



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

**Winorelbina w rozpoznaniach wg ICD-10:  
C82.0; C83.8; C84.5**

**- program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii  
niestandardowej**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-27/2014

Warszawa, 31 lipca 2014 r.

---

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną: winorelbina.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane przekazane przez NFZ dotyczące średnich ważonych cen za mg produktów stosowanych w chemioterapii niestandardowej dla leków przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną: winorelbina.

**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:** przedsiębiorcy posiadający aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną: winorelbina.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

---

**Wykaz skrótów:**

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

**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

**CVP** - Cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone)

**DLBCL** - ang. Diffuse Large B-Cell Lymphoma- Chłoniak rozlany z dużych komórek B

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

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

**ESMO** – European Society For Medical Oncology

**FL** – ang. Follicular lymphoma – chłoniak grudekowy

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

**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

**NZGG** – New Zealand Guidelines Group

**PUO** – Polska Unia Onkologii

**PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

**R**- rytuksymab

**RP** – Rada Przejrzystości

**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 zleceniu .....	6
2.	Problem decyzyjny .....	8
2.1.	Przedmiot i historia zlecenia .....	8
2.2.	Problem zdrowotny.....	8
2.2.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	10
2.3.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	10
2.3.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	10
2.3.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	11
2.3.3.	Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
2.4.	Interwencje oceniane i komparatory .....	13
2.4.1.	Interwencje.....	13
2.4.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne.....	13
2.4.1.2.	Wskazania zarejestrowane.....	13
2.4.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena .....	13
2.4.1.4.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	14
2.4.2.	Komparatory .....	15
2.4.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	15
3.	Opinie ekspertów.....	16
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	17
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	17
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	19
5.	Finansowanie ze środków publicznych .....	20
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....	20
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	20
5.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach.....	21
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	22
6.1.	Analiza kliniczna.....	22
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	22
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej.....	22
6.1.2.1.	Opracowania wtórne.....	22
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo na podstawie badań pierwotnych .....	22
6.1.2.3.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	22
6.2.	Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.....	24
6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia .....	24
7.	Podsumowanie .....	25
7.1.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	25

---

8. Bibliografia.....	27
9. Załączniki.....	28
9.1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące wnioskowanych wskazań.....	28

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (dd.mm.rrrr) i znak pisma zlecającego

- 08.07.2014; MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

- Winorelbina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.0, C83.8, C84.5.

---

Typ zlecenia

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

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

- programów zdrowotnych

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

---

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

- nie dotyczy

---

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

- nie dotyczy

---

Data sporządzenia wniosku

- nie dotyczy

---

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

- nie dotyczy

---

Wnioskowana technologia medyczna

- Winorelbina

---

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

- Rozpoznanie wg kodów ICD-10:
  - C82.0 (tj. chłoniak nieziarniczy guzkowy/guzkowy - Z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy)
  - C83.8 (tj. chłoniak nieziarniczy rozlany - Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych)
  - C84.5 (tj. obwodowy i skórny chłoniak z komórek T - Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T).

---

Wnioskodawca (pierwotny)

- nie dotyczy
-

---

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii (na podstawie obwieszczenia Prezesa URPL z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP)

1. *Navelbine: Pierre Fabre Medicament*
2. *Navirel: medac Gesellschaft fur klinische Specialpraparate mbH*
3. *Neocitec: Sandoz GmbH*
4. *Vinorayne: Hospira UK Limited*
5. *Vinorelbine Polpharma: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.*
6. *Vinorelbine Strides: Strides Arcolab International Limited*

---

Producenci / podmioty odpowiedzialne dla komparatorów

1. *Vlinblastin – Richter: Gedeon Richter Plc.*
  2. *Vincristin-Richter: Gedeon Richter Plc.*
  3. *Vincristine Teva: Teva Pharmaceuticals Polska Sp.z o.o.*
-

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia zlecenia

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: **winorelbina we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 : C82.0, C83.8, C84.5.**

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 z dnia 07.07.2014 znak: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14 zlecające przeprowadzenie oceny jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień **15 sierpnia 2014 r.**

Źródło: korespondencja

### 2.2. Problem zdrowotny

**Zgodnie z klasyfikacją ICD-10:**

- C82.0 (tj. chłoniak nieziarniczny grudkowy/guzkowy - Z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy)
- C83.8 (tj. chłoniak nieziarniczny rozlany - Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych)
- C84.5 (tj. obwodowy i skórny chłoniak z komórek T - Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T).

Źródło: [http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?\\_mod=hcdmod&\\_op=listall&id=97](http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=97) (data dostępu: 15.07.2014 r.)

**Definicja, epidemiologia i etiologia**

Chłoniaki nieziarnicze (syn. niehodgkinowskie, NHL, *Non-Hodgkin Lymphoma*; ICD-10 kody C82-85) klasyfikowane są jako nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych.

Klasyfikacja histopatologiczna wg WHO obejmuje >30 podtypów:

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

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

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

Część chłoniaków z komórek B, chłoniaki T-komórkowe oraz nowotwory z histiocytów rozrasta się w sposób rozlany. Najczęstszym jest rozlany chłoniak z dużych komórek B (tj. DLBCL). Zachorowalność na chłoniaki rozlane z dużych komórek ocenia się na 5 przypadków / 100 000 rocznie.

Chłoniaki z dojrzałych komórek T (mature T-cell neoplasms) są klonalnymi nowotworami wywodzącymi się z pograsiczych limfocytów T. W Europie zachorowania na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK występują z częstością 1,5–2,0 przypadków na 100 000 rocznie. Mediana wieku zachorowania wynosi 61 lat. Pośród wszystkich chorób nowotworowych układu chłonnego ich częstość nie przekracza 10–12% i różni się bardzo w poszczególnych regionach świata. W Europie ok.3/4 zachorowań w tej grupie stanowią chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (tj. PTCL NOS, peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified), chłoniaki z dużych komórek anaplastycznych (tj. ALCL, anaplastic large cell lymphoma), chłoniak



z komórek T angioimmunoblastyczny (tj. AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma). Chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL NOS, peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified) są najczęstszą postacią chłoniaków T-komórkowych i stanowią około 50% z nich oraz około 5% wszystkich nowotworów układu chłonnego.

W poniższej tabeli przedstawiono umiejscowienie wnioskowanych rozpoznań w klasyfikacji chłoniaków nieziarniczych guzkowych (kod C82), chłoniaków nieziarniczych rozlanych (kod C83) oraz obwodowych i skórnych chłoniaków z komórek T (kod C84) według kodów ICD-10.

**Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania C82, C83 i C84**

Kod ICD-10	Opis
<b>C82</b>	Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy)
<b>C82.0</b>	<b>Z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy</b>
<b>C82.1</b>	Mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem i z dużych komórek, guzkowy
<b>C82.2</b>	Z dużych komórek, guzkowy
<b>C82.7</b>	Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego
<b>C82.9</b>	Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony
<b>C83</b>	Chłoniak nieziarniczy rozlany
<b>C83.0</b>	Z małych komórek (rozlany)
<b>C83.1</b>	Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany)
<b>C83.2</b>	Mieszany z małych i dużych komórek (rozlany)
<b>C83.3</b>	Z dużych komórek (rozlany)
<b>C83.4</b>	Immunoblastyczny (rozlany)
<b>C83.5</b>	Limfoblastyczny (rozlany)
<b>C83.6</b>	Niezróżnicowany (rozlany)
<b>C83.7</b>	Guz (chłoniak) Burkitta
<b>C83.8</b>	<b>Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych</b>
<b>C83.9</b>	Rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony
<b>C84</b>	Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T
<b>C84.0</b>	Ziarniniak grzybiasty
<b>C84.1</b>	Choroba Sézary'ego
<b>C84.2</b>	Chłoniak strefy T
<b>C84.3</b>	Chłoniak limfoepitelioidalny
<b>C84.4</b>	Obwodowy chłoniak z komórek T
<b>C84.5</b>	<b>Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T</b>

Źródło: [http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?\\_mod=hcdmod&\\_op=listall&id=97](http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=97) (data ostatniego dostępu 23.07.2014)

### **Uwagi**

Klasyfikacja ICD-10 wg WHO wskazuje na inny podział i oznaczenie ww. rozpoznań. W aktualnej wersji z 2010r. kod C82 zawiera dodatkowo wskazania oznaczone kodami C82.3, C82.4, C82.5, C82.6, które w Systemie Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej nie zostały wyszczególnione. Dodatkowo, rozpoznanie C82.0 wg polskich wytycznych określone jest jako chłoniaki nieziarnicze guzkowe z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowe, natomiast klasyfikacja wg WHO wskazuje na grudkowy chłoniak Igo stopnia (ang. Follicular lymphoma grade I).

Ponadto w wytycznych WHO kod C83.1 oznaczony został jako chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL). Kod C83.2 oraz C83.4 nie zostały wyszczególnione w klasyfikacji wg WHO. Kod C83.3 wg WHO został oznaczony jako chłoniak rozlany z dużych komórek B.

Wg WHO do rozpoznania C83.8 zalicza się :

- Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B (intravascular komórek B (intravascular large B-cell lymphoma)
- Pierwotny chłoniak wysiękowy (primary effusion lymphoma)
- Lymphomatoid granulomatosis

W klasyfikacji wg WHO w rozpoznaniu C84 kod C84.4 określony jest jako obwodowy chłoniak z komórek T, bliżej nieokreślony (ang. Peripheral T-cell lymphoma, not classified). Kod C84.5 określony jest jako inne

chłoniaki z dojrzałych komórek T i NK (ang. Other mature T/NK-cell lymphomas); dodatkowo wyszczególniono kody C84.6-C84.9.

Źródło: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96> (data ostatniego dostępu 23.07.2014)

### Obraz kliniczny

Większość chłoniaków B-komórkowych, w tym FL, oraz niektóre chłoniaki linii T należy do grupy powolnych (indolentnych) chłoniaków. Występują głównie u osób starszych. Zwykle od początku ich rozwój przebiega z powiększeniem węzłów chłonnych, nacieczeniem szpiku i krwi obwodowej, często z zajęciem wątroby i śledziony. Rzadko występują tu objawy ogólne. Chłoniaki te mogą przekształcić się w postaci agresywne. Chłoniaki B-komórkowe – DLBCL i MCL (tj. Chłoniaki z komórek płaszczka), większość obwodowych chłoniaków T-komórkowych charakteryzuje się agresywnym przebiegiem. W tych przypadkach chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu miesięcy.

### Diagnostyka

Kluczowymi badaniami przy rozpoznaniu są badania histologiczne oraz immunohistochemiczne węzła chłonnego lub fragmentu zajętego narządu. Przy określaniu lokalizacji zmian chorobowych wykorzystuje się TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy oraz badanie szpiku. W zależności od objawów konieczne może być wykonanie badań endoskopowych, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego i inne. Dodatkowo wykonuje się badania laboratoryjne: morfologię krwi obwodowej, badania biochemiczne (w tym wskaźniki czynności nerek i wątroby, aktywność LDH), proteinogram i immunoelektroforeza osocza, odczyn Coombsa, badania w kierunku zakażeń HIV, HBV, HCV, EBV i CMV.

### Leczenie

W planowaniu leczenia należy wziąć pod uwagę wiek chorego, jego ogólny stan zdrowia, typ histologiczny, stan zaawansowania choroby oraz czynniki prognostyczne

W leczeniu chłoniaków powolnych wykorzystuje się chemio/chemioimmunoterapię. Wyjątkiem jest ograniczona lokalizacja procesu nowotworowego, gdzie obserwuje się niekiedy spontaniczną regresję choroby lub możliwe jest wyleczenie za pomocą antybiotykowej eradykacji czynnika etiologicznego i/lub chirurgicznego usunięcia pierwotnego ogniska chłoniakowego z uzupełniającą radio- i/lub chemioterapią. Podczas leczenia agresywnych chłoniaków nieziarnicznych stosuje się chemioterapię dwuetapową, tj.: najpierw leczenie właściwe (indukcyjne) zmierzające do remisji choroby, a następnie leczenie podtrzymujące poprawę uzyskaną po leczeniu właściwym. Wykonuje się także przeszczepy szpiku. W leczeniu chłoniaków rozlanych z dużych komórek B standardowo obok chemioterapii wykorzystuje się terapię celowaną.

Źródło: Szczeklik 2013

## 2.2.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 2. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Ekspert	Wskazane skutki następstw choroby lub stanu zdrowia
Dr n.med. Małgorzata Całbecka	bd

## 2.3. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.3.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Tabela 3. wpływ świadczenia na stan zdrowia populacji wg opinii eksperta

Ekspert	Wskazane skutki następstw choroby lub stanu zdrowia
Dr n.med. Małgorzata Całbecka	<ul style="list-style-type: none"><li>• ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia</li><li>• ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia</li><li>• lek stosowany w skojarzeniu z innymi cytostatykami w optymalnej odpowiedzi na leczenie doprowadza do całkowitej lub częściowej remisji choroby</li></ul>

### 2.3.2. Opis świadczeń alternatywnych

Poniżej przedstawiono opis świadczeń alternatywnych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Uwzględniono substancje czynne będące składnikiem produktów leczniczych znajdujących się na aktualnym wykazie dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej :

#### **Winblastyna**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, kod ATC: L01C A01

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

Dawkowanie dorośli: Dawka początkowa: Wstrzyknięcia dożylnie raz w tygodniu, począwszy od dawki 0,1 mg/kg mc. (lub 3,7 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała); dawkę stopniowo zwiększa się o 0,05 mg/kg mc. (lub 1,8-1,9 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała). Dawka podtrzymująca: Dawka mniejsza o 0,05 mg/kg mc od maksymalnej dawki tygodniowej podawana co 7 do 14 dni lub alternatywnie dawka 10 mg podawana raz lub dwa razy w miesiącu aż do uzyskania remisji.

Dawkowanie dzieci: Dawka początkowa: Wstrzyknięcia dożylnie raz w tygodniu, począwszy od dawki 2,5 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, dawkę należy stopniowo zwiększać o 1,25 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co tydzień aż do uzyskania maksymalnej dawki tygodniowej 7,5 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Dawka podtrzymująca: Dawka mniejsza o 1,25 mg/m<sup>2</sup> od maksymalnej dawki tygodniowej podawana co 7 do 14 dni.

Mechanizm działania: Winblastyna jest alkaloidem wyizolowanym z *Catharantus roseus*. Działa cytostatycznie poprzez hamowanie mitotycznego podziału komórek w stadium metafazy. Winblastyna zaburza prawidłowe podziały komórkowe i hamuje mitozę.

Źródło: *ChPL VINBLASTIN - RICHTER*

#### **Winkrystyna**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, kod ATC: L01C A02

Wskazania: Winkrystyna stosowana jest w monoterapii lub jako jeden ze składników skojarzonego leczenia cytostatycznego w następujących przypadkach: ostra białaczka limfoblastyczna, choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa), wszystkie histopatologiczne podtypy i stadia kliniczne chłoniaka nieziarnicznego (non-Hodgkin lymphoma), mięśniakomięsak prążkowy (rhabdomyosarcoma), mięsaki kości i tkanek miękkich, mięsak Ewinga, nerwiak niedojrzały (neuroblastoma), guz Wilmsa, rak sutka, rak drobnokomórkowy płuc, większość guzów litych u dorosłych w chemioterapii skojarzonej.

Dawkowanie dorośli: 1,0-1,4 mg (maksymalnie 2 mg) na m<sup>2</sup> powierzchni ciała w pojedynczej dawce raz w tygodniu. Całkowita dawka winkrystyny użyta w trakcie jednego kursu leczenia nie powinna być większa niż 10 do 12 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

Dawkowanie dzieci: Nie podawać wcześniakom lub noworodkom. 1,5 mg na m<sup>2</sup> powierzchni ciała podany w pojedynczej dawce raz w tygodniu. U dzieci o masie ciała 10 kg lub mniejszej, dawka początkowa wynosi 0,05 mg/kg mc. raz w tygodniu. Czas trwania leczenia wynosi od 4 do 6 tygodni.

Mechanizm działania: Winkrystyna, alkaloid pochodzenia roślinnego (*Catharantus roseus*), jest cytostatykiem hamującym tworzenie się w komórce wrzeciona kariokinetycznego, co prowadzi to zatrzymania mitozy w stadium metafazy. Winkrystyna wiążąc się z wewnątrzkomórkowym białkiem-tubuliną hamuje powstawanie mikrotubuli biorących udział w procesie mitozy. W komórkach nowotworowych hamuje wybiórczo mechanizmy naprawy DNA oraz syntezę RNA (hamuje polimerazę RNA zależną od DNA).

Źródło: *ChPL VINCRISTIN – RICHTER, ChPL Vincristine Teva*

### 2.3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych epidemiologicznych przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano 310 przypadków chłoniaków nieziarnicznych grudkowych, zakwalifikowanych jako rozpoznanie C82 wg ICD-10 (w zestawieniu nie wyszczególniono kodu C82.0), 1483 przypadki chłoniaków nieziarnicznych rozlanych- tj. ICD-10: C83 (nie wyszczególniono kodu C83.8), oraz

237 przypadków obwodowych i skórnych chłoniaków z komórek T – wg. ICD-10: C84 (nie wyszczególniono kodu C84.5).

Standaryzowany współczynnik zachorowalności na chłoniaki nieziarnicze grudkowe (C82) oscylował w tych latach granicy: 0,4-0,6 (u mężczyzn) oraz 0,5-0,6 (u kobiet). Dla chłoniaków nieziarniczych rozlanych (C83) współczynnik ten oscylował w granicy: 2,9-3,1 dla mężczyzn, oraz 2,0-2,1 dla kobiet. Współczynnik ten wobec zachorowalności na chłoniaki oznaczone kodem C84 oscylował w granicy 0,4-0,6 wśród mężczyzn oraz 0,2-0,3 wśród kobiet.

Standaryzowany współczynnik zgonów, spowodowanych chłoniakami nieziarniczymi grudkowymi (C82) w latach: 2011-2009 w populacji męskiej wynosił średnio 0,3 zaś w populacji kobiet: 0,2. Wobec zgonów z powodu chłoniaków nieziarniczych rozlanych współczynnik ten wśród mężczyzn oscylował w granicy 0,9-1,0, wśród kobiet zaś od 0,6-0,7. Standaryzowany współczynnik zgonów spowodowanych chłoniakami oznaczonymi kodem ICD-10: C84 wynosił wśród mężczyzn od 0,2-0,3, wśród kobiet natomiast – 0,1-0,2.

**Tabela 4. Dane z raportów Centrum Onkologii w Warszawie: Zachorowalność i śmiertelność u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C82, C83, C84\***

płeć	2009			2010			2011		
	C82	C83	C84	C82	C83	C84	C82	C83	C84
<b>standaryzowany współczynnik zachorowalności</b>									
kobiety	0,5	2,1	0,2	0,5	2,1	0,3	0,6	2,0	0,3
mężczyźni	0,5	2,9	0,4	0,6	3,1	0,5	0,4	2,9	0,6
<b>standaryzowany współczynnik śmiertelności</b>									
kobiety	0,2	0,6	0,2	0,2	0,6	0,1	0,2	0,7	0,1
mężczyźni	0,3	0,9	0,2	0,3	0,9	0,2	0,2	1,0	0,3

\*nie wyszczególniono kodów C82.0, C83.8, C84.5

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://epid.coi.waw.pl/krn> (dostęp dnia 16.07.2014 r.)

Pismem z dnia 23 kwietnia 2014 r., znak AOTM-OT-431-22(11)/KSE/2014, wystąpiono do Prezesa NFZ z prośbą o udostępnienie danych dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem zakwalifikowanymi do kodu ICD-10: C82.0, C83.8, C84.5, którym udzielono świadczeń opieki zdrowotnej. Otrzymane dane przedstawia poniższa tabela:

**Tabela 5. Liczba pacjentów z jednostką chorobową określoną kodem ICD-10: C82.0, C83.8, C84.5**

2012			2013			2014		
C82.0	C83.8	C84.5	C82.0	C83.8	C84.5	C82.0	C83.8	C84.5
2320	5131	989	2644	5323	1025	934	1818	369

Źródło: Dane NFZ, korespondencja

Poniżej przedstawiono oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych:

**Tabela 6. Oszacowanie populacji wg ekspertów klinicznych**

Ekspert	Opinia
Dr n.med. Małgorzata Całbecka	„Brak statystyk dla Polski. W Europie – 2-18 zachorowań / 100 tys. mieszkańców. Z tego chłoniaki linii B-kom. 86% (C82.0, C83.8) i chłoniaki linii T-kom. 12% (C84.5)”

## 2.4. Interwencje oceniane i komparatory

### 2.4.1. Interwencje

#### 2.4.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tabela 7. Winorelbina (na podstawie ChPL Navelbine konc. do sporz. roztw. do inf. 10 mg/ml )

<b>Substancja czynna</b>	winorelbina
<b>Kod ATC</b>	L01CA04
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
<b>Droga podania</b>	Wlew dożylny na drodze infuzji
<b>Dawkowanie na podstawie ChPL</b>	Lek podaje się wyłącznie dożylnie w postaci wlewu dożylnego na drodze infuzji. U dorosłych: Niedrobnokomórkowy rak płuca oraz zaawansowany rak piersi : zazwyczaj 25-30 mg/m <sup>2</sup> pc. raz w tyg. W polichemioterapii schemat leczenia jest określony protokołem ; można stosować zwykłą dawkę (25-30mg/m <sup>2</sup> pc.) , ale częstość podawania należy zmniejszyć np. dawka podawana 1. i 5.dnia co trzeci tydzień lub dawka podawana 1. i 8.dnia co trzeci tydzień, w zależności od schematu dawkowania. Zaleca się podaniem leku w powolnym bonusie (6-10 min) po rozcieńczeniu w 20-50 ml 9mg/ml(0,9%) roztworu chlorku sodu lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5% ) . Po zakończeniu podania należy zawsze przepłukać żyłę, podając drogą infuzji przynajmniej 250ml roztworu soli fizjologicznej.
<b>Data pierwszego dopuszczenia do obrotu produktu z ocenianą substancją czynną</b>	10.05.2002
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nadwrażliwość na winorebinę lub inne alkaloidy barwinka, lub jakąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>▪ Liczba granulocytów obojętnochłonnych &lt; 1500/mm<sup>3</sup> lub ciężkie zakażenie, trwające lub przebyte w ciągu ostatnich 2 tygodni;</li> <li>▪ Liczba trombocytów poniżej 100 000/mm<sup>3</sup>;</li> <li>▪ Ciężkie zaburzenia czynności wątroby niezwiązane z chorobą nowotworową;</li> <li>▪ Łączenie ze szczepionką przeciw żółtej febrze;</li> <li>▪ Ciąża i laktacja;</li> <li>▪ Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznej antykoncepcji</li> </ul>

Źródło: ChPL Nave bine

#### 2.4.1.2. Wskazania zarejestrowane

Na podstawie ChPL : Navelbine konc. do sporz. roztw. do inf.(10 mg/ml)

- Monoterapia zaawansowanego raka piersi (stadium IV) zaawansowanego lub opornego na chemioterapię zawierającą antracykliny.
- Monoterapia lub polichemioterapia pierwszego rzutu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc (stadium III lub IV) .

Źródło: ChPL Nave bine

#### 2.4.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Wskazania w zleceniu MZ są zastosowaniami off-label :

- C82.0 (tj. chłoniak nieziarniczny grudkowy/guzkowy - Z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy)
- C83.8 (tj. chłoniak nieziarniczny rozlany - Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych)
- C84.5 (tj. obwodowy i skórny chłoniak z komórek T - Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T).

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

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną: winorelbina były przedmiotem prac AOTM, ale w innym niż obecnie wskazaniu. Wydane stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące winorelbiny**

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie winorelbiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C45.0 oraz C83.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> „Rozpatrywana technologia może znajdować zastosowanie w drugiej lub kolejnych liniach leczenia we wskazaniu C83.9 jako składnik terapii wielolekowych, zwłaszcza w skojarzeniu z gemcytabiną.” Dodatkowo, istotnym jest „fakt finansowania winorelbiny ze środków publicznych w ponad 600 rozpoznaniach, zgodnie z załącznikiem C.63 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.31), zawierającym zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10), w tym także wskazania będące przedmiotem wniosku.”</p>
<p>Rekomendacja nr 14/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0 - międzybłonniak płucnej i C83.9 - chłoniak nieziarniczy rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe niższej jakości w postaci badań klinicznych II fazy wskazują na użyteczność winorelbiny w monoterapii jak i terapii skojarzonej. W badaniach odnotowywano wysoki odsetek odpowiedzi ogólnej, u znaczącej odsetka chorych w poszczególnych badaniach stwierdzano także dłuższy czas przeżycia całkowitego, przy stosunkowo małej toksyczności, a także poprawę samopoczucia psychicznego pacjentów.[...] Rozpatrywana technologia może znajdować także zastosowanie w drugiej lub kolejnych liniach leczenia we wskazaniu C83.9 jako składnik terapii wielolekowych, zwłaszcza w skojarzeniu z gemcytabiną. Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną winorelbina, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p>

Źródło: [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)



## 2.4.2. Komparatory

W poniższej tabeli przedstawiono technologie stosowane w tym wskazaniu w opinii eksperta.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniach C82.0, C83.8, C84.5 w opinii ekspertów klinicznych**

Technologia	Dr n.med. Małgorzata Całbecka
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej może zastąpić wnioskowaną technologię	<ul style="list-style-type: none"> <li>„vinblastyna”</li> </ul>
Najtańsza technologia medyczna stosowana w Polsce	<ul style="list-style-type: none"> <li>„vinblastyna w skojarzeniu z innymi cytostatykami (najczęściej stosowane COP i CHOP)”</li> </ul>
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą	<ul style="list-style-type: none"> <li>„vinblastyna w skojarzeniu z innymi cytostatykami (najczęściej stosowane COP i CHOP)”</li> </ul>
Technologia medyczna rekomendowana przez wytyczne kliniczne uznawane w Polsce	<ul style="list-style-type: none"> <li>„vinblastyna w skojarzeniu z innymi cytostatykami (najczęściej stosowane COP i CHOP)”</li> </ul>

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

Agencja wydała opinie/stanowiska/rekomendacje wobec produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu rozpoznań zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.0, C83.8 oraz C.84.5. W załączniku 9.1 przedstawiono treść stanowisk/rekomendacji wraz z ich uzasadnieniem.

**Tabela 10. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje AOTM dotyczące przedmiotowych wskazań**

Wskazanie	Oceniana substancja / produkt leczniczy
C82.0	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>ibritumomab tiuksetanu</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, <u>pod warunkiem</u> jednoczesnego finansowania rytuksymabu, stanowiącego konieczne uzupełnienie podawania ibrytumomabu tiuksetanu</li> </ul>
C83.8	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>ibritumomab tiuksetanu (Zevalin)</b> w ramach programu chemioterapii niestandardowej, w zakresie kodów ICD-10: C83.8 i C85.7.</li> </ul>
C84.5	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>nelarabina</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C84.5, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</li> <li><b>deferazyroks</b> w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84, w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</li> <li><b>Adcetris (brentuksymab vedotin)</b> we wskazaniu „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, w ramach programu lekowego.</li> <li><b>beksaroten</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7, w ramach świadczeń chemioterapii niestandardowej</li> </ul>

### 3. *Opinie ekspertów*

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 5 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 28 lipca 2014 r. uzyskano opinię dr n. med. Małgorzaty Całbeckiej.

**Tabela 11. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania winorelbiny we wnioskowanych wskazaniach**

<b>Argumenty</b>	<b>Dr n. med. Małgorzata Całbecka</b>
<b>Za finansowaniem ze środków publicznych</b>	„Lek stosowany w programach chemioterapii zamiennie z vinblastyną. Do czasu problemów z zapewnieniem dostępności vinblastyny w Polsce lek powinien być finansowany ze środków publicznych.”
<b>Przeciw finansowaniu ze środków publicznych</b>	brak
<b>Stanowisko własne</b>	„W przypadku zapewnienia dostępności vinblastyny, winorelbina może być (...) usunięta z wykazu świadczeń gwarantowanych.”



## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 21 lipca 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia:

- NICE – National Institute of Health and Care Excellence;
- NHMRC – National Health and Medical Research Centre;
- KCE –Belgian Health Care Knowledge Centre;
- NGC – National Guideline Clearinghouse;
- NZGG - New Zealand Guildelines Group;
- PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;
- GIN – Guidelines International Network;
- BCSH - British Committee for Standards in Haematology;
- ESMO - European Society for Medical Oncology;
- NCCN -National Comprehensive Cancer Network;
- East Midlands Cancer Network Guidelines

W trakcie wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odpowiadające ocenianej substancji czynnej *vinorelbine*, *vinorelbium*, oraz analizowanym rozpoznaniom; w tym dotyczące wszystkich łącznie przedmiotowych wskazań, tj. NHL (non-hodgkin's lymphomas), non-follicular lymphoma.

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dla wnioskowanej substancji czynnej we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia MZ.

**Tabela 12. Rekomendacje kliniczne dotyczące schematów leczenia**

Organizacja, rok	Rekomendacja
<b>C82.0</b>	
<b>Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, 2011)</b>	<p>Rekomendacje ESMO 2011 dotyczą wskazania C82. Brak wyszczególnienia na leczenie chłoniaków niezwojnionych guzów/guzków, z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzowy.</p> <p>Leczenie I rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stadium I-III: <ul style="list-style-type: none"> <li>- radioterapia</li> <li>- obserwacja</li> <li>- leczenie ogólnoustrojowe</li> </ul> </li> <li>▪ stadium III- IV <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie jedynie w przypadku wystąpienia objawów B, upośledzenia układu krwiotwórczego, dużej masy nowotworowej, ucisku na organy podstawowych funkcji życiowych, wodobrzusza, wysięku w jamie opłucnej, gwałtowna progresja chłoniaka,</li> <li>- polichemioterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R+CHOP (tj. rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)</li> <li>▪ R+CVP (tj. rytuksymab + cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon)</li> <li>▪ R+FC (tj. rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid)</li> <li>▪ R+FM (tj. rytuksymab, fludarabina, mitoksantron)</li> <li>▪ R+Bendamustyna</li> <li>▪ Schemat z antracykliną w przypadku podejrzenia transformacji w postać agresywną.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>- radioimmunoterapia : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R</li> <li>▪ R+Ch (tj. chlorambucyl)</li> </ul> </p> <p>Leczenie II rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bendamustyna po CHOP i vice versa. Rytuksymab powinien być dołączony jeśli poprzednie leczenie schematem z przeciwciałami dało remisję w zakresie od 6-12 miesięcy.</li> <li>-radioimmunoterapia (szczególnie u osób starszych)</li> <li>-HDC (ang.High Dose Chemiotherapy; chemioterapia wysokodawkowa) +autologiczne SCT(ang.stem cel transplantation; przeszczepienie komórek macierzystych) po leczeniu schematami z R.</li> <li>-allogeniczne SCT w przypadku młodych osób z wysokim profilem ryzyka.</li> </ul>
<b>NCCN 2013</b>	<p>Stadium I-II:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie I-rzutu opiera się na: radioterapii, immunoterapii, chemioterapii i leczeniu obserwacyjnym.</li> </ul> <p>Leczenie farmakologiczne zawiera schematy tj. R+ bendamustyna, R+CHOP, R+CVP, R.</p>

	<p>U osób starszych lub słabych stosuje się radioimmunoterapię, R (zalecany) lub leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) ± R.</p> <p>- leczenie II-rzutu opiera się na schematach radioimmunoterapii, jak w I linii, oprócz tego FCMR (fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron, deksametazon), R+ fludarabina, R+lenalidomid, radioimmunoterapię, RFND (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, deksametazon);</p> <p>Stadium III-IV:</p> <p>- stosuje się schematy leczenia farmakologicznego jak w stadium I-II, oprócz tego zaleca się włączanie pacjentów do prowadzonych badań klinicznych lub stosowanie lokalnej radioterapii. Jeśli nie ma wskazań do stosowania farmakoterapii, stosuje się leczenie obserwacyjne.</p>
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013</b></p>	<p>Rekomendacje dotyczą rozpoznania C82 – chłoniak nieziarniczny grudkowy:</p> <p>U chorych bezobjawowych z małą masą guza przeważnie stosuje się strategię obserwacji bez leczenia, a u 5–25% pacjentów obserwuje się nawet samoistne regresje FL.</p> <p><u>Leczenie indukujące remisję</u></p> <p>U chorych w stadium I i II (bez bulki tumor) według Ann Arbor * należy podjąć próbę radykalnej terapii, mimo że nie mają oni klasycznych wskazań do rozpoczęcia leczenia. Postępowaniem rekomendowanym przez większość badaczy, w tym National Comprehensive Cancer Network (NCCN), jest radykalna radioterapia obszarów pierwotnie zajętych (IF-RT, <i>involved field radiotherapy</i>) w dawce 24–30 Gy. W sytuacji kiedy toksyczność radioterapii będzie przewyższała potencjalne korzyści, zaleca się jedynie obserwację. Alternatywną opcją wobec IF-RT jest immunochemioterapia z IF-RT lub bez.</p> <p>Rekomendowanym leczeniem pierwszej linii jest immunochemioterapia według schematu R+CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub R+CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon). W ostatnich latach wykazano, że schemat R+B (rytuksymab, bendamustyna) jest mniej toksyczny i daje dłuższy PFS w porównaniu z R-CHOP, ale odsetki OS są porównywalne.</p> <p>Alternatywę stanowią schematy oparte na rytuksymabie i analogach puryn, takie jak R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron), R-F (rytuksymab, fludarabina), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) czy R-CCdA (rytuksymab, cyklofosfamid, kładrybina). Leczenie analogami puryn należy zarezerwować dla tych chorych na FL, u których procedura auto-HSCT nie będzie w przyszłości brana pod uwagę. Liczba cykli powinna mieścić się w zakresie 4–8, ale wynosić nie więcej niż 2 cykle po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Przy przeciwwskazaniach do systemowej immunochemioterapii można zastosować paliatywnie IF-RT w dawce 4–30 Gy. U starszych chorych, z licznymi chorobami towarzyszącymi preferowanym sposobem leczenia jest monoterapia rytuksymabem lub cyklofosfamidem, leczenie skojarzone cyklofosfamidem lub leukeranem z rytuksymabem lub bez.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące po uzyskaniu CR lub PR</u></p> <p>„(...) zastosowanie leczenia podtrzymującego rytuksymabem w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata wpływa na wydłużenie PFS i czasu do kolejnego leczenia cytostaticznego u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po immunochemioterapii pierwszej linii, w porównaniu z chorymi obserwowanymi.”</p> <p><u>Leczenie nawrotu lub progresji</u></p> <p>U chorych na FL w pierwszym lub kolejnym nawrocie choroby, którzy wymagają leczenia, można zastosować: immunochemioterapię, radioimmunoterapię (RIT), rytuksymab w monoterapii oraz schematy chemioterapii stosowane u chorych na DLBCL w drugiej linii leczenia.</p> <p>Rekomendowanym postępowaniem u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po leczeniu drugiej linii, jest leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> we wlewie dożylnym co 3 miesiące przez 2 lata.</p> <p>W drugiej i kolejnych remisjach FL rekomenduje się u młodszych chorych konsolidację remisji za pomocą auto-HSCT.</p> <p>Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>) jest jedyną metodą terapii dającą szansę na całkowite wyleczenie.</p>
<b>C83.8</b>	
<p><b>Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, 2012)</b></p>	<p>Rekomendacje ESMO 2012 dotyczą leczenia chłoniaków nieziarnicznych rozlanych z dużych komórek B (DLBCL) jako najczęściej występującego rodzaju chłoniaków. Brak wyszczególnienia na leczenie innych postaci rozlanych chłoniaków nieziarnicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie pacjentów (&lt;61r.ż.):             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ z grupy niskiego ryzyka, bez dużej masy guza: R+CHOP 21dni x 6 cykli;</li> <li>▪ z grupy niskiego ryzyka z dużą masą guz /średniego ryzyka: R+CHOP 21dni x 6 cykli +radioterapia; alternatywnie schemat R+ACVBP</li> <li>▪ z grupy średniowysokiego/ wysokiego ryzyka : R+CHOP 21dni x 8cykli lub R+CHOP 14dni x 6cykli z 8 R; dodatkowo możliwe schematy: R+ CHOEP 14dni x 6cykli lub R+ACVBP z HDCT+ASCT lub R w większej dawce z R-HDCT + ASCT</li> </ul> </li> <li>▪ Leczenie pacjentów 60-80 r.ż. (ogólny stan zdrowia dobry) :             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schemat: R+CHOP 21dni x 8cykli (R+CHOP21 x 6cykli – grupa niskiego ryzyka) lub R+CHOP14dni x 6cykli z 8R</li> </ul> </li> <li>▪ Leczenie pacjentów &gt;80r.ż. : przy braku przeciwwskazań do podawania antracyklin można zastosować schemat mini-R+CHOP; w razie przeciwwskazań – możliwe zastąpienie doksorubicyny etopozydem lub doksorubicyna liposomalna lub nawet pominięcie</li> </ul>

<p><b>NCCN 2013</b></p>	<p>Stadium I-II: - typ nierozległy (&lt;10 cm): schemat R+CHOP × 3 cykli ± radioterapia lub R+CHOP × 6 cykli ± radioterapia; - typ rozległy (≥10 cm): schemat R+CHOP × 6 cykli ± radioterapia, Stadium III-IV : schemat R+CHOP × 6 cykli ± radioterapia lub włączanie pacjentów do badań klinicznych.</p>
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013</b></p>	<p>Rekomendacje PTOK dotyczą rozpoznania C83.3 - Chłoniaki niezziarnicze rozlane z dużych komórek B jako najczęściej występującej postaci chłoniaków: Mimo agresywnego przebiegu klinicznego, DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię. Dlatego, inaczej niż w przypadku chłoniaków indolentnych, leczenie chorych na DLBCL powinno być wdrożone jak najwcześniej. Leczeniem z wyboru DLBCL o ograniczonym stopniu zaawansowania (I–II wg Ann Arbor, bez bulky tumor) jest zastosowanie 2–4 cykli immunochemioterapii według schematu R+CHOP co 21 dni oraz uzupełniającej radioterapii na pola pierwotnej lokalizacji chłoniaka (35–40 Gy IF-RT. Alternatywą jest przedłużenie immunochemioterapii do 6 cykli R-CHOP, bez uzupełniającej radioterapii. W przypadku DLBCL o większym stopniu zaawansowania (II z bulky tumor oraz III–IV wg Ann Arbor) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 6–8 cykli immunochemioterapii R-CHOP co 21 dni. Konsolidację leczenia indukującego remisję za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej z zastosowaniem schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan).</p>
<p><b>C84.5</b></p>	
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013</b></p>	<p>Rekomendacje dotyczą Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK; PTCL, NOS (rozpoznania C84; C84.4 wg WHO) : 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> (&gt; 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 związki platyny. Po zastosowaniu 2–4 cykli takiego leczenia chorego należy kwalifikować do auto-HSCT. Podobną strategię terapeutyczną zaleca się także u każdego chorego na PTCL NOS w przypadku nawrotu choroby. Pacjenci, u których intensywna chemioterapia i auto-HSCT nie są możliwe do przeprowadzenia ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaka była zastosowana w pierwszej linii. Przeprowadzenie allo-HSCT rozważa się jedynie u chorych młodszych (&lt; 55. rż.) w kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT</p>

\* stopnie klinicznego zaawansowania ziarnicy złośliwej -klasyfikacja Ann Arbor; wykorzystywana przy różnicowaniu chłoniaków niezziarniczych

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 23 lipca 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium;
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Stosując jako słowo kluczowe *vinorelbine*, *vinorelbinum* nie odnaleziono żadnych\* rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających winorelbina, we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 : C82.0, C83.8, C84.5.

\* Jedynie PTAC rekomenduje leczenie pacjentów z chłoniakami T-komórkowymi winorelbina w skojarzeniu z gemcytabiną (zalecane finansowane przez okres do 6 cykli).

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

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

Produkty lecznicze zawierające winorelbina, znajdujące się zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53), na aktualnym wykazie przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 13. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną winorelbina**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>Leki stosowane w chemioterapii; grupa limitowa 1042.1, Vinorelbium inj, 1042.2 Vinorelbium p.o.</b>							
Nave bine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990173617	648	680,4	612,36	bezpłatne	0,00
Nave bine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990173624	2916	3061,8	3061,8	bezpłatne	0,00
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	174,59	183,32	183,32	bezpłatne	0,00
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	261,88	274,97	274,97	bezpłatne	0,00
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990573325	745,2	782,46	612,36	bezpłatne	0,00
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990573349	1490,4	1564,92	1564,92	bezpłatne	0,00
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990668045	64,8	68,04	61,24	bezpłatne	0,00
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990668052	291,6	306,18	306,18	bezpłatne	0,00

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)

Pismem z dnia 14 lipca 2014 r., znak AOTM-OT-431-22(11)/KSE/2014, wystąpiono do Prezesa NFZ z prośbą o udostępnienie danych dotyczących kosztów leczenia niektórymi lekami refundowanymi w ramach programu chemioterapii niestandardowej, w tym winorelbiny w rozpoznaniach: C82.0, C83.8, C84.5 wg ICD-10.

**Tabela 14. Finansowanie winorelbiny w ramach świadczenia CHN w latach 2010-2014 we wskazaniach C82.0, C83.8, C84.5**

Produkt leczniczy	Liczba pacjentów	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość świadczenia
<b>82.0 – 2013r.</b>				
VINORELBINE POLPHARMA	1	1	1	85,27 zł
<b>C83.8 – 2014r.</b>				
NAVELBINE LZRP.	1	1	1	76,88 zł
<b>C84.5 – 2013r.</b>				
VINORELBINE POLPHARMA	1	1	1	85,27 zł

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

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące technologii alternatywnych stosowanych obecnie w rozpoznaniach zaklasyfikowanych do kodu ICD-10: C82.0, C83.8, C84.5 finansowanych w ramach katalogu chemioterapii. Tabela przedstawia dane zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.53).

**Tabela 15. Wykaz refundowanych produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną winblastynę oraz winkrystynę**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>Leki stosowane w chemioterapii; grupa limitowa 1040.0, Vinblastinum</b>							
Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	216	226,8	226,8	bezpłatne	0,00
<b>Leki stosowane w chemioterapii; grupa limitowa 1041.0 Vincristinum</b>							
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	259,2	272,16	272,16	bezpłatne	0,00
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990669493	25,92	27,22	27,22	bezpłatne	0,00
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990669523	125,28	131,54	131,54	bezpłatne	0,00

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)

### 5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Przeszukano następujące strony z wykazami produktów leczniczych:

- [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) (Czechy)
- [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) (Słowacja)
- [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (Kanada)
- [www.pbs.gov.au](http://www.pbs.gov.au) (Australia)
- [www.pharmac.govt.nz](http://www.pharmac.govt.nz) (Nowa Zelandia)

W wyniku przeszukania powyższych stron (30.07.2014 r.) nie odnaleziono informacji, aby produkty lecznicze zawierające winorelbinę refundowane były we wnioskowanych wskazaniach.

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W dniu 16 lipca 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie przeglądów systematycznych i badań klinicznych dotyczących zastosowania winorelbiny w przedmiotowym wskazaniu w następujących bazach:

- Medline via PubMed,
- EMBASE via OVID,
- Cochrane Library.

#### Kryteria włączenia obejmowały:

- Populacja – pacjenci z chłoniakami nieziarniczymi zakwalifikowanymi do kodów ICD-10 jako: C82.0, C83.8, C84.5
- Interwencja – winorelbina w monoterapii lub schemacie
- Komparatory – schematy z winorelbina lub monoterapia inna niż winorelbina
- Punkty końcowe – odpowiedź na leczenie, przeżycie, profil bezpieczeństwa
- Rodzaj badania – badania pierwotne z grupą kontrolną, badania wtórne (przeglądy systematyczne)
- Inne – publikacje w języku polskim lub angielskim, pełne teksty

Przy wyszukiwaniu zastosowano słowa kluczowe dotyczące interwencji (*vinorelbine*) oraz wnioskowanych wskazań (*non-hodgkin lymphoma*; jako pojęcie obejmujące wszystkie przedmiotowe wskazania). Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia, w których porównywano stosowanie winorelbiny z technologiami alternatywnymi we wnioskowanych wskazaniach.

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

##### 6.1.2.1. Opracowania wtórne

Nie odnaleziono.

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

Nie odnaleziono.

##### 6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie częstych i bardzo częstych działań niepożądanych na podstawie ChPL Vinorelbine, ChPL Vinblastin – Richter oraz ChPL Vincristine – Richter.



**Tabela 16. Bezpieczeństwo na podstawie ChPL Vinorelbine Polpharma, ChPL Vinblastin – Richter, ChPL Vincristin – Richter**

Działania niepożądane	winorelbina	winblastyna	winkrystyna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<b>Często:</b> Zakażenie	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<b>Bardzo często:</b> neutropenia, niedokrwistość. <b>Często:</b> Małopłytkowość, gorączka z neutropenią, posocznica neutropeniczna z potencjalnym zgonem	<b>Bardzo często:</b> leukopenia <b>Niezbyt często:</b> trombocytopenia, niedokrwistość	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	<b>Niezbyt często:</b> brak łaknienia	-
Zaburzenia układu nerwowego	<b>Bardzo często:</b> zaparcia, utrata głębokich odruchów ścięgnistych; osłabienie kończyn dolnych w przypadku długotrwałej chemioterapii. <b>Często:</b> Parestezja, zaburzenia neuroczuciowe i neuro ruchowe	-	<b>Bardzo często:</b> Objawy neurotoksyczności dotyczące obwodowego i autonomicznego układu nerwowego (zaburzenia czuciowe, ruchowe lub autonomiczne), drgawki, parestezje, zniesienie odruchów głębokich, ataksja, mrowienie i drętwienie opuszek palców stóp i rąk, zespół opadającej stopy i ręki, niedrożność porażenna jelit, zaburzenia widzenia Neuropatie pojawiają się częściej u chorych powyżej 40. Roku życia, zazwyczaj po podaniu całkowitej dawki 5-6 mg i mogą się nasilić po podaniu całkowitej dawki większej niż 15 mg do 20 mg.
Zaburzenia naczyniowe	-	-	<b>Bardzo często:</b> nadciśnienie, niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<b>Często:</b> duszność i skurcz oskrzeli.	<b>Niezbyt często:</b> zapalenie krtani,	-
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>Bardzo często:</b> Zaparcia, nudności, wymioty biegunka, zapalenie jamy ustnej, zapalenie przełyku, jadłowstręt.	<b>Bardzo często:</b> zaparcia <b>Niezbyt często:</b> Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty, biegunka	<b>Bardzo często:</b> zaparcia, biegunka <b>Niezbyt często:</b> nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<b>Bardzo często:</b> nieprawidłowe wartości parametrów czynności wątroby( zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfotazy zasadowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej)	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<b>Bardzo często:</b> łysienie <b>Częste:</b> reakcje skórne	<b>Bardzo często:</b> łysienie	<b>Bardzo często:</b> łysienie <b>Niezbyt często:</b> pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<b>Często:</b> Ból stawów, ból mięśni.	<b>Niezbyt często:</b> bóle mięśniowe	<b>Bardzo często:</b> bóle zuchwy i kończyn, skurcz brzuszny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<b>Często:</b> Zwiększenie stężenia kreatyniny.	<b>Niezbyt często:</b> hyperurykemia, ostra nefropatia moczanowa.	<b>Bardzo często:</b> zaburzenia oddawania moczu, nadmierne wydalanie kwasu moczowego z moczem, ostra nefropatia moczanowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>Bardzo często:</b> zmęczenie, gorączkę, ból o różnym umiejscowieniu, astenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia , zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia	-	<b>Niezbyt często:</b> utrata masy ciała
Zaburzenia immunologiczne	<b>Często:</b> reakcje alergiczne(reakcje skórne , reakcje oddechowe)	-	-

---

## 6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych w których porównywano stosowanie winorelbiny z technologiami alternatywnymi we wnioskowanych wskazaniach, odstąpiono od przeprowadzenia analizy ekonomicznej.

## 6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

W rozdziale 5.1 przedstawiono dane przekazane przez NFZ, z których wynika, iż koszty refundacji winorelbiny we wskazaniu C82.2 są ponoszone na leczenie 1 pacjenta, podobnie jak w rozpoznaniu C83.8 (1 zgoda) oraz C84.5 (1 zgoda). Ewentualne usunięcie świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych wygeneruje oszczędności na refundację leków na poziomie (maksymalnie rocznie):

- 85,27 zł – dotyczy wskazania C82.0
- 76,88 zł – dotyczy wskazania C83.8
- 85,27 zł – dotyczy wskazania C84.5



## 7. Podsumowanie

### 7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Pismem z dnia 08.07.2014 wpłynęło do Agencji zlecenie dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: **winorelbina we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 : C82.0, C83.8, C84.5.**

#### Problem zdrowotny

Rozpoznanie wg kodów ICD-10:

- C82.0 (tj. chłoniak nieziarniczny guzkowy/guzkowy - Z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy)
- C83.8 (tj. chłoniak nieziarniczny rozlany - Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych)
- C84.5 (tj. obwodowy i skórny chłoniak z komórek T - Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T).

Chłoniaki nieziarnicze klasyfikowane są jako nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Klasyfikacja histopatologiczna wg WHO obejmuje >30 podtypów

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

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

Większość chłoniaków B-komórkowych, w tym FL, oraz niektóre chłoniaki linii T należy do grupy powolnych (indolentnych) chłoniaków. Występują głównie u osób starszych. Zwykle od początku ich rozwój przebiega z powiększeniem węzłów chłonnych, nacieczeniem szpiku i krwi obwodowej, często z zajęciem wątroby i śledziony.

W leczeniu chłoniaków powolnych wykorzystuje się chemio/chemioimmunoterapię. Wyjątkiem jest ograniczona lokalizacja procesu nowotworowego, gdzie obserwuje się niekiedy spontaniczną regresję choroby lub możliwe jest wyleczenie za pomocą antybiotykowej eradykacji czynnika etiologicznego i/lub chirurgicznego usunięcia pierwotnego ogniska chłoniakowego z uzupełniającą radio- i/lub chemioterapią.

#### Alternatywne technologie medyczne

Wśród świadczeń alternatywnych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (substancje czynne będące składnikami produktów leczniczych znajdujących się na aktualnym wykazie dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej) znalazły się: **winblastyna i winkrystyna.**

#### Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz informacji medycznych dotyczących zastosowania winorelbiny w przedmiotowym wskazaniu nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych oraz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do raportu.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL Vinorelbine Strides, stosowanie winorelbiny wiąże się z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych tj. zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze, neutropeni, niedokrwistość, trombocytopenia, zaburzenia neurologiczne, zapalenie jamy ustnej; nudności i wymioty, zaparcia, biegunka, zapalenie przełyku, zwiększenie parametrów czynnościowych wątroby, łysienie, ból stawów, w tym ból żuchwy i ból mięśni, wzrost stężenia kreatyniny w moczu, osłabienie, zmęczenie, gorączkę, ból o różnym umiejscowieniu, w tym ból w klatce piersiowej oraz ból w obrębie guza.

#### Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

---

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych w których porównywano stosowanie winorelbiny z technologiami alternatywnymi we wnioskowanych wskazaniach, odstąpiono od przeprowadzenia analizy ekonomicznej.

#### **Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia**

Z danych otrzymanych od NFZ, wynika, iż koszty refundacji winorelbiny we wskazaniu C82.2 są ponoszone na leczenie 1 pacjenta, podobnie jak w rozpoznaniu C83.8 (1 zgoda) oraz C84.5 (1 zgoda). Ewentualne usunięcie świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych wygeneruje oszczędności na refundację leków na poziomie (maksymalnie rocznie): 85,27 zł (we wskazaniu C82.0), 76,88 zł (dotyczy wskazania C83.8) oraz 85,27 zł (we wskazaniu C84.5).

#### **Rekomendacje kliniczne i finansowe**

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających winorelbine, we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 : C82.0, C83.8, C84.5.

#### **Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach**

W wyniku przeszukania stron internetowych instytucji zajmujących się finansowaniem świadczeń zdrowotnych (30.07.2014 r.) nie odnaleziono informacji, aby produkty lecznicze zawierające winorelbine refundowane były we wnioskowanych wskazaniach.

## 8. Bibliografia

### **Problem decyzyjny**

Andre M. Kallab	Diffuse Large Cell Lymphoma. Dostęp online: <a href="http://emedicine.medscape.com/article/202969-overview#a0156">http://emedicine.medscape.com/article/202969-overview#a0156</a> (data dostępu: 21.07.2014r.)
ChPL Navelbine	Summary of Product Characteristics – Navelbine. 28.07.2011
CHPL Vinblastine – Richter	Summary of Product Characteristics – Vnblastin –Richter , 01.08.2008
CHPL Vincristin – Richter	Summary of Product Characteristics – Vincristin –Richter, 20.12.2007
CHPL Vincristine Teva	Summary of Product Characteristics - Vincristine Teva, 01.09.2008
Szczeklik 2013	Szczeklik A. red. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013

### **Rekomendacje kliniczne**

ESMO 2011	Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow-up; Annals of Oncology 22 (Supplement 6): vi59–vi63, 2011
ESMO 2012	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical . Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ; Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii78–vii82, 2012
NCCN 2013	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Hodgkin’s Lymphomas , version I. 2013
PTOK 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., Chłoniak grudkowy, Ewa Lech-Marańda; Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, Krzysztof Warzocha; Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK, Krzysztof Warzocha

### **Rekomendacje refundacyjne**

PTAC 2009	Cancer Treatments Subcommittee of PTAC (CaTSoP),June 2009
-----------	---

### **Inne**

MZ 24.06.2014	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 56)
WHO	<a href="http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96">http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96</a> (data ostatniego dostępu 23.07.2014)

## 9. Załączniki

### 9.1. Wczesniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące wnioskowanych wskazań

Tabela 17. Stanowiska/opinie/rekomendacje AOTM dotyczące przedmiotowych wskazań

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<b>C82.0</b>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 220/2014 z dnia 07 lipca 2004 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie <b>ibritumomabu tiuksetanu</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.0 (z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy), C82.1 (mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem z dużych komórek, guzkowy), C82.2 ( Z dużych komórek, guzkowy), C82.7 (Inne postacię chłoniaka nieziarniczego guzkowego), C82.9 ( Chłoniak nieziarniczny, nieokreślony),realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczeni chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem jednoczesnego finansowania rytuksymabu, stanowiącego konieczne uzupełnienie podawania brytumomabu tiuksetanu. Więcej argumentów przemawia za zastosowaniem tej technologii w leczeniu chłoniaka opornego niż w leczeniu konsolidacyjnym.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego ibrytumomab tiuksetanu stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od [REDACTED]</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Ibrytumomab tiuksetanu jest innowacyjną technologią medyczną stosowaną w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.</p> <p>Mimo tego, iż badania kliniczne potwierdzające użyteczność ibrytumomabu tiuksetanu w chłoniakach objętych rozpoznaniem C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9, są niskiej jakości (w większości jednoramienne badania obserwacyjne), wnioskowanie na ich podstawie o jego skuteczności i bezpieczeństwie jest ograniczone, jedyne leczenie pozwalające na wydłużenie czasu do progresji w wybranej grupie chorych z chłoniakiem grudkowym.</p> <p>Rada jest świadoma wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa leczenia ibrytumomabem tiuksetanu, związanych z podwyższonym ryzykiem ciężkiej, długotrwałej cytopenii oraz zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku, w wyniku ekspozycji na 90Y (informacja Agencji ds. Żywności i Leków w USA -2013).</p>
<p>Rekomendacja nr 171/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia obejmującego podanie <b>ibritumomabu tiuksetanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:</b> C82.0 (z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy), C82.1 (mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem z dużych komórek, guzkowy), C82.2 ( Z dużych komórek, guzkowy), C82.7 (Inne postacię chłoniaka nieziarniczego guzkowego), C82.9 ( Chłoniak nieziarniczny, nieokreślony),realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczeni chemioterapii niestandardowej” (zgodnie z pismem MZ-PLA-460-19199-118/DJ/14)</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie świadczenia obejmującego podanie ibrytumomabu tiuksetanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Należy zaznaczyć, że zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, warunkiem jest konieczne uzupełnienie podawania ibrytumomabu tiuksetanu rytuksymabem, co warunkuje skuteczność terapii.</p> <p>Ibrytumomab tiuksetanu jest innowacyjną technologią medyczną stosowaną w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.</p> <p>Odnalezione badania kliniczne potwierdzające użyteczność ibrytumomabu tiuksetanu w chłoniakach są niskiej jakości, jednakże należy mieć na uwadze fakt, że jest to jedyne leczenie pozwalające na wydłużenie czasu do progresji w wybranej grupie chorych z grudkowym chłoniakiem nieziarnicznym.</p> <p>Leczenie ibrytumomabem tiuksetanu wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkiej, długotrwałej cytopenii oraz zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku, w wyn ku ekspozycji na 90Y (informacja Agencji ds. Żywności i Leków w USA – 2013).</p> <p>Więcej argumentów przemawia za zastosowaniem tej technologii w leczeniu chłoniaka opornego na leczenie niż w leczeniu konsolidacyjnym.</p> <p>Mając na względzie przeprowadzone analizy oraz zapis stanowiska Rady Przyjrystości Przejrzystości, w ocenie Prezesa zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego ibrytumomab tiuksetanu, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od 34 842,28 zł.</p> <p>Trudności związane z finansowaniem leczenia ibrytumomabem tiuksetanu wymagającego</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	równocześnie podaniea rytuksymabu w ramach chemioterapii niestandardowej sprawiają, że dostęp do powyższej technologii jest utrudniony, niefinansowanie obu substancji czynnych poważnie rzutuje na skuteczność leczenia.
<b>C83.8</b>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 231/2013 z dnia 28 października 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne usunięcie</b> świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: <b>ibritumomab tiuksetanu (Zevalin)</b> w zakresie kodów ICD-10: C83.8 i C85.7.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Ibritumomab tiukestanu jest technologią medyczną stosowaną według wskazań rejestracyjnych w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.</p> <p>Dostępne badania kliniczne potwierdzające użyteczność břitumomabu tiukestanu w chłoniakach objętych rozpoznaniem C83.8 i C85.7 są niskiej jakości (w większości jednoramienne badania obserwacyjne) a wnioskowanie na ich podstawie o jego skuteczności i bezpieczeństwie jest ograniczone. Rekomendacje kliniczne wskazują na małą ilość dowodów naukowych dotyczących stosowania ibritumomabu u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi, innymi niż grudkowy. Ponadto istnieją wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa leczenia břitumomabem tiukestanu, związane z podwyższonym ryzykiem ciężkiej długotrwałej cytopenii oraz zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku, w wyniku ekspozycji na 90Y (informacja FDA - 2013).</p>
<p>Rekomendacja nr 155/2013 z dnia 28 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: <b>ibritumomab tiuksetanu (Zevalin)</b> w zakresie kodów ICD-10: C83.8 i C85.7.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia ibritumomabu tiuksetanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: C83.8 i C85.7. Ibritumomab tiukestanu jest technologią medyczną stosowaną według wskazań rejestracyjnych w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.</p> <p>Dostępne badania kliniczne potwierdzające użyteczność břitumomabu tiukestanu w chłoniakach objętych rozpoznaniem C83.8 i C85.7 są niskiej jakości (w większości jednoramienne badania obserwacyjne) a wnioskowanie na ich podstawie o jego skuteczności i bezpieczeństwie jest ograniczone. Rekomendacje kliniczne również wskazują na małą ilość dowodów naukowych dotyczących stosowania ibritumomabu u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi, innymi niż grudkowy. Ponadto istnieją wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa leczenia ibritumomabem tiukestanu, związane z podwyższonym ryzykiem ciężkiej długotrwałej cytopenii oraz zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku, w wyn ku ekspozycji na 90Y (informacja Agencji ds. Żywności i Leków w USA - 2013).</p>
<b>C 84.5</b>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 200/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie <b>nelarabiny</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C84.5 (inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Nelarabina jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny ara-G. Wykazuje ona skuteczność w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) lub na chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego. Wskazania rejestracyjne obejmują chorych, u których nie było reakcji na leczenie, lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Brak jest jednocześnie w piśmiennictwie jakichkolwiek danych, które uzasadniałyby stosowanie nelarabiny w grupie chorych na inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T. Zdaniem Rady chłoniaki z komórek T to grupa niezwykle niejednorodna pod względem biologicznym i klinicznym, nie można, zatem, bezkrytycznie zakładać, że skuteczność udokumentowana w T-ALL i chłoniaku limfoblastycznym obejmować będzie także inne typy chłoniaków T-komórkowych. Brak jest zaleceń dla stosowania nelarabiny w innych i nieokreślonych chłoniakach z komórek T w odnalezionych rekomendacjach klinicznych.</p>
<p>Rekomendacja nr 163/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie <b>nelarabiny</b> we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C84.5.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że wobec braku dowodów naukowych dotyczących stosowania nelarabiny w leczeniu innych i nieokreślonych</p>



Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	<p>chłoniaków z komórek T (ICD-10: C84.5), finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych nie znajduje uzasadnienia. Niejednorodność kliniczna i biologiczna chłoniaków nie pozwala na założenie, iż skuteczność terapii będzie taka sama jak ta udokumentowana w badaniach dla wskazań rejestracyjnych nelarabiny.</p> <p>Podawanie nelarabiny w innych i nieokreślonych chłoniakach z komórek T nie jest technologią zalecaną w dostępnych rekomendacjach klinicznych dotyczących leczenia chłoniaków. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych zalecających finansowanie ocenianej technologii medycznej we wnioskowanym wskazaniu. Z uwagi na powyższe, Prezes Agencji rekomenduje zaprzestanie finansowania nelarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2014 z dnia 12 maja 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie <b>deferazyroksu</b> w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5 (inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T) z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><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.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 121/2014 z dnia 12 maja 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5 (inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T).</p> <p><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</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r</p>	<p>Rada <b>uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin)</b> we wskazaniu „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, w ramach proponowanego programu lekowego.</p> <p><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 chemioterapią 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.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 96/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris, brentuksymab vedotin</b>, 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)</p> <p><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 szpiku. 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 chemioterapią 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)).</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 267/2013 z dnia</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7 realizowanego w ramach świadczeń chemioterapii niestandardowej.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
30 grudnia 2013 r.	<p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Pomimo niejednoznacznych dowodów naukowych, oceniających skuteczność beksarotenu w <b>chłoniakach skóry z komórek T</b>, 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 beksarotenem z innymi formami terapii (np. interferonem alfa, PUVA, fotoferezą). Lek jest wysoce toksyczny, dlatego jego stosowanie należy ograniczyć do wyspecjalizowanych ośrodków klinicznych.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 186/2013 z dnia 30 grudnia 2013r.	<p>Prezes AOTM <b>nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych</b>, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84.0, C84.1.</p> <p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes AOTM nie rekomenduje finansowania terapii beksarotenem 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 nieziarnicznego,</p> <p>ponieważ istnieje prawdopodobieństwo nadużywania leku. Biorąc pod uwagę wysokie koszty terapii 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).</p>