Dec;88(12):1096-7
HAS 2007	Haute Autorite de Sante 19 grudnia 2007 ATRIANCE 5 mg/ml, Solution for Infusion; http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_623553/fr/atricance?xtmc=&xtcr=1 (dostęp w dniu 21.05.2014 r.)
Jones 2002	Dan Jones, Francisco Vega, Andreas H. Sarris, L. Jeffrey Medeiros, CD4- CD8- 'Double-Negative' Cutaneous T-Cell Lymphomas Share Common Histologic Features and an Aggressive Clinical Course, The American Journal of Surgical Pathology 26(2): 225–231, 2002
Kawakami 2013	Kawakami M. Irreversible neurological defects in the lower extremities after haploidentical stem cell transplantation: possible association with nelarabine. Am J Hematol. 2013 Oct;88(10):853-7
Klyuchnikov 2010	Evgeny Klyuchnikov, Nicolaus Kröger, Francis Ayuketang, Claudia Langebrake, Christine Wolschke, Heinrich Lellek, Axel R. Zander, Ulrike Bacher, 3496 Application of Nelarabine for Refractory or Relapsed T-Lymphatic Neoplasms In Adults Before Allogeneic Stem Cell Transplantation. https://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper31404.html (dostęp 23.06.2014)
NCCN 2014	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2.2014
Papayannidis 2010	Papayannidis C. Complete paraplegia after nelarabine treatment in a T-cell acute lymphoblastic leukemia adult patient. Am. J. Hematol. 85:608, 2010
Prescrire 2013	Rev Prescrire April 2013; 33 (354): 269-275. Drug-induced peripheral neuropathies
Prochorec-Sobieszek 2013	Prochorec-Sobieszek. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Via Medica. Gdańsk 2013
PTOK 2013	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Via Medica. Gdańsk 2013;
refundacja Belgia	http://www.riziv.be/drug/nl/statistics-scientific-information/pharmanet/pharmaceutical-tables/pdf/2008/tables2008.pdf (dostęp w dniu 21.05.2014 r.)
refundacja Grecja	http://www.sfee.gr/en/ReimbursementListEn (dostęp w dniu 21.05.2014 r.)
refundacja Szwajcaria	http://www.kompendium.ch/prod/pnr/1074356/de (dostęp w dniu 21.05.2014 r.)
SMC 2008	Scottish Medicines Consortium 07 marca 2008 Nelarabine, 5mg/ml solution for infusion (Atriance®) No. (454/08); http://www.scottishmedicines.org.uk/files/nelarabine_Atriance_FINAL_March_2008.doc_for_website.pdf (dostęp w dniu 21.05.2014 r.)
SRK ICD-10 2010	Klasyfikacja ICD-10 Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia, http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=97

Sulek 2012	Sulek K. Chłoniak z obwodowych komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany (PTCL-NOS). <i>Acta Haematologica Polonica</i> , Volume 43, Issue 1, January–April 2012, Pages 63–67
Szczeklik 2013	Podręcznik chorób wewnętrznych. Rok wydania: 2013 r. , Wydawca: Medycyna Praktyczna
Świerkowska-Czeneszew 2012	Monika Świerkowska-Czeneszew et al. Diagnostyka i leczenie chłoniaków z obwodowych limfocytów T ze szczególnym uwzględnieniem postaci enteropatycznej (EATL), <i>Borgis - Postępy Nauk Medycznych</i> 9/2012, s. 720-724
Thompson 2005	Michael A. Thompson, Barbara Pro, Andreas Sarris, Fredrick B. Hagemeister, Andre Goy, Archie Bleyer, Fernando F. Cabanillas, Felipe Samaniego, MPH1 and Luis E. Fayad, Results of a Phase II Study of 506U78 (Nelarabine) in Refractory Indolent B-Cell or Peripheral T-Cell Lymphoma. <i>Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)</i> 2005 106: Abstract 2681
WHO DDD	http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01BB07&showdescription=yes (data dostępu 21.05.2014 r.)
WHO ICD-10 2010	Klasyfikacja ICD-10 wg WHO, wersja: 2010, http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96

9. Załączniki

Załącznik 1. Strategia wyszukiwania i diagram QUOROM

Tabela 14. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Pubmed (data wyszukiwania: 29.05.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba
1	nelarabine	95
2	"nelarabine" [Supplementary Concept]	58
3	(nelarabine) OR "nelarabine" [Supplementary Concept]	95

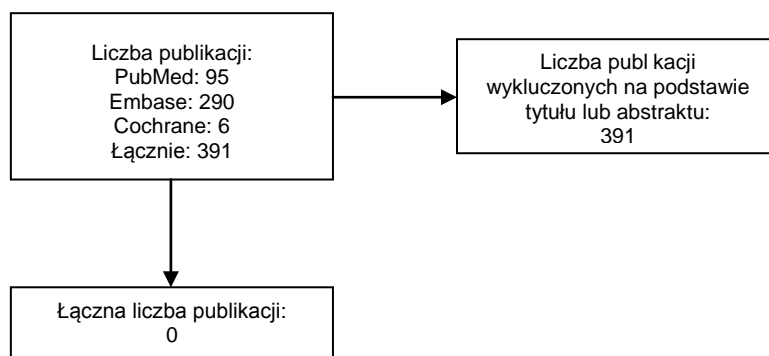
Tabela 15. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 29.05.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba
1	Nelarabine.af.	540
2	Nelarabine.mp. or nelarabine/	540
3	1 or 2	540
4	lymphoid tissue/ or lymphoid hyperplasia/ or secondary lymphoid tissue chemokine/ or lymphoid enhancer factor 1/ or lymphoid.mp. or lymphoid organ/ or lymphoid cell line/ or lymphoid cell/ or lymphoid progenitor cell/	239407
5	lymphoid.af.	148385
6	Lymphoma.af.	331115
7	cutaneous T cell lymphoma/ or T cell lymphoma/ or Lymphoma.mp. or enteropathy associated T cell lymphoma/ or NK T cell lymphoma/ or lymphoma/	324076
8	lymphomas.af.	62407
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	541168
10	3 and 9	290
11	Mycosis fungoides.af.	9893
12	mycosis fungoides/ or cutaneous t cell lymphoma/	13047
13	Sezary disease.af.	10
14	sezary syndrome/ or cutaneous t cell lymphoma/ or erythroderma/	12107
15	peripheral t cell lymphoma/ or t cell lymphoma/	18548
16	Peripheral T-cell lymphoma.af.	4258
17	Lennert's lymphoma.af.	177
18	lymphoepithelioma/	691
19	Lymphoepithelioid lymphoma.af.	21
20	"Other mature T/NK-cell lymphomas".af.	2
21	mature T.af.	5728
22	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 11 or 12 or 13 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	549644
23	3 and 22	292

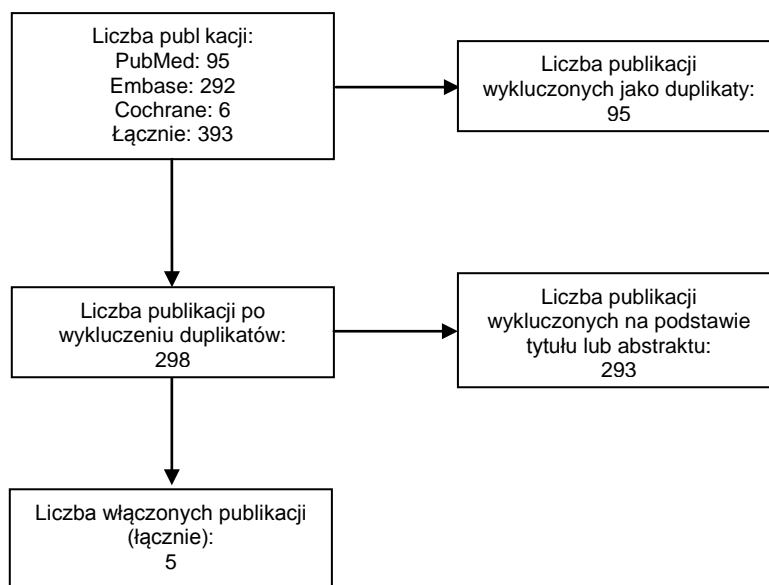
Tabela 16. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 29.05.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba
1	Nelarabine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
2	MeSH descriptor: [Nelarabine] explode all trees	0
3	#1 and #2	6

Ryc 1. Diagram (QUOROM) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla nelarabiny w populacji pacjentów z rozpoznaniem C84.5 (Inne nowotwory z dojrzałych komórek T i NK), wg klasyfikacji ICD-10.



Ryc 2. Diagram (QUOROM) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla nelarabiny w populacji pacjentów z rozpoznaniem C84 (Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK), wg klasyfikacji ICD-10.



Załącznik 2. Leki refundowane w Polsce, stosowane w chemioterapii we wskazaniu ICD 84.5

Tabela 17. Leki refundowane w Polsce, stosowane w chemioterapii we wskazaniu ICD 84.5 (stan na dzień 21.05.2014r.)

Subst. czynna	nazwa, postać dawka	zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta
Asparaginasum	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fiol.s.subs.	1001.0, Asparaginasum	1933,2	2029,86	2029,86	bezpłatne
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fiol.s.subs.	1001.0, Asparaginasum	1393,2	1462,86	1462,86	bezpłatne
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiolka a 10 ml	1003.0, Bleomycinum	97,2	102,06	102,06	bezpłatne
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,67	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,9	44	44	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	193,32	202,99	176	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	22,68	23,81	14,67	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	44	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	140,4	147,42	132	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	176	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	15,66	16,44	14,67	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	46,99	49,34	44	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	123,9	130,1	130,1	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	149,43	156,9	132	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	17,46	18,33	14,67	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,36	44	bezpłatne
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	199,24	209,2	176	bezpłatne	

	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	14,67	bezpłatne
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44	bezpłatne
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,4	107,4	bezpłatne
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	1099.0, Chlorambucilum	259,2	272,16	272,16	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	22,68	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	39,69	bezpłatne
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,96	9,41	9,41	bezpłatne
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatne
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	bezpłatne
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	67,5	70,88	70,88	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31	70,31	bezpłatne
	Cladribinum	BIODRIBIN, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01	518,01
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatne
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	bezpłatne
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	bezpłatne
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	bezpłatne
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,9	176,9	bezpłatne
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	bezpłatne

	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,9	176,9	bezpłatne
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	bezpłatne
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	bezpłatne
	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6633,9	6633,9	bezpłatne
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	bezpłatne
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	bezpłatne
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	bezpłatne
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	bezpłatne
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	bezpłatne
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	1012.0, Dacarbazinum	77,5	81,38	81,38	bezpłatne
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	bezpłatne
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatne
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	bezpłatne
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatne
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,41	9,07	bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07	bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	45,36	bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	90,72	bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	181,44	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	9,07	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	18,14	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	bezpłatne
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	7,34	7,71	7,71	bezpłatne

	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	38,57	bezpłatne
	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)	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4512,19	4512,19	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	45,36	bezpłatne
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1015.0, Epirubicinum	64,8	68,04	68,04	bezpłatne
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	97,2	102,06	102,06	bezpłatne
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1015.0, Epirubicinum	189	198,45	198,45	bezpłatne
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	378	396,9	396,9	bezpłatne
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	35,64	37,42	37,42	bezpłatne
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	180,36	189,38	189,38	bezpłatne
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	1015.0, Epirubicinum	361,8	379,89	379,89	bezpłatne
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	723,6	759,78	759,78	bezpłatne
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	31,32	32,89	32,89	bezpłatne
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	96,12	100,93	100,93	bezpłatne
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	367,2	385,56	385,56	bezpłatne
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	35,35	bezpłatne
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	181,15	190,21	190,21	bezpłatne
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	209,11	bezpłatne
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	370,83	389,37	389,37	bezpłatne
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml (szklana)	1015.0, Epirubicinum	32,4	34,02	34,02	bezpłatne
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	138,24	145,15	145,15	bezpłatne	
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	8,51	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	1016.0, Etoposidum	21,6	22,68	17,01	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	1016.0, Etoposidum	43,2	45,36	34,02	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	1016.0, Etoposidum	86,4	90,72	68,04	bezpłatne

	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1016.0, Etoposidum	16,2	17,01	17,01	bezpłatne
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	426,38	426,38	bezpłatne
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg	15 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o.	1247,81	1310,2	1310,2	bezpłatne
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg	20 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o.	1663,74	1746,93	1746,93	bezpłatne
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	1017.1, Fludarabinum inj	291,6	306,18	306,18	bezpłatne
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatne
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5	bezpłatne
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	50,33	52,85	52,85	bezpłatne
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	100,67	105,7	105,7	bezpłatne
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	150,99	158,54	158,54	bezpłatne
Interferonum alfa-2b	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 waciki)	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	440,56	440,56	bezpłatne
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k)	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	302,1	317,21	317,21	bezpłatne
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k)	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	503,49	528,66	528,66	bezpłatne
Melphalanum	A keran, tabl. powl., 2 mg	25 tabl.	1098.0, Melphalanum	311,04	326,59	326,59	bezpłatne
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	1027.0, Mercaptopurinum	21,22	22,28	22,28	bezpłatne
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378	396,9	396,9	bezpłatne
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	bezpłatne
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	bezpłatne
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	bezpłatne
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17	16,99	bezpłatne
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	1028.3, Methotrexatum p.o	64,8	68,04	67,96	bezpłatne
Pegasparagasum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. a 5 ml	1033.0, Pegasparagasum	5238	5499,9	5499,9	bezpłatne
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. a 10 ml	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	bezpłatne

	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml	1035.0, Rituximabum	6112,52	6418,15	6418,15	bezpłatne
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	1037.0, Thiotepa	577,8	606,69	551,12	bezpłatne
	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	1037.0, Thiotepa	3499,2	3674,16	3674,16	bezpłatne
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 tabl.	1100.0, Tioguaninum	706,32	741,64	741,64	bezpłatne
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	bezpłatne
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	1041.0, Vincristinum	26,19	27,5	27,5	bezpłatne
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1041.0, Vincristinum	125,71	132	132	bezpłatne
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	bezpłatne