



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Doxorubicinum
w leczeniu chłoniaków (kody ICD-10: C81-C85)
w przypadku współistnienia istotnych czynników
ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych
z uwzględnieniem przeciwwskazań

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4321.6.2018

Data ukończenia: 12 września 2018 r.

Wykaz wybranych skrótów

AC	Antracykliny
AIC	Kardiotoksyczność wywołana przez antracykliny
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Remisja całkowita (ang. <i>complete remission</i>)
CSS	Przeżycie specyficzne dla nowotworu (ang. <i>cause-specific survival</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne ((Dz. U. z 2016 r., poz. 2142))
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
Mies.	Miesiące
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPLD	Niepegylowana liposomalna doksorubicyna
NT-proBNP	(ang. <i>N-terminal pro B type natriuretic peptide</i>)
NYHA	New York Heart Association
Obwieszczenie	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	Remisja częściowa (ang. <i>partial remission</i>)
SAEs	Poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
3. Problem zdrowotny	9
3.1. Problem zdrowotny.....	9
3.1.1. Chłoniak Hodgkina.....	9
3.1.2. Chłoniaki nieziarnicze	11
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	15
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	16
4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	16
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	17
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	18
5. Opinie ekspertów klinicznych	20
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii	21
6.1. Rekomendacje kliniczne	21
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania	22
7. Wskazanie dowodów naukowych	24
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	24
7.2. Opis badań włączonych do analizy	25
7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego	27
7.4. Wyniki skuteczności klinicznej, praktycznej i bezpieczeństwa	28
7.4.1. Wyniki skuteczności klinicznej	28
7.4.2. Wyniki skuteczności praktycznej	29
7.4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
7.4.4. Ograniczenia analizy klinicznej.....	32
7.4.5. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	32
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	34
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	34
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	35
9. Kluczowe informacje i wnioski	36
10. Źródła.....	40
11. Załączniki.....	41
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	41
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań	45
11.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu.....	47

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

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

2018-06-19
PLA.4604.825.2017.3.ISO

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Doxorubicinum w zakresie wskazań pozarejestacyjnych określonych w załączniku C.21.b. katalogu chemioterapii (rozpoznanie ICD-10):

C81 - choroba Hodgkina, w tym:

- C81.0 - przewaga limfocytów;
- C81.1 - stwardnienie guzkowe;
- C81.2 - mieszanokomórkowa;
- C81.3 - zmniejszenie limfocytów;
- C81.7 - inna choroba Hodgkina;
- C81.9 - choroba Hodgkina, nieokreślona.

C82 - chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy), w tym:

- C82.0 - z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy;
- C82.1 - mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy;
- C82.2 - wielkomórkowy, guzkowy;
- C82.7 - inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego;
- C82.9 - chłoniak nieziarniczny, nieokreślony;

C83 - chłoniaki nieziarnicze rozlane, w tym:

- C83.0 - z małych komórek (rozlany);
- C83.1 - z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany);
- C83.2 - mieszany z dużych i małych komórek (rozlany);
- C83.3 - wielkomórkowy (rozlany);
- C83.4 - immunoblastyczny (rozlany);
- C83.5 - limfoblastyczny (rozlany);
- C83.6 - niezróżnicowany (rozlany);
- C83.7 - guz (chłoniak) Burkitta;
- C83.8 - inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych;
- C83.9 - rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony;

C84 - obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, w tym:

- C84.0 - ziarniniak grzybiasty;
- C84.1 - choroba Sezary'ego;
- C84.2 - chłoniak strefy T;
- C84.3 - chłoniak limfoepitelioidalny;
- C84.4 - obwodowy chłoniak z komórek T;
- C84.5 - inne i nieokreślone chłoniaki T;

C85 - inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych, w tym:

- C85.0 - mięsak limfatyczny
- C85.1 - chłoniak z komórek B, nieokreślony
- C85.7 - inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego
- C85.9 - chłoniak nieziarniczny, nieokreślony

U pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo naczyniowych:

1. choroba wieńcowa;
2. łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%;
3. cukrzyca insulino zależna;
4. utrwalone migotanie przedsionków;
5. arytmia komorowa;
6. umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej;
7. nadciśnienie tętnicze z powikłaniami;
8. przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200\text{mg/m}^2$

z uwzględnieniem przeciwwskazań:

1. objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA);
 2. dysfunkcja skurczowa lewej komory z EF<40%;
 3. przebyty zawał serca <6 tygodni;
 4. udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie;
 5. źle kontrolowane ciśnienie tętnicze;
 6. niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV).
-

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

- 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*
-

Wnioskowana technologia medyczna:

- substancja czynna doxorubicinum liposomanum*
-

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

Wskazania inne niż określone w ChPL, określone w załączniku C.21.b. katalogu chemioterapii* (rozpoznanie wg ICD-10):

C81 - choroba Hodgkina, w tym:

- C81.0 - przewaga limfocytów;
- C81.1 - stwardnienie guzkowe;
- C81.2 - mieszanokomórkowa;
- C81.3 - zmniejszenie limfocytów;
- C81.7 - inna choroba Hodgkina;
- C81.9 - choroba Hodgkina, nieokreślona.

C82 - chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy), w tym:

- C82.0 - z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy;
- C82.1 - mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy;
- C82.2 - wielkomórkowy, guzkowy;
- C82.7 - inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego;
- C82.9 - chłoniak nieziarniczny, nieokreślony;

C83 - chłoniaki nieziarnicze rozlane, w tym:

- C83.0 - z małych komórek (rozlany);
- C83.1 - z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany);
- C83.2 - mieszany z dużych i małych komórek (rozlany);
- C83.3 - wielkomórkowy (rozlany);
- C83.4 - immunoblastyczny (rozlany);
- C83.5 - limfoblastyczny (rozlany);
- C83.6 - niezróżnicowany (rozlany);
- C83.7 - guz (chłoniak) Burkitta;
- C83.8 - inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych;
- C83.9 - rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony;

C84 - obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, w tym:

- C84.0 - ziarniniak grzybiasty;
 - C84.1 - choroba Sezary'ego;
 - C84.2 - chłoniak strefy T;
 - C84.3 - chłoniak limfoepitelioidalny;
 - C84.4 - obwodowy chłoniak z komórek T;
-

- C84.5 - inne i nieokreślone chłoniaki T;

C85 - inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych, w tym:

- C85.0 - mięsak limfatyczny
- C85.1 - chłoniak z komórek B, nieokreślony
- C85.7 - inne określone postacie chłoniaka nieziarnicznego
- C85.9 - chłoniak nieziarniczny, nieokreślony

U pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo naczyniowych:

1. choroba wieńcowa;
2. łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%;
3. cukrzyca insulinozależna;
4. utrwalone migotanie przedsionków;
5. arytmia komorowa;
6. umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej;
7. nadciśnienie tętnicze z powikłaniami;
8. przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200\text{mg/m}^2$

z uwzględnieniem przeciwwskazań:

1. objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA);
2. dysfunkcja skurczowa lewej komory z EF<40%;
3. przebyty zawał serca <6 tygodni;
4. udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie;
5. źle kontrolowane ciśnienie tętnicze;
6. niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV).

* Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67)

2. Przedmiot i historia zlecenia

Niniejsze opracowanie zostało przygotowane w ramach tzw. „cyklicznej oceny off-label” dla leków stosowanych poza zarejestrowanymi wskazaniami na potrzeby wydania opinii Rady Przejrzystości, o której mowa w art. 40 ust. 3 i 4 art. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

Zadanie realizowane na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), w związku z adnotacją Prezesa AOTMiT w sprawie przygotowania materiałów analitycznych (pismo z dnia 15.06.2018 r. pismem znak PLA.4604.825.2017.3.ISO).

Niniejsze opracowanie dotyczy leku zawierającego substancję czynną *doxorubicinum* we wskazaniach innych niż określone w ChPL, określonych w załączniku C.21.b. katalogu chemioterapii (rozpoznania wg ICD-10):

C81 - choroba Hodgkina, w tym:

- C81.0 - przewaga limfocytów;
- C81.1 - stwardnienie guzkowe;
- C81.2 - mieszanokomórkowa;
- C81.3 - zmniejszenie limfocytów;
- C81.7 - inna choroba Hodgkina;
- C81.9 - choroba Hodgkina, nieokreślona.

C82 - chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy), w tym:

- C82.0 - z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy;
- C82.1 - mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy;
- C82.2 - wielkomórkowy, guzkowy;
- C82.7 - inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego;
- C82.9 - chłoniak nieziarniczy, nieokreślony;

C83 - chłoniaki nieziarnicze rozlane, w tym:

- C83.0 - z małych komórek (rozlany);
- C83.1 - z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany);
- C83.2 - mieszany z dużych i małych komórek (rozlany);
- C83.3 - wielkomórkowy (rozlany);
- C83.4 - immunoblastyczny (rozlany);
- C83.5 - limfoblastyczny (rozlany);
- C83.6 - niezróżnicowany (rozlany);
- C83.7 - guz (chłoniak) Burkitta;
- C83.8 - inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych;
- C83.9 - rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony;

C84 - obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, w tym:

- C84.0 - ziarniak grzybiasty;
- C84.1 - choroba Sezary'ego;
- C84.2 - chłoniak strefy T;
- C84.3 - chłoniak limfoepitelioidalny;
- C84.4 - obwodowy chłoniak z komórek T;
- C84.5 - inne i nieokreślone chłoniaki T;

C85 - inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych, w tym:

- C85.0 - mięsak limfatyczny
- C85.1 - chłoniak z komórek B, nieokreślony
- C85.7 - inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego
- C85.9 - chłoniak nieziarniczy, nieokreślony

U pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo naczyniowych:

1. choroba wieńcowa;
2. łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%;
3. cukrzyca insulinozależna;
4. utrwalone migotanie przedsionków;
5. arytmia komorowa;
6. umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej;
7. nadciśnienie tętnicze z powikłaniami;

8. przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200 \text{ mg/m}^2$

z uwzględnieniem przeciwwskazań:

1. objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA);
2. dysfunkcja skurczowa lewej komory z $\text{EF} < 40\%$;
3. przebyty zawał serca < 6 tygodni;
4. udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie;
5. źle kontrolowane ciśnienie tętnicze;
6. niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV).

Oceniany preparat znajduje się w grupie limitowej 1014.2, *Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum*, jest finansowany ze środków publicznych w wskazaniach rejestracyjnych wymienionych w załączniku C.21.a., a także we wskazaniach innych niż określone w ChPL, określonych przez załącznik C.21.b.

[Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 29 sierpnia 2018 r.]

Z uwagi na fakt, że doksorubicyna liposomalna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji (opinia Rady Przejrzystości, październik 2013, listopad 2015), zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych OT-434-23/2015 poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianej technologii medycznej względem aktualnej charakterystyki produktu leczniczego pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej,
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań.

Tabela 1. Podsumowanie wyników weryfikacji aktualności wcześniejszego opracowania Agencji

Weryfikacja informacji dotyczących ocenianej technologii medycznej względem aktualnej charakterystyki produktu leczniczego	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianego produktu leczniczego nie stwierdzono poszerzenia wskazań rejestracyjnych o wskazania związane leczeniem chłoniaków u osób, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dodatkowo, zaktualizowano informacje dotyczące działań niepożądanych na podstawie ChPL produktu Myocet.
Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej i rekomendacji refundacyjnych	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono nowe wytyczne kliniczne. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania przedmiotowego leku we wnioskowanych wskazaniach.
Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono 1 badania RCT, oraz 4 badania skuteczności praktycznej, w tym 1 dwuramienne i 3 badania jednoramienne.
Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych otrzymanych z NFZ opisano w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Przekazane przez MZ zlecenie dotyczy zastosowania doksorubicyny w rozpoznaniach określonych w klasyfikacji ICD-10 kodami C81, C82, C83, C84 i C85 wraz z podkodami (szczegółowo przedstawione w tabeli poniżej). Kod C81 odpowiada chłoniakowi Hodgkina, natomiast kody C82-85 – chłoniakom nieziarnicznym. W związku z powyższym, opis problemu zdrowotnego został podzielony na dwa rozpoznania: chłoniak Hodgkina i chłoniaki nieziarnicze.

Tabela 2. Wskazania pozarejestrycyjne określone w załączniku C.21.b. katalogu chemioterapii, rozpoznania wg ICD-10

Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
C81	Choroba Hodgkina
C81.0	Przewaga limfocytów
C81.1	Stwardnienie guzkowe
C81.2	Mieszanokomórkowa
C81.3	Zmniejszenie limfocytów
C81.7	Inna choroba Hodgkina
C81.9	Choroba Hodgkina, nieokreślona
C82	Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)
C82.0	Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy
C82.1	Mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy
C82.2	Wie komórkowy, guzkowy
C82.7	Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego
C82.9	Chłoniak nieziarniczny, nieokreślony
C83	Chłoniaki nieziarnicze rozlane
C83.0	Z małych komórek (rozlany)
C83.1	Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany)
C83.2	Mieszany z dużych i małych komórek (rozlany)
C83.3	Wie komórkowy (rozlany)
C83.4	Immunoblastyczny (rozlany)
C83.5	Limfoblastyczny (rozlany)
C83.6	Nieodróżnicowany (rozlany)
C83.7	Guz (chłoniak) Burkitta
C83.8	Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych
C83.9	Rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony
C84	Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T
C84.0	Ziarniniak grzybiasty
C84.1	Choroba Sezary' ego
C84.2	Chłoniak strefy T
C84.3	Chłoniak limfoepitelioidalny
C84.4	Obwodowy chłoniak z komórek T
C84.5	Inne i nieokreślone chłoniaki T
C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych
C85.0	Mięsak limfatyczny
C85.1	Chłoniak z komórek B, nieokreślony
C85.7	Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego
C85.9	Chłoniak nieziarniczny, nieokreślony

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67)

3.1.1. Chłoniak Hodgkina

Definicja

Chłoniak Hodgkina (ang. *Hodgkin's lymphoma* – HL) obejmuje grupę chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej z charakterystycznymi komórkami Reed i Sternberga oraz Hodgkina (otoczonych komórkami odczynowymi). Wymienione komórki wywołują masywny odczyn normalnych limfocytów w węzłach chłonnych, co dominuje

w obrazie mikroskopowym ziarniczo zmienionego węzła. Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych, ale wykazuje tendencję do szerzenia się początkowo na inne węzły chłonne przez ciągłość, a w bardziej zaawansowanych stadiach także drogą naczyń krwionośnych do odległych struktur limfatycznych i narządów wewnętrznych np. śledziony, wątroby, szpiku, kości.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO 2008) wyróżnia następujące typy histopatologiczne HL (ICD10: C81):

1. Klasyczny HL (cHL – classical HL)
 - a) Stwardnienie guzkowe (NSHL – nodular sclerosis HL)
 - b) Postać mieszana (MCHL – Mixed cellularity HL)
 - c) Z zanikiem limfocytów (LDHL – lymphocyte depleted HL)
 - d) Bogaty w limfocyty (LRCHL – lymphocyte rich, classic HL)
2. Nieklasyczny HL – guzkowy z przewagą limfocytów (NLPHL – nodular lymphocyte-predominant HL)

[Źródło: AOTMiT-OT-434-23/2015, Szczeklik 2017]

Etiologia

Jako potencjalne czynniki etiologiczne bierze się pod uwagę predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe/infekcyjne (szczególnie w dzieciństwie i młodym wieku). Mówi się też o korelacji choroby z zakażeniami wirusowymi EBV, HTLV-I, HTLV-II, HHV-6, CMV, promieniowaniem jonizującym i immunosupresją. Sugeruje się, że powstanie nowotworowego klonu HL jest bezpośrednio konsekwencją utraty supresyjnego działania genu p53 na wzrost komórek.

[Źródło: AOTMiT-OT-434-23/2015]

Obraz kliniczny

Zwykle choroba zaczyna się niebolesnym powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych, z towarzyszącymi u ok. 30% chorych objawami ogólnymi. Są to tzw. objawy B, do których należą: utrata masy ciała o 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy, gorączka $>38^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się przez ponad 2 tygodnie bez współistnienia zakażenia, oraz wzmożona potliwość w nocy. Notuje się także znaczne osłabienie, świąd skóry, nietolerancję alkoholu. U większości pacjentów HL umiejscawia się powyżej przepony i zajmuje najczęściej węzły szyjne i śródpiersia (60-80%) oraz pachowe (20-40%). W przypadku masywnych zmian w śródpiersiu występują duszność, kaszel, w skrajnych przypadkach zespół żyły głównej górnej, a także dyskomfort w jamie brzusznej i trudności w oddawaniu moczu. Zmiany ziarnicze pozawęzłowe choroby są rzadko obserwowane, mogą występować w: kościach, nerkach, macicy, jajnikach, pęcherzu moczowym, skórze, ośrodkowym układzie nerwowym czy jądrach.

[Źródło: AOTMiT-OT-434-23/2015, Szczeklik 2017]

Epidemiologia

W Polsce każdego roku rejestrowanych jest około 800-1000 nowych zachorowań na chłoniaka Hodgkina. Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: w wieku 20-40 lat i po 50 r.ż., przy czym mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety. HL stanowi 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych. Ogólnie zachorowalność roczna wynosi 1,9/100 000, a współczynnik umieralności 0,4/100 000.

[Źródło: Szczeklik 2017]

Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania jest badanie histologiczne i immunohistochemiczne węzła chłonnego lub wycinka innej zajętej tkanki. W badaniu immunofenotypowym stwierdza się markery aktywowanych limfocytów B – CD30 i CD25, a także CD15 i CD71. Badania pomocnicze wykonywane w diagnostyce HL to morfologia krwi obwodowej, morfologia szpiku, badania obrazowe (RTG, TK, PET), laryngologiczne, czynność serca i wydolność płuc.

[Źródło: AOTMiT-OT-434-23/2015, Szczeklik 2017]

Rokowanie

W przypadku obecności do 3 niekorzystnych czynników rokowniczych odsetek 5-letnich przeżyć bez wznowy choroby po leczeniu pierwszej linii wynosi 60-80% (rokowanie korzystne), natomiast w przypadku obecności 4-7 czynników – 40-50% (rokowanie niekorzystne). Przy stosowaniu współczesnych strategii leczenia 80-90% chorych na HL zostaje trwale wyleczonych. Wieloletnie przeżycie całkowite w grupie chorych po auto-HCT wynoszą ~50%.

Do ww. niekorzystnych czynników rokowniczych należą:

1. stężenie albuminy w osoczu <4,0 g/dl
2. stężenie Hb <10,5 g/dl
3. płeć męska
4. wiek ≥45 lat
5. IV stopień zaawansowania klinicznego
6. liczba leukocytów ≥15 000/μl
7. liczba limfocytów <600/μl lub <8%.

[Źródło: Szczeklik 2017]

Leczenie

Dobór terapii zależy od stopnia zaawansowania choroby oraz czynników pogarszających rokowanie. We wczesnych stopniach zaawansowania, u chorych z postacią klasyczną chłoniaka Hodgkina leczenie polega na podaniu chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna (ABVD) w połączeniu z radioterapią z ograniczeniem do miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT). W zaawansowanych nowotworach stosuje się chemioterapię radykalną z zastosowaniem schematu ABVD lub u chorych, u których jest więcej niekorzystnych czynników rokowniczych BEACOPP eskalowany (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), dodatkowo na zmiany resztkowe zastosowanie radioterapii.

Leczenie progresji lub wznowy HL:

Wyróżnia się:

- a) oporność pierwotną choroby – progresja w trakcie leczenia lub do 3 mies. od jego zakończenia,
- b) wznowę wczesną – do 12 miesięcy po leczeniu I linii,
- c) wznowę późną – po 12 miesiącach od leczenia I linii.

W przypadku wystąpienia nawrotów/oporności najczęściej stosuje się chemioterapię wysokodawkową wspomaganą autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Przed auto-SCT podaje się ≥ 2 cykle chemioterapii II rzutu (ESHAP, ICE, DHAP, IGEV, GVD, mini-BEAM)¹, której celem jest uzyskanie przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie. Wybór schematu zależy w głównej mierze od ośrodka leczącego i charakterystyki pacjenta.

Chorzy, którzy nie kwalifikują się do auto-SCT, powinni mieć zastosowane leczenie skojarzone – chemioterapia i radioterapia. W przypadku chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, można zastosować leczenie paliatywne (gemcytabina, bendamustyna, winblastyna) ± RT oraz po co najmniej dwóch liniach leczenia brentuksymab vedotin.

[Źródło: AOTMiT-OT-434-23/2015, Szczeklik 2017]

3.1.2. Chłoniaki nieziarnicze

Definicja

Chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL) to grupa chorób nowotworowych charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub NK. Z powodu morfologicznej i funkcjonalnej heterogenności komórek limfoidalnych, a także ich obecności w wielu narządach, NHL są zróżnicowane pod względem histopatologicznym i klinicznym.

[Źródło: Szczeklik 2017]

Etiologia

Etiologia większości NHL nie jest znana. Do czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem na NHL należą czynniki środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Istotną rolę odgrywają też predyspozycje genetyczne.

Wśród czynników sprzyjających powstawaniu nowotworów układu chłonnego wymienia się:

- czynniki środowiskowe: związki chemiczne (np. aromatyczne związki cykliczne, związki ochrony roślin), czynniki fizyczne (np. promieniowanie jonizujące),
- zakażenia wirusowe (*Epstein-Barr*, HTLV-1, HIV, HHC-8, HCV C),

1 ESHAP - arabinozyd cytozyny, cisplatyna, etopozyd, metylprednizon; ICE – etopozyd, ifosfamid, karboplatyna; DHAP - arabinozyd cytozyny, cisplatyna, deksametazon; IGEV – gemcytabina, ifosfamid, prednizon, winorebina; GVD – gemcytabina; winorebina; arabinozyd cytozyny; mini-BEAM - Arabinozyd cytozyny, etopozyd, karmustyna; melfalan.

- zakażenia bakteryjne (np.: *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdoferi*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psitaci*),
- choroby autoimmunologiczne,
- niedobory immunologiczne: wrodzone (zespół Wiskotta i Aldricha, zespół ataksja-teleangiektazja), oraz nabyte (AIDS, immunosupresyjny zespół przeszczepowy),
- przebyta chemioterapia.

Bez względu na etiologię, w patogenezie istotną rolę odgrywają zaburzenia genetyczne. Najczęstsze nieprawidłowości w materiale genetycznym dotyczą translokacji, w wyniku których dochodzi do wzmocnienia onkogenów, oraz mutacji i delecji genów supresorowych, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń regulacji cyklu komórkowego, różnicowania i dojrzewania komórek.

[Źródło: AOTMiT-OT-434-23/2015, Szczeklik 2017]

Obraz kliniczny

Na obraz kliniczny chłoniaków składają się trzy czynniki: powiększenie węzłów chłonnych, objawy spowodowane narastaniem guza w obszarze pozawęzłowym, objawy nacieczenia szpiku oraz objawy ogólne.

Powiększenie węzłów chłonnych przebiega zazwyczaj powoli - węzły są na ogół niebolesne, o średnicy >2 cm, z tendencją do zrastania się w pakiety. W przebiegu NHL może zdarzyć się okresowe zmniejszanie się rozmiarów powiększonych węzłów chłonnych, co utrudnia różnicowanie między chłoniakiem a powiększenie reaktywnym. Powiększone węzły chłonne śródpiersia bądź jamy brzusznej w przebiegu chłoniaka mogą prowadzić do wystąpienia zespołu żyły głównej górnej i gromadzenia płynu w jamie opłucnej lub wodobrzusza i obrzęku kończyn dolnych.

Objawy guza w obszarze pozawęzłowym są zróżnicowane i uzależnione od lokalizacji guza. Mogą obejmować bóle brzucha występujące wskutek znacznego powiększenia wątroby lub śledziony oraz żółtaczkę będącą wynikiem nacieczenia wątroby. Powiększenie śledziony i nacieczenie szpiku skutkuje także zaburzeniami morfologii krwi – niedokrwistością, małopłytkowością i leukopenią. Inne objawy związane z powiększaniem guza obejmują: krwawienia i objawy niedrożności przewodu pokarmowego, zespoły złego wchłaniania, objawy neurologiczne pochodzenia ośrodkowego i obwodowego, duszności i wysięk w jamie opłucnej.

Nacieczenie szpiku skutkuje przede wszystkim leukocytozą, rzadziej leukopenią, niedokrwistością i małopłytkowością. Niedokrwistość towarzysząca NHL nie zawsze świadczy jednak o zajęciu szpiku – może być związana ze współistniejącymi chorobami o podłożu hemolitycznym lub wskutek utraty krwi w przypadku lokalizacji chłoniaka w obrębie przewodu pokarmowego.

Chłoniakom nieziarnicznym towarzyszą także objawy ogólne, takie jak gorączka, nocne poty i utrata masy ciała i świadczą one o aktywności procesu nowotworowego, dlatego występują przed rozpoczęciem leczenia, w okresie progresji lub znacznego zaawansowania choroby, a także transformacji histologicznej chłoniaka powolnego w postać agresywną.

[Źródło: AOTMiT-OT-434-23/2015, Szczeklik 2017]

Epidemiologia

Częstość występowania chłoniaków nieziarnicznych zależy od obszaru geograficznego i wynosi 2-18/100 000 mężczyzn oraz 1-11/100 000 kobiet. Zapadalność stale rośnie, ale przyczyna tego zjawiska nie jest znana, w Polsce szacowana jest na kilkanaście nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. Pierwszy szczyt zachorowania przypada na 2. i 3. dekadę życia, a drugi na 6. i 7. Większość NHL to rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%) i komórek NK (2%). Najczęstsze typy NHL to chłoniak rozlany z dużych komórek B (30–35%) i chłoniak grudkowy (10–20%).

[Źródło: Szczeklik 2017]

Rozpoznanie

Ostateczne rozpoznanie NHL ustala się wyłącznie na podstawie badania histologicznego, do którego pobierany jest cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. W przypadku podejrzenia NHL ocenę histologiczną należy rozszerzyć o badania immunofenotypowe. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych pozwala na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego. Rzadziej diagnostykę NHL uzupełnia się badaniami molekularnymi i cytogenetycznymi. U każdego chorego z rozpoznaniem chłoniakiem nieziarnicznym należy przeprowadzić dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe w celu wyboru odpowiedniego leczenia, oceny stopnia zaawansowania choroby i rokowania. Podstawowe badania obejmują ocenę objawów ogólnych z oceną wydolności czynnościowej chorego wg ECOG, EKG i echokardiografię (u pacjentów, u których planowane jest zastosowanie antracyklin), badania obrazowe umożliwiające lokalizację węzłowych i pozawęzłowych zmian chorobowych – tomografię komputerową, biopsję szpiku, rezonans magnetyczny, pozytonową tomografię emisyjną, badania endoskopowe przez punkcję łydźwiową. Diagnostyka laboratoryjna obejmuje morfologię krwi obwodowej, biochemiczne wskaźniki czynności wątroby i nerek, aktywność LDH w surowicy, stężenie

β_2 -mikroglobuliny w surowicy, bezpośredni test antyglobulinowy, elektroforezę białek surowicy i stężenie immunoglobulin (w przypadku NHL powolnych), badania w kierunku zakażeń HIV, HBV, HCV, EBV i CMV.

Do określenia stopnia zaawansowania chłoniaków nieziarnicznych powszechnie używa się klasyfikacji Ann Arbor, która przypisuje chłoniakowi stopień I-IV i typ A lub B (gdzie A – brak, B- obecność objawów ogólnych choroby).

Tabela 3. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarnicznych wg zmodyfikowanej klasyfikacji z Ann Arbor

Stopień	Zasięg zmian węzłowych	Zasięg zmian pozawęzłowych (E)
Ograniczony		
I	jeden węzeł chłonny lub jedna grup przyległych węzłów chłonnych	pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	≥2 grupy węzłów chłonnych po jednej stronie przepony	stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym zajęciem narządu pozawęzłowego przez ciągłość
II masywny	stopień II jak wyżej oraz masywna zmiana węzłowa	nie dotyczy
Zaawansowany		
III	węzłów chłonne po obu stronach przepony lub węzły chłonne powyżej przepony w równoczesny zajęciem śledziony	nie dotyczy
IV	zajęcie narządu pozalimfatycznego nie przez ciągłość z zajętejmi węzłami chłonnymi	nie dotyczy
Migdałki, pierścień Waldeyera i śledzionę uznaje się za tkankę węzłową.		

Na decyzje terapeutyczne wpływ ma również stwierdzenie występowania czynników rokowniczych przed rozpoczęciem leczenia.

[Źródło: AOTMiT-OT-434-23/2015, Szczeklik 2017]

Rokowanie

Rokowanie różni się w zależności od typu nowotworu. Chorzy bez leczenia przeżywają w przypadku chłoniaków powolnych od kilku do kilkunastu lat, chorzy z NHL agresywnym kilka do kilkunastu miesięcy, natomiast chorzy z bardzo agresywnym NHL kilka-kilkanaście tygodni.

Tabela 4. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) dla chłoniaków

Czynnik	Wartość obciążająca rokowanie
IPI dla chorych w wieku >60 lat	
Zaawansowanie chłoniaka wg skali Ann Arbor	III lub IV
Stan sprawności chorego wg skali ECOG	≥2
Stężenie LDH w surowicy	Przekracza normę
Liczba lokalizacji pozawęzłowych	>1
IPI dla chorych w wieku ≤60 lat	
Stan ogólny chorego wg skali ECOG	≥2
Zaawansowanie chłoniaka wg skali Ann Arbor	III lub IV
Stężenie LDH w surowicy	Powyżej normy
Wyniki dla chorych: w wieku >60 lat: 0 lub 1 – małe ryzyko, 2 – pośrednio małe, 3 – pośrednio duże, 4 lub 5 – duże; w wieku ≤60 lat: 0 lub 1 – małe, 2 lub 3 – duże.	

[Źródło: AOTMiT-OT-434-23/2015, Szczeklik 2017]

Leczenie

Wybór metody leczenia zależy od typu histologicznego i stopnia zaawansowania klinicznego chłoniaka oraz od obecności określonych czynników rokowniczych na początku choroby. Do celów klinicznych i ułatwienia wyboru leczenia NHL dzieli się na chłoniaki powolne, agresywne i bardzo agresywne.

NHL powolne – do tej grupy zalicza się: większość chłoniaków B-komórkowych i niektóre chłoniaki linii T (ziarniniaka grzybiastego, białaczkę prolimfocytową T-komórkową, białaczkę z dużych ziarnistych limfocytów T, przewlekłe choroby limfoproliferacyjne z komórek NK, chłoniaka anaplastycznego T-komórkowego). Większość chłoniaków powolnych może ulec histologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, wymagające leczenia jak postaci agresywne. W 85% przypadków chłoniaków powolnych choroba jest od początku zaawansowana (III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor). W przypadkach, które nie wymagają natychmiastowego rozpoczęcia leczenia, należy wstrzymać się z jego rozpoczęciem do czasu progresji choroby. Wskazaniem do rozpoczęcia terapii może być pojawienie się objawów ogólnych choroby, znaczne powiększenie

węzłów chłonnych lub narządów wewnętrznych (wątroby lub śledziona), istotne nacieczenie szpiku oraz klinicznie „złośliwa” lokalizacja chłoniaka (np. w obrębie OUN, pierścienia Waldeyera, przewodu pokarmowego).

Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) lub analogi puryn (fludarabina, kladrybina) stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu. Leczenie składa się z 6-8 cykli, podawanych w odstępach 3 tygodni. Schematów złożonych z analogów puryn należy unikać w terapii pierwszego rzutu w przypadku planowanej kolekcji komórek macierzystych do autologicznego przeszczepienia. W takich przypadkach oraz po stwierdzeniu oporności na wcześniejsze leczenie zaleca się chemioterapię wielolekową wg schematu CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), CHOP (cyklofosfamid, doxorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub połączenie analogów puryn z cyklofosfamidem i mitoksantronem. Chociaż remisje chłoniaków nieziarnicznych powolnych są częste (>50%), to trwają one krótko – od kilku do kilkunastu miesięcy. W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji choroby stosuje się różne formy immunoterapii. W chłoniakach B-komórkowych najczęściej stosowany jest rytuksymab – przeciwciało monoklonalne, podawane w połączeniu z terapią pierwszego rzutu, a następnie w monoterapii jako leczenie podtrzymujące remisję choroby.

NHL agresywne – do tej grupy zalicza się chłoniaki B-komórkowe: chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) oraz jego liczne warianty morfologiczne i kliniczne oraz większość obwodowych chłoniaków T-komórkowych.

Cechują się one znaczną chemiowrażliwością. Odsetek uzyskiwanych całkowitych remisji (CR) przekracza 60%, a częstość wyleczeń wynosi 40-50%. U chorych na DLBCL z ≥ 3 obciążającymi czynnikami rokowniczymi, odsetek CR nie przekracza 45%, a 5 lat przeżywa tylko 25% chorych. U chorych dobrze rokujących (<3 obciążające czynniki rokownicze) wyniki leczenia są znacznie lepsze: odsetek CR wynosi >80%, a 5-letnich przeżyć ok. 70%.

Leczenie NHL agresywnych powinno być zastosowane jak najwcześniej, uwzględniać czynniki rokownicze oraz zakładać uzyskanie CR i wyleczenia. Zastosowanie jedynie standardowej chemioterapii u chorych obciążonych małym ryzykiem i uzyskujących CR jest wystarczające, zwłaszcza wobec ryzyka wczesnych i późnych powikłań wysokodawkowanej chemioterapii i radioterapii. Jednak w grupie chorych obciążonych dużym ryzykiem, w której prawdopodobieństwo uzyskania remisji i wyleczenia za pomocą standardowej chemioterapii jest niewielkie, intensyfikacja leczenia poprzez zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych (auto-HCT) jest uzasadnionym, choć nie przez wszystkich akceptowanym sposobem postępowania.

Leczeniem z wyboru agresywnych chłoniaków B-komórkowych (CD20+) o ograniczonym stopniu zaawansowania (I-II wg klasyfikacji z Ann Arbor) jest immunochemioterapia w 2-4 cyklach wg schematu R-CHOP (rytuksymab+CHOP) lub pochodnych, w odstępach 2 (R-CHOP-14) lub 3 (R-CHOP-21) tygodni i uzupełniające napromieniowanie miejsc pierwotnej lokalizacji chłoniaka.

Wyniki leczenia chłoniaków agresywnych o stopniu zaawansowania klinicznego III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor są gorsze. W tych przypadkach standardem jest zastosowanie 6-8 cykli immunochemioterapii wg schematu R-CHOP-14, R-CHOP-21 lub pochodnych. W przypadku obecności nie więcej niż 2 obciążających czynników rokowniczych i uzyskania CR należy rozważyć po zakończeniu chemioterapii uzupełniające napromieniowanie miejsca pierwotnej dużej masy guza (>7-10 cm). U chorych, którzy nie uzyskali CR po chemioterapii lub immunochemioterapii pierwszego rzutu, należy rozważyć napromieniowanie obszarów aktywnej tkanki chłoniakowej pozostałej po leczeniu i/lub zastosowanie chemioterapii alternatywnej. Po wykazaniu chemiowrażliwości i uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi przeciwnowotworowej należy kwalifikować chorego do wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HCT. Zastosowanie intensywnej chemioterapii i auto-HCT należy także rozważyć jako konsolidację leczenia pierwszego rzutu, po którym uzyskano CR, u chorych do 65 rż., mających 3-5 obciążających czynników rokowniczych stwierdzanych na początku choroby. Chorzy, u których nie można przeprowadzić intensywnej chemioterapii ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej.

Spośród chłoniaków z komórek T zaliczyć tu można zespół Sezary'ego oraz skórny chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony. Celem leczenia jest uzyskanie długiego życia z chorobą oraz poprawa jego jakości. Wyleczenie dotyczy tylko pojedynczych przypadków. Leczenie co do zasady przebiega zgodnie z protokołami stosowanymi w przypadku innych chłoniaków agresywnych (monoterapia cytostatyczna za pomocą leków alkilujących lub analogów puryn, chemioterapia wg schematu CHOP).

NHL bardzo agresywne – do tej grupy zalicza się białaczkę B-limfoblastyczną, białaczkę limfoblastyczną T-komórkową oraz chłoniaka Burkitta. Ze względu na znaczną dynamikę procesu nowotworowego należy jak najszybciej rozpocząć chemioterapię i profilaktykę zmian w OUN. Przed rozpoczęciem właściwego leczenia przeciwnowotworowego należy chorego odpowiednio nawodnić (diureza dobową >2,5 l) i podać allopurynol 600-800 mg/d doustnie w celu zapobieżenia zespołowi rozpadu nowotworu. Aby uniknąć wystąpienia tego zespołu wskazana jest także wstępna (kilkudniowa) chemioterapia cytoredukcyjna oparta na kortykoterapii

(w przypadku białaczek) lub schemacie CVP/CHOP (chłoniak Burkitta). We wszystkich podtypach białaczek stosuje się podobną chemioterapię indukującą i konsolidującą. Duża masa guza (>7-10 cm) wymaga ponadto uzupełniającej radioterapii. Dalsze leczenie, w tym auto-HCT, zależy od występowania czynników ryzyka na początku choroby. Leczeniem z wyboru u chorych o złym rokowaniu, po ukończeniu leczenia indukcyjnego i konsolidacji, jest zastosowanie chemioterapii wysokodawkowanej i auto-HCT.

W przypadku chłoniaka Burkitta po nawodnieniu i wstępnej chemioterapii cytoredukcyjnej, u chorych obciążonych małym ryzykiem zaleca się podanie 3 cykli CODOX-M, w odstępach 3 tygodni, zawierających metotreksat w dużej dawce, cyklofosfamid, winkrystynę i doksorubicynę. Chorzy obciążeni dużym ryzykiem powinni otrzymać 2 cykle CODOX-M (cykl 1 i 3), naprzemiennie z 2 cyklami IVAC zawierającymi ifosfamid, etopozyd, cytarabinę (cykl 2 i 4). W każdym przypadku obowiązuje profilaktyka zmian w OUN poprzez dokanałowe podanie metotreksatu i cytarabiny.

[Źródło: AOTMiT-OT-434-23/2015]

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac Agencja otrzymała 1 opinie eksperta dotyczącą stosowania doksorubicyny w przedmiotowych wskazaniach. W opinii ekspert nie podaje danych dotyczących liczebności populacji docelowej.

Poniżej zamieszczono liczbę zachorowań na chłoniaki w Polsce w 2015 r., jednak należy mieć na uwadze, że nie jest możliwe oszacowanie liczebności populacji, która mogłaby być leczona doksorubicyną liposomalną, ponieważ nie wiadomo jaki odsetek populacji ze wskazanymi rozpoznaniem (określonymi w klasyfikacji ICD-10 kodami C81, C82, C83, C84 i C85 wraz z podkodami) posiada określone w zleceniu współistniejące istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz przeciwwskazania.

Tabela 5. Liczba bezwzględna zachorowań na chłoniaki w Polsce w 2015 roku

Rozpoznanie wg ICD-10	Liczba bezwzględna zachorowań u mężczyzn	Liczba bezwzględna zachorowań u kobiet	Razem
C81 Choroba Hodgkina	377	380	757
C82 Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)	205	267	472
C83 Chłoniaki nieziarniczny	832	776	1608
C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T	122	115	237
C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych	418	429	847

Źródło: KRN 2017

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną *doxorubicinum*, w zakresie wskazań pozarejestacyjnych określonych w załączniku C.21.b. w katalogu chemioterapii. Obecnie we wnioskowanych wskazaniach, ze środków publicznych finansowany jest jeden produkt leczniczy w ramach leków stosowanych w chemioterapii, zawierający substancję będącą przedmiotem niniejszego zlecenia.

Tabela 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka leku	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg;
Refundowane opakowanie	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. po 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)
Kod ATC	L01DB01
Substancja czynna	Doxorubicinum
Droga podania	Dożylnie (i.v.)
Wskazania zarejestrowane	w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest wskazany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami
Wnioskowane wskazanie	<p>Rozpoznanie wg ICD-10: C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9, C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9, C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9, C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9.</p> <p>U pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wymienionych poniżej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Choroba wieńcowa; 2. Łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%; 3. Cukrzyca insulinozależna; 4. Utrwalone migotanie przedsionków; 5. Arytmia komorowa; 6. Umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej; 7. Nadciśnienie tętnicze z pow. kłaniami; 8. Przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej ≥ 200 mg/m²; <p>Z uwzględnieniem przeciwwskazań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA); 2. Dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF<40%; 3. Przebyty zawał serca <6 tygodni; 4. Udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie; 5. Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze; 6. Niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV).
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dokсорubicyna może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoizomerazy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. Dokсорubicyna w liposomach w porównaniu do konwencjonalnej dokсорubicyny nie okazała się bardziej aktywna w liniach komórek opornych na dokсорubicynę <i>in vitro</i> . U zwierząt dokсорubicyna w liposomach wykazywała zmniejszenie dystrybucji do serca, błony śluzowej żołądka i jelit w porównaniu z konwencjonalną dokсорubicyną, jednocześnie utrzymując skuteczność przeciwnowotworową w doświadczalnych guzach.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 13 lipca 2000, Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 lipca 2010 EU/1/00/141/001-002
Podmiot odpowiedzialny	Teva B.V. (Holandia)
Źródła: ChPL Myocet; Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67)	

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zastosowanie *doxorubicinum liposomanum nonpegylatum* w przedmiotowym wskazaniu było już przedmiotem oceny Agencji i Rady Przejrzystości (opinia Rady Przejrzystości z października 2013 r. i listopada 2015 r.).

Tabela 7. Opinie/uchwały Rady Przejrzystości Agencji dotyczące ocenianych leków

Data i nr stanowiska/ uchwały	Wskazanie	Opinia / Uzasadnienie
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 230/2015 z dnia 16.11.2015</p>	<p>Inne niż określone w ChPL, zakwalifikowane do poniższych rozpoznaw wg ICD-10: C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9, C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9, C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9, C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9.</p> <p>U pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wymienionych poniżej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Choroba wieńcowa; 2. Łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%; 3. Cukrzyca insulinozależna; 4. Utrwalone migotanie przedsionków; 5. Arytmia komorowa; 6. Umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej; 7. Nadciśnienie tętnicze z powikłaniami; 8. Przebyta w przeszłości terapia dokсорubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łączzonej ≥ 200 mg/m²; <p>z uwzględnieniem przeciwwskazań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Objawowa niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA); 2. Dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF<40%; 3. Przebyty zawał serca <6 tyg.; 4. Udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie; 5. Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze; 6. Niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III/IV). 	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Myocet proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), doxorubicinum, 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), kod EAN 5909990213559, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Dokсорubicyna jest jednym z podstawowych środków stosowanych w schematach wielolekowych leczenia nowotworów w tym chłoniaków. Postać liposomalna tego leku zapewnia dłuższą ekspozycję komórek nowotworowych na działanie tego preparatu oraz zmniejsza toksyczność w szczególności kardiotoksyczność (PTOK 2013 oraz stanowisko eksperckie 2013). Wg amerykańskich rekomendacji klinicznych (NCCN 2015) dotyczących chłoniaków niezaiarnicznych, zasadne jest użycie liposomalnej dokсорubicyny u pacjentów z niską frakcją wyrzutową lewej komory.</p> <p>W przypadku braku możliwości leczenia dokсорubicyną konwencjonalną, zastosowanie postaci liposomalnej, pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych o ograniczonej wiarygodności, może umożliwić uzyskanie zamierzonej efektywności klinicznej u pacjentów chorujących na chłoniaki.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 284/2013 z dnia 21.10.2013</p>	<p>Inne niż określone w ChPL, tj. leczenie chłoniaków (kody ICD-10: C81-C85) w przypadku współistnienia istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych takich jak:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Choroba wieńcowa; 2. Łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%; 3. Cukrzyca insulinozależna; 4. Utrwalone migotanie przedsionków; 5. Arytmia komorowa; 6. Umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej; 7. Nadciśnienie tętnicze z powikłaniami; 8. Przebyta w przeszłości terapia dokсорubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łączzonej ≥ 200 mg/m²; <p>z uwzględnieniem przeciwwskazań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Objawowa niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA); 2. Dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF<40%; 3. Przebyty zawał serca <6 tyg.; 4. Udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie; 5. Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze; 6. Niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III/IV). 	<p>Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię dot. stosowania preparatu Myocet (doxorubicin), EAN 5909990213559, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobów podawania odmiennych niż określone w ChPL tj. w leczeniu chłoniaków, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia dokсорubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łączzonej ≥ 200 mg/m², z uwzględnieniem wymienionych w zleceniu przeciwwskazań.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Dokсорubicyna konwencjonalna jest jednym z podstawowych środków stosowanych w schematach wielolekowych leczenia wielu nowotworów w tym także chłoniaków. Ograniczeniem stosowania dokсорubicyny jest istotne ryzyko kardiotoksyczności, stanowiącej drugą przyczynę zgonu po progresji choroby wśród pacjentów z chłoniakami. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na dokсорubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej.</p> <p>W przypadku braku możliwości leczenia dokсорubicyną konwencjonalną, zastosowanie postaci liposomalnej (Myocet), pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych, może umożliwić uzyskanie zamierzonej efektywności terapeutycznej przy istotnie obniżonym ryzyku występowania powikłań, w tym kardiotoksyczności. Wymienione czynniki ryzyka zdarzeń</p>

		sercowo -naczyniowych: choroba wieńcowa, cukrzyca insulinozależna, utrwalone migotanie przedsionków, łagodna arytmia komorowa, nadciśnienie tętnicze z powikłaniami nie stanowią przeciwwskazania do zastosowania doxorubicyny konwencjonalnej.
--	--	---

Źródła:

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/156/ORP/U_34_361_151116_opinia_230_Myocet_off_label.pdf dostęp: 13.07.2018
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/294/ORP/U_31_497_131021_opinia_284_dokxorubicyna_Myocet.pdf dostęp: 13.07.2018

4.3. Alternatywne technologie medyczne

W toku prac Agencja otrzymała 1 opinie eksperta dotyczącą stosowania doxorubicyny w przedmiotowych wskazaniach. Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W opinii ekspert podaje informację, że brak jest opcjonalnych technologii.

Na podstawie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia DLBCL za komparator można by uznać pegylovaną doxorubicynę liposomalną. Zgodnie z Obwieszczeniem pegylovaną doxorubicynę liposomalną zawiera produkt leczniczy Caelyx, który refundowany jest we wskazaniach wymienionych w załączniku C.22. do Obwieszczenia tj. wg kodów ICD-10: C46 mięsak Kaposi'ego (wraz z podkodami C.46.0, C46.1, C46.2, C46.3, C46.7, C46.8, C46.9), C50 nowotwór złośliwy sutka (wraz z podkodami C50.0, C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5, C50.6, C50.8, C50.9), C56 nowotwór złośliwy jajnika, oraz C90 szpiczak mnogiej (wraz z podkodami C90.0, C90.1, C90.2). Produkt leczniczy Caelyx nie posiada rejestracji we wskazaniach zgodnych ze zleceniem, w takim przypadku, podobnie jak oceniany produkt leczniczy, byłby on używany w terapii jako off-label.

Dokxorubicyna liposomalna pegylowana była wcześniej przedmiotem oceny Agencji, gdzie przedmiotem oceny były wskazania wg kodów ICD-10: C81.9, C83.9 oraz C84.1, jednakże bez współistnienia istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych z uwzględnieniem przeciwwskazań. W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły Opinii Rady Przejrzystości.

Tabela 8. Opinie/uchwały Rady Przejrzystości Agencji dotyczące alternatywnej technologii medycznej

Data i nr stanowiska/ uchwały	W sprawie	Opinia / Uzasadnienie
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 160/2014 z dnia 26.05.2014	Usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doxorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81.9, C83.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doxorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD -10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona), C83.9 (rozlany chłoniak niezłazniczy, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego doxorubicynę liposomalną pegylovaną stosowanego w ramach chemioterapii nie standardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.” Uzasadnienie „Dokxorubicyna liposomalna pegylowana jest znacząco mniej kardiotoxyczna od samej doxorubicyny. Lekarze mają dlatego podstawę, aby u chorych z uszkodzonym mięśniem sercowym rozważyć zastosowanie doxorubicyny liposomalnej. Zastosowanie doxorubicyny liposomalnej pegylowanej we wskazaniu C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) i C83.9 (rozlany chłoniak niezłazniczy, nieokreślony) znajduje oparcie w dedykowanych badaniach klinicznych. Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania ICD -10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona).”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2014 z dnia 28.01.2014	Usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doxorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49, C49.5, C57.0, C84.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doxorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, jednakże tylko u pacjentów z przeciwwskazaniami do doxorubicyny w innej postaci. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego doxorubicynę liposomalną pegylovaną, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.” Uzasadnienie „Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał, że doxorubicyna liposomalna pegylowana jest, ale stosunkowo rzadko, rekomendowana we wnioskowanych wskazaniach (częstsze są odwołania do doxorubicyny konwencjonalnej). Spośród rekomendacji [...] pięciu dotyczących choroby Sezary'ego, tylko trzy uwzględniały stosowanie doxorubicyny liposomalnej w toku leczenia. [...] Inne z amerykańskich towarzystw – USCLC, zaleca m.in. włączenie doxorubicyny

		liposomalnej do drugiej linii leczenia choroby Sezary'ego. <u>Liposomalna i liposomalna pegylowana postać doksorubicyny wykazały korzystny profil toksyczności z lepszymi wynikami dotyczącymi kardiotoxyczności, mniejszą liczbą zdarzeń w postaci mielosupresji, alopecji, mdłości oraz wymiotów. Korzystniejsza wartość indeksu terapeutycznego liposomalnych postaci antracyklin, bez pogarszania wyników skuteczności klinicznej, świadczy o korzyści z ich zastosowania, czyniąc je odpowiednim wyborem terapeutycznym w przypadku terapii osób starszych, pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności oraz chorych uprzednio poddawanych terapii antracyklinami.</u> W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w żadnym z omawianych wskazań"
--	--	---

Źródła:

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/084/SRP/U_19_304_140526_stanowisko_160_doksorubicyna_chem_niest.pdf
(dostęp 10.09.2018)

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/300/SRP/U_5_73_140128_stanowisko_41_doksorubicyna_peg_C49_C49.pdf
(dostęp 10.09.2018)

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała 1 opinię eksperta dotyczące stosowania doxorubicyny w przedmiotowych wskazaniach. Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Ekspert dr n. med. Beata Jagielska (Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej) wskazuje, że „u chorych obciążonych kardiologicznie istnieje konieczność usunięcia ze schematu antracykliny, co wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności leczenia. Włączenie leczenia opartego na *doxorubicinum liposomanum* (poza wskazaniami ChPL) pozwala na uzyskanie większej skuteczności leczenia”.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii

6.1. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- Alberta Health Services <https://www.albertahealthservices.ca/>,
- British Society for Haematology <https://b-s-h.org.uk/>,
- National Comprehensive Cancer Network <https://www.nccn.org/>,
- American Society of Clinical Oncology <https://www.asco.org/>,
- Cancer Care Ontario <https://www.cancercareontario.ca/en>,
- European Society for Medical Oncology <https://www.esmo.org/>,
- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/>,
- Multinational Association of Supportive Care in Cancer <https://www.mascc.org/>,
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.07.2018 r. z zastosowaniem słów kluczowych: 'lymphoma', 'lymphomas', 'hodgkin lymphoma', 'non hodgkin's lymphoma', 'b-cell lymphoma', 't-cell lymphoma', 'burkitt lymphoma', 'mantle cel lymphoma'. Miało ono na celu aktualizację wyszukiwania dokonanego w poprzednim raporcie.

Odnaleziono 11 wytycznych klinicznych, różnych organizacji lub towarzystw naukowych odnoszących się do profilaktyki i leczenia chłoniaków (kody ICD-10: C81-C85). Opisano 5 rekomendacji, w których została wymieniona dokсорubicyna liposomalna. Tylko jedna rekomendacja wymienia stosowanie niepegylowanej dokсорubicyny liposomalnej (NPLD). Przegląd odnalezionych wytycznych, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Przedmiot wytycznych	Rekomendowane interwencje
Alberta Health Services, AHS 2018 * (Alberta, Kanada)	Ziarniniak grzybiasty (C84.0) Choroba Sezary'ego (C84.1)	We wczesnych stadiach (I-IIA), preferowane jest leczenie terapiami ukierunkowanymi na skórę (fototerapia, steroidy do stosowania miejscowego, iperyt azotowy). W przypadkach odpornej lub postępującej choroby skóry leczenie można łączyć z modyfikatorami odpowiedzi biologicznej (IFN, retinoidy). Chemioterapia prowadzi do krótkich czasów remisji, dlatego powinna być zarezerwowana po wypróbowaniu innych terapii. Jej stosowanie powinno być ograniczone do guza (T3) lub bardziej zaawansowanych stadiów. Monoterapia (metotreksat w niskiej dawce, gemcytabina) jest zwykle preferowana w porównaniu z chemioterapią skojarzoną (np. CHOP), chyba że pacjent ma rozległe obciążenie chorobowe. Chemioterapia jednodawkowa, gemcytabina, i liposomalna dokсорubicyna stanowią trzecią linię leczenia. <i>Skala siły dowodów i rekomendacji: brak danych</i> <i>Źródła finansowania: brak źródeł finansowania</i>
British Society for Haematology BSH 2016 (UK)	Chłoniaki niezziarnicze rozlane (C83)	Należy rozważyć modyfikacje schematu R-CHOP w zakresie dawkowania i/lub indywidualnego dostosowania leków dla osób u których standardowe leczenie jest nieodpowiednie (jakość dowodów: 2C). Wytyczne opisują, że u pacjentów ze współistniejącymi chorobami serca lub czynnikami ryzyka może być wymagane zastąpienie dokсорubicyny. Wytyczne wymieniają dwa alternatywne schematy: <ul style="list-style-type: none"> • R-GCVP (rytuksymab, gemcytabina, winkrystyna, prednizon) • R-COMP14 (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, NPLD, prednizon). <i>Skala siły dowodów i rekomendacji: nie opisano</i> <i>Źródła finansowania: wszelkie wydatki zostały pokryte przez BCSH</i>
National Comprehensive Cancer Network NCCN 2018b (USA)	Chłoniaki niezziarnicze rozlane (C83)	Terapia pierwszego rzutu u pacjentów z nieprawidłową czynnością lewej komory: <ul style="list-style-type: none"> • RCEPP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna), • RCDOP (rytuksymab, cyklofosfamid, liposomalna dokсорubicyna**, winkrystyna, prednizon), • DA-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, dokсорubicyna) + rytuksymab, • RCEOP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon)

Organizacja, rok (kraj/region)	Przedmiot wytycznych	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • RGCVP (rytuksymab, gemcytabina, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon). Terapia pierwszego rzutu dla bardzo słabych pacjentów i pacjentów >80 lat z chorobami współistniejącymi: • RCEPP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna), • RCDOP (rytuksymab, cyklofosfamid, liposomalna doxorubicyna*, winkrystyna, prednizon), • R-mini-CHOP, • RGCVP (rytuksymab, gemcytabina, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon). <p><i>Skala siły dowodów i rekomendacji: Kategoria 2A (w oparciu o dowody na niższym poziomie)</i> <i>Źródła finansowania: brak informacji</i></p>
National Comprehensive Cancer Network NCCN 2018a * (USA)	Chłoniak Hodgkina (C81)	<p>Terapia drugiej linii w opornym lub nawrotowym klasycznym HL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab vedotin w monoterapii lub w skojarzeniu ze schematami drugiej linii, • DHAP (deksametazon, cisplatyna, duże dawki cytarabiny), • ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, duże dawki cytarabiny, cisplatyna), • Gemcytabina/bendamustyna/winorelbina, • GVD (gemcytabina, winorelbina, liposomalna doxorubicyna), • ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), • IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina). <p><i>Skala siły dowodów i rekomendacji: Kategoria 2A (w oparciu o dowody na niższym poziomie)</i> <i>Źródła finansowania: brak informacji</i></p>
National Comprehensive Cancer Network NCCN 2018c * (USA)	Obwodowe i skórne chłoniaki z komórek T (C84)	<p>Liposomalna doxorubicyna wymieniana jest jako alternatywne leczenie w terapii drugiego rzutu w schemacie GVD (gemcytabina, winorelbina, liposomalna doxorubicyna).</p> <p><i>Skala siły dowodów i rekomendacji: Kategoria 2A (w oparciu o dowody na niższym poziomie)</i> <i>Źródła finansowania: brak informacji</i></p>
<p>* Wytyczne te nie odnoszą się do przypadku współistnienia istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. **Wytyczne odnoszą się do źródeł, w których mowa jest o pegylowanej doxorubicynie liposomalnej, tj. produkt leczniczy Caelyx. Skróty: HL- Chłoniak Hodgkin'a</p>		

W leczeniu ziarniniaka grzybiastego i choroby Sezary'ego, chemioterapia jednodawkowa, gemcytabina, i liposomalna doxorubicyna stanowią trzecią linię leczenia (AHS 2018). Lek ten wymieniany jest w schemacie GVD i zalecany jest do stosowania jako druga linia leczenia przy Chłoniaku Hodgkina (NCCN 2018), alternatywnie w terapii drugiego rzutu w leczeniu chłoniaka obwodowego i skórno-epiteliomowego z komórek T (NCCN 2018). U pacjentów >80 r.ż. i u pacjentów z nieprawidłową czynnością lewej komory, doxorubicyna liposomalna wymieniona jest w schemacie leczenia RCDOP (NCCN 2018b). U pacjentów, u których niemożliwe jest zastosowanie doxorubicyny, należy zastosować schemat leczenia R-COMP14 (BSH 2014).

Ekspert kliniczny dr n. med. Beta Jagielska w swojej opinii przekazała publikację Szmit 2013, będącą stanowiskiem ekspertów nt. stosowania NPLD u chorych na chłoniaki ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Stanowisko wskazuje, że doxorubicyna jest podstawowym lekiem w standardowych protokołach chemioterapii w leczeniu różnych rodzajów chłoniaków niezłośliwych i złośliwych. Poważnym ograniczeniem użycia doxorubicyny jest kardiotoxyczność, stwarzająca problemy zwłaszcza u chorych z już istniejącymi problemami kardiologicznymi. Usunięcie doxorubicyny z leczenia znacznie zmniejsza skuteczność przeciwnowotworową, w tej sytuacji celowe jest zastępowanie preparatu konwencjonalnego preparatem liposomalnym, który ma mniejszą kardiotoxyczność. Dokument ten podaje, że zastosowanie NPLD zamiast konwencjonalnej doxorubicyny jest wskazane w leczeniu chłoniaków (ICD10: C81–C85) w przypadku współwystępowania istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i z uwzględnieniem przeciwwskazań (wskazania i przeciwwskazania zgodne z załącznikiem C.21.b do Obwieszczenia).

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <http://www.pbs.gov.au/>
- Haute Autorité de Santé <http://www.has-sante.fr/>
- Ministry of Health and Long-Term Care <http://www.health.gov.on.ca/>
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/>
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee <https://www.pharmac.health.nz/>

- Scottish Medical Consortium <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- The National Institute for Health and Care Excellence <http://www.nice.org.uk/>
- Ireland National Centre for Pharmacoeconomics <http://www.ncpe.ie/>
- All Wales Medicines Strategy Group <http://www.awmsg.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono 01.08.2018 r., używając słów kluczowych: „Myocet”, „*non pegylated liposomal doxorubicin*”, „*doxorubicin liposomal*”, „*doxorubicin*”. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących ocenianego leku.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących wnioskowanych wskazań oraz wnioskowanej interwencji dokonano wyszukiwania w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.07.2018 r. W wyniku przeprowadzonej w dniu 23.08.2018 r. aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono nowych badań.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Tabela 10. Kryteria włączenia do niniejszego opracowania

Elementy PICOS	Kryteria włączenia
Populacja	<p>Pacjenci z nowotworami, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wymienione poniżej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Choroba wieńcowa; 2. Łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%; 3. Cukrzyca insulinozależna; 4. Utrwalone migotanie przedsionków; 5. Arytmia komorowa; 6. Umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej; 7. Nadciśnienie tętnicze z powikłaniami; 8. Przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200\text{mg/m}^2$; <p>Z uwzględnieniem przeciwwskazań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA); 2. Dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF<40%; 3. Przebyty zawał serca < 6 tygodni; 4. Udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie; 5. Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze; 6. Niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV) <p>We wskazaniach zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10:</p> <p>C81 CHOROBA HODGKINA</p> <ul style="list-style-type: none"> C81.0 Przewaga limfocytów C81.1 Stwardnienie guzkowe C81.2 Mieszanokomórkowa C81.3 Zmniejszenie limfocytów C81.7 Inna Choroba Hodgkina C81.9 Choroba Hodgkina, Nieokreślona <p>C82 CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY)</p> <ul style="list-style-type: none"> C82.0 Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy C82.1 Mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wie kich komórek, guzkowy C82.2 Wielokomórkowy, guzkowy C82.7 Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego C82.9 Chłoniak nieziarniczny, nieokreślony <p>C83 CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE</p> <ul style="list-style-type: none"> C83.0 Z małych komórek (rozlany) C83.1 Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany) C83.2 Mieszany z dużych i małych komórek (rozlany) C83.3 Wielokomórkowy (rozlany) C83.4 Immunoblastyczny (rozlany) C83.5 Limfoblastyczny (rozlany) C83.6 Niezróżnicowany (rozlany) C83.7 Guz (chłoniak) Burkitta C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych C83.9 Rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony <p>C84 OBWODOWY I SKÓRNY CHŁONIAK Z KOMÓREK T</p> <ul style="list-style-type: none"> C84.0 Ziarniak grzybiasty C84.1 Choroba Sezary' Ego C84.2 Chłoniak Strefy T C84.3 Chłoniak limfoepitelioidalny C84.4 Obwodowy chłoniak z komórek T C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T

Elementy PICOS	Kryteria włączenia
	C85 INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH C85.0 Mięsak limfatyczny C85.1 Chłoniak z komórek b, nieokreślony C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego C85.9 Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony
Interwencja	Doksorubicyna liposomalna niepegylowana (Myocet)
Komparator	Dowolny
Punkty końcowe	Dowolne istotne klinicznie
Rodzaj badania	Przeglądy systematyczne z metaanalizą, badania kliniczne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne
Inne	Badania opublikowane w języku angielskim, pełnotekstowe publikacje, publikowane od 2015

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli 5 badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy klinicznej w tym 1 badanie RCT skuteczności klinicznej:

- Fridrik 2016 (wieloośrodkowe, dwuramienne, randomizowane, badanie III fazy),

i 4 badania skuteczności praktycznej:

- Olivieri 2017 (prospektywne, obserwacyjne, dwuramienne),
- Ricciuti 2018 (retrospektywne, jednośrodkowe, jednoramienne),
- Rohlfing 2015 (retrospektywne, jednośrodkowe, jednoramienne),
- Wasle 2015 (retrospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne).

Badania te dotyczą wskazań: chłoniak grudkowy (ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2), DLBCL (ICD-10: C83.3), chłoniak z małych wpuklonych komórek (MCL) (ICD-10: C83.1), chłoniak z komórek T (ICD-10: C84), choroba Hodgkina (ICD-10: C81), obwodowy chłoniak z komórek T (ICD-10: C84.4).

W przypadku pozostałych ocenianych wskazań nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Skuteczność kliniczna			
Fridrik 2016	Badanie: - wieloośrodkowe, - dwuramienne, - randomizowane (randomizacja stratyficyjna), - zaślepienie – brak informacji, - okres obserwacji: mediana (zakres) R-COMP : 44,6 (10,1-64,8) mies. R-CHOP : 36,2 (6,5-62,4) mies. - interwencja: Grupa R-CHOP : rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizolon Grupa R-COMP : rytuksymab, cyklofosfamid, NPLD, winkrystyna i prednizolon - badanie III fazy, - cel: porównanie kardiotoksyczności schematów leczenia z doksorubicyną lub NPLD,	Kryteria włączenia: - kobiety i mężczyźni, wiek >18 lat, - histologicznie potwierdzony i nieleczone CD20-pozytywny DLBCL, w dowolnym stopniu zaawansowania. Kryteria wykluczenia: - pacjenci leczeni wcześniej lekami cytostatycznymi lub radioterapią, - zajęcie centralnego układu nerwowego, - pozytywny wynik na obecność HIV, - 3 lub 4 stopień w skali WHO, - 3 lub 4 stopień niewydolności serca w skali NYHA, - wtórny nowotwór złośliwy (poza rakiem <i>in situ</i> lub leczonym rakiem płaskonabłonkowym skóry) - z chorobami współistniejącymi wykluczającymi chemioterapię R-CHOP, - nadwrażliwość na którykolwiek ze stosowanych leków, - neutropenia <1,8 x 10 ⁹ /L, - trombopenia <100 x 10 ⁹ /L (z	Pierwszorzędowy: - Poprawa w zakresie średniej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF); Pozostałe - Wartość seryjnego pomiaru N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), jako marker predykcyjny kardiotoksyczności związanej z antracyklinami, - Stopień niewydolności serca w skali NYHA, - Toksyczność (wg kryteriów WHO CTC - <i>common toxicity criteria</i>) - Odsetek remisji, przeżycia, przeżycia bez zdarzeń, przeżycie bez progresji (PFS), śmierci z określonej przyczyny (ang. <i>cause-specific death</i>) oceniane wg <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		wyjątkiem przypadków z powodu chłoniaka), - planowana jednoczesna radiacja śródpiersia <u>Liczba pacjentów:</u> R-COMP: 43 R-CHOP: 45	
Skuteczność praktyczna			
Olivieri 2017 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Teva Italia</i>	Badanie: - prospektywne - obserwacyjne - dwuramienne - randomizacja: brak, - zaślepienie: brak informacji, - typ hipotezy: brak informacji, - okres obserwacji: mediana 31,7 mies., - interwencja: Grupa NPLD: chemioterapia z użyciem NPLD Grupa DOX: chemioterapia z użyciem konwencjonalnej doksorubicyny	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek >18 lat, - zdiagnozowany chłoniak wg klasyfikacji WHO, - planowana chemioterapia z użyciem konwencjonalnej lub liposomalnej antracykliny (AC) <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak świadomej zgody, - wcześniejsze leczenie chemioterapią lub radioterapią (z wyjątkiem wysokich dawek kortykosteroidów podawanych przez mniej niż 30 dni) - płodne kobiety, które nie chcą stosować antykoncepcji <u>Liczba pacjentów</u> Grupa NPLD: 39 pacjentów Grupa DOX: 60 pacjentów	<u>Pierwszorzędowy:</u> - odsetek wystąpień kardiotoxyczności wywołanej przez antracykliny (AIC) – zdefiniowany, jako istotny spadek w LVEF (>10% do końcowej wartości <50%; >20%; lub spadek do końcowej wartości <45%, niezależnie od początkowej wartości), wykryte kiedykolwiek w trakcie leczenia do roku po zakończeniu leczenia <u>Pozostałe:</u> - przypadki wystąpienia sercowych działań niepożądanych prawdopodobnie związane z AIC (nagła śmierć, ostra niewydolność serca, arytmia wymagająca leczenia, ostry zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa, nasilenie choroby NYHA, objawowe zapalenie osierdzia), - wystąpienie istotnych nieprawidłowości w echokardiografii, innych niż redukcja LVEF (wzrost rozmiaru komór i ścian serca, walwulopatie, choroby osierdzia), - wystąpienie wzrostu poziomu Troponiny I (powyżej predefiniowanego progu 0,03 ng/mL i 0,08 ng/mL) niezwiązane ze zdarzeniem niedokrwiennym, - wykonalność podejścia łączonego monitoringu z wykorzystaniem systemu teledoktrycznego, - odpowiedź na chemioterapię (wg kryteriów <i>International Working Group 2007*</i>) - przeżycie całkowite (OS).
Ricciuti 2018 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak informacji</i>	Badanie: - retrospektywne, - jednoośrodkowe, - jednoramienne, - randomizacja: brak, - zaślepienie: brak, - typ hipotezy: brak informacji, - okres obserwacji: mediana (pacjentów wciąż żyjących) 34 mies., - interwencja: 6 cykli rytuksymab + NPLD + prednizon	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥80 lat, - zdiagnozowany DLBCL lub chłoniak grudkowy w stopniu 3B, leczony rytuksymabem w skojarzeniu z NPLD (w okresie 01.2010 – 08.2015), - stopień zaawansowania w skali Ann Arbor I-IV, - indeks prognostyczny (International Prognostic Index – IPI) 1-5, - podpisanie świadomej zgody. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pierwotny chłoniak centralnego układu nerwowego, - aktywna infekcja HBV, HCV, HIV w czasie diagnozy. <u>Liczba pacjentów</u> 29 pacjentów	- odpowiedź nowotworu: odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, choroba stabilna, progresja choroby; według kryteriów*, - PFS, - przeżycie specyficzne dla nowotworu (CSS), - OS.
Rohlfing 2015	Badanie: - retrospektywne, - jednoośrodkowe,	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z DLBCL, leczeni schematem R-CHOP, z	- częściowa remisja (PR), - całkowita remisja (CR), - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR),

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Źródło finansowania: Brak informacji	- jednoramienne, - randomizacja: brak, - zaślepienie: brak, - typ hipotezy: brak informacji, - okres obserwacji: mediana 23 mies., - interwencja: schemat R-CHOP z NPLD (+ radioterapia u części pacjentów)	wykorzystaniem NPLD w zastępstwie konwencjonalnej doksorubicyny, w okresie 08.2005-12.2013. Pacjenci byli leczeni NPLD z powodu chorób serca, zaawansowanego wieku i/lub obniżonej kondycji ogólnej. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano <u>Liczba pacjentów</u> 25	- PFS, - OS, - bezpieczeństwo (<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events v.4.03</i>) - LVEF.
Wasle 2015 Źródło finansowania: "Verein für Tumorforschung", Austrian Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH, Roche, TEVA	Badanie: - retrospektywne, - wieloośrodkowe, - jednoramienne, - randomizacja: brak, - zaślepienie: brak, - typ hipotezy: brak informacji, - okres obserwacji: brak informacji - interwencja: chemioterapia zawierająca NPLD (Myocet)	<u>Kryteria włączenia:</u> - choroba limfoproliferacyjna, - leczenie z użyciem NPLD (Myocet) (w okresie 03.2008-12.2013) <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano <u>Liczba pacjentów</u> 326	- toksyczność (w czasie od pierwszego podania do 2 mies. po ostatnim podaniu) wg kryteriów <i>NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.0</i> - PR, - CR, - PFS, - OS (w czasie od pierwszego podania do śmierci lub końca okresu obserwacji).
Skróty: AC – antracykliny, AIC – kardiotoxyczność wywołana przez antracykliny, CSS – przeżycie specyficzne dla nowotworu, DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B, CR – remisja całkowita, DOX – doksorubicyna, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, MCL – chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.1), NPLD – niepegylowana liposomalna doksorubicyna, NYHA – <i>New York Heart Association</i> , NT-proBNP – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B, ORR – całkowity odsetek odpowiedzi, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji, PR – Remisja częściowa. *Autorzy podają źródło: Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> 2007;25:579–586.			

7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego

Analitycy Agencji dokonali oceny jakości włączonych do opracowania badań. Badanie RCT *Fridrik 2016* oceniono za pomocą narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego według Cochrane Collaboration.

Poniżej przedstawiono szczegółową ocenę jakości badania.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration przeprowadzona przez Agencję – badanie *Fridrik 2016*

Oceniany element	Ryzyko	Komentarz
Metoda randomizacji	Niskie	Randomizacja ze stratyfikacją
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Randomizacja centralna z użyciem metody komputerowej
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niejasne	Brak informacji nt. zaślepienia
Zaślepienie oceny efektów	Niejasne	Brak informacji nt. zaślepienia
Niekompletne dane nt. efektów	Niskie	Niejasny poziom istotności dla punktów końcowych „odpowiedź całkowita” oraz „całkowita remisja”, Wyłączono z analizy 3 pacjentów w grupie R-COMP i 6 z grupy R-CHOP.
Selektywne raportowanie	Niskie	Wszystkie punkty końcowe wydają się być raportowane

Źródło: <http://handbook.cochrane.org>

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu *Fridrik 2016* oceniono na umiarkowane.

Badanie skuteczności praktycznej *Olivieri 2017* oceniano w skali NOS przeznaczonej do oceny jakości badań obserwacyjnych.

Poniżej przedstawiono szczegółową ocenę jakości badania.

Tabela 13. Ocena jakości badania wg skali NOS przeprowadzona przez Agencję – badanie *Olivieri 2017*

Oceniany element	Olivieri 2017
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	0
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik	1
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	1
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	1

Oceniany element	<i>Olivieri 2017</i>
5. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	0
6. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	1
7. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	1
8. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	1
Ocena sumaryczna (ilość punktów na 9 maksymalnie do zdobycia)	6

Źródło: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Badanie dwuramienne skuteczności praktycznej *Olivieri 2017* w ocenie Analityków otrzymał 6 na 9 możliwych punktów w skali NOS.

Badania *Ricciuti 2016*, *Rohlfing 2015* oraz *Wasle 2015* oceniono za pomocą narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego według kryteriów NICE służących do oceny jednoramiennych badań klinicznych.

Poniżej przedstawiono szczegółową ocenę jakości badań.

Tabela 14. Ocena jakości badań jednoramiennych włączonych do opracowania zgodnie z kryteriami NICE

Oceniane kryterium	<i>Ricciuti 2016</i>	<i>Rohlfing 2015</i>	<i>Wasle 2015</i>
	Odpowiedź (punkty)	Odpowiedź (punkty)	Odpowiedź (punkty)
1. Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	nie	nie	tak
2. Czy hipoteza / założenia / cel badania zostały jasno opisane?	tak	tak	tak
3. Czy kryteria włączenia / wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	tak	tak	tak
4. Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	tak	tak	tak
5. Czy dane zbierane były prospektywnie?	nie	nie	nie
6. Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	tak	nie	tak
7. Czy główne rezultaty / wyniki badania zostały jasno opisane?	tak	tak	tak
8. Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	nie	tak	tak
Ocena sumaryczna (ilość punktów na 8 maksymalnych do zdobycia, tak=1 pkt, nie=0 pkt)	5	5	7

Badania jednoramienne skuteczności praktycznej *Ricciuti 2016*, *Rohlfing 2015* oraz *Wasle 2015* zgodnie z kryteriami NICE w ocenie analityków na 8 maksymalnie możliwych do zdobycia punktów, oceniono na odpowiednio 5 punktów, 5 punktów oraz 7 punktów.

7.4. Wyniki skuteczności klinicznej, praktycznej i bezpieczeństwa

7.4.1. Wyniki skuteczności klinicznej

Poniżej zamieszczono wyniki z *Fridrik 2016*, dwuramiennego badania RCT dotyczącym leczenia DLBCL. W badaniu tym porównywano leczenie chemioterapią z użyciem konwencjonalnej doksorubicyny do schematu z użyciem NPLD.

Tabela 15. Wyniki badania skuteczności klinicznej na podstawie *Fridrik 2016*

Punkt końcowy		R-COMP	R-CHOP	p
LVEF % [średnia (SD)]	Przed leczeniem	64,7 (6,8)	62,5 (7,3)	0,17
	Koniec leczenia	61,6 (6,2)	59,9 (10,2)	0,42
NT-proBNP pg/ml [mediana (zakres)]	Przed leczeniem	108 (19-2072)	134,5 (10-920)	0,44
	Koniec leczenia	73 (14-7599)	188 (8-7943)	0,03
NT-proBNP ≥400 [n/N (%)]	Przed leczeniem	6/40 (15)	4/39 (10,3)	0,526
	Koniec leczenia	4/37 (10,8)	10/30 (33,3)	0,024
Odpowiedź całkowita [n/N (%)]		39/40 (97,5)	32/39 (82)	-
Całkowita remisja [n/N (%)]		30/40 (75)	27/39 (69,2)	0,062
Niewydolność serca wg NYHA [n/N (%)]		7/40 (17,5)	12/39 (30,8)	0,6
Skróty: CR – remisja całkowita, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, n – liczba pacjentów ze zdarzeniem, N – liczba pacjentów u których oceniano wystąpienie zdarzenia, NPLD – niepegylowana liposomalna doksorubicyna, NT-proBNP – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B, SD – odchylenie standardowe, "-" brak raportowania w badaniu				

Średni LVEF w 178 pomiarach w grupie R-COMP i 158 pomiarach w grupie R-CHOP wyniósł odpowiednio 63,31% oraz 62,25% (p=0,167). W trakcie leczenia LVEF <50% odnotowano w 10/218 (4,6%) wartościach w trakcie leczenia w grupie R-COMP, oraz w 31/196 (15,8%) w grupie R-CHOP (p<0,001).

Poziom NT-proBNP (w badaniu traktowany jako marker predykcyjny kardiotoxyczności związanej z antracyklinami) w trakcie i po leczeniu na poziomie <400 pg/ml był w grupie R-COMP u 36/40 (90%) pacjentów oraz u 24/36 (66,7%) pacjentów w grupie R-CHOP (p=0,013).

W badaniu po 52 mies. medianie obserwacji nie zaobserwowano istotnych różnic w przeżyciu wolnym od zdarzeń PFS oraz OS między grupami w badaniu.

Na koniec leczenia zaobserwowano kliniczne symptomy niewydolności serca wg skali NYHA u 7/40 (17,5%) pacjentów z grupy R-COMP i 12/39 (30,8%) pacjentów w grupie R-CHOP (p=0,6).

7.4.2. Wyniki skuteczności praktycznej

Poniżej zamieszczono wyniki skuteczności klinicznej pochodzących z badań skuteczności praktycznej dotyczące stosowania liposomalnej doksorubicyny w leczeniu chłoniaków.

Badanie dwuramienne

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności praktycznej – punkty końcowe badania prospektywnego *Oliveri 2017*

Punkt końcowy	Cała populacja	NPLD	DOX	p (między grupami)
Redukcja LVEF >10% [n/N]	8/99	1/39	7/60	-
Śr. zmiana LVEF [% (SD; zakres)]	-1,25 (6,67; -18 do 18)	-0,5 (6,86; -18 do 18)	-1,61 (6,61; -16 do 14)	0,47
Poziom troponiny I >0,03 ng/ml [% pacjentów]:	42	11,9	8,3	0,034
- dawka doks. ≤200 mg/m ²	-	9,3	0,6	<0,001
- dawka doks. >200 mg/m ²	-	16	21,4	0,047
3-letni OS [% pacjentów]	85,3	71	94,7	<0,001
CR [n/N (%)]	73/92 (79)	23/33 (70)	50/59 (85)	-
PR [n/N (%)]	13/92 (14)	5/33 (15)	8/59 (14)	-
Choroba stabilna lub progresja choroby [n/N (%)]	6/92 (7)	1/33 (3)	5/59 (8)	-
Skróty: CR – odpowiedź całkowita, DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B, doks. – doksorubicyna, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, n – liczba pacjentów ze zdarzeniem, N – liczba pacjentów, u których oceniano wystąpienie zdarzenia, NPLD – niepegylowana liposomalna doksorubicyna, OS – przeżycie całkowite, PR – odpowiedź częściowa, SD – odchylenie standardowe, "-" brak raportowania w badaniu				

W badaniu dwuramiennym *Oliveri 2017* na początku grupa NPLD miała więcej współczynników ryzyka sercowo-naczyniowych, niż grupa DOX. Po leczeniu parametry echokardiografii nie pogorszyły się w grupie NPLD, natomiast pierwszorzędowy punkt końcowy (istotne pogorszenie w zakresie LVEF o więcej niż 10%, do poziomu <50%) wystąpił u 2 pacjentów w grupie DOX.

Ogółem 8 pacjentów, 1 w grupie NPLD i 7 w grupie DOX, miało całkowity spadek LVEF większy niż 10%. Autorzy opisują, że w trakcie leczenia poziom troponiny I wzrastał liniowo w grupie DOX, i nieznacznie w grupie NPLD;

gdy dawka doksorubicyny osiągała poziom >200 mg/m² różnica między grupami była istotna statystycznie, z niższym stężeniem troponiny I w grupie NPLD niż w grupie DOX. Poziom troponiny I powyżej 0,08 ng/ml osiągnęło w badaniu 13 pacjentów (13%).

Odpowiedź całkowitą uzyskano w badaniu u 79% wszystkich pacjentów, w tym u 70% pacjentów w grupie NPLD, i 85% w grupie DOX, częściową odpowiedź u 14% wszystkich pacjentów, 15% w grupie NPLD i 14% w grupie DOX oraz stabilną lub progresywną chorobę u 7% wszystkich pacjentów, oraz 3% i 8% odpowiednio w grupach. Odsetek 3-letnich OS był istotnie niższy w grupie leczonej NPLD niż w grupie DOX (71% oraz 94,7%, $p<0,001$), w całej populacji wyniósł 85,3%.

Badania jednoramienne

Poniżej zaprezentowano wyniki badań jednoramiennych dotyczące leczenia chłoniaków z użyciem chemioterapii zawierającej NPLD. Ponieważ badania te nie posiadają grupy porównawczej i są badaniami o niższej jakości, przedstawiono tylko ich najważniejsze wyniki.

Tabela 17. Wyniki skuteczności praktycznej leczenia z użyciem NPLD na podstawie badań jednoramiennych

Punkt końcowy	Ricciuti 2016	Rohlfing 2015*	Wasle 2015**				
			DLBCL	Chłoniak grudkowy 3 stopnia	Chłoniak z komórek T	MCL	Chłoniak grudkowy 1-2 stopnia
3-letni PFS	44%	66%	50%	62%	11%	68%	92%
3-letni OS	46%	73%	66%	75%	23%	68%	83%
3-letni CSS	55%	-	-	-	-	-	-
CR	62%	44%	60%	71%	32%	67%	71%
PR	7%	13%	14%	10%	26%	11%	14%
Stabilna choroba	10%	-	2%	5%	0%	6%	0%
Progresja choroby	21%	-	8%	5%	32%	6%	0%
LVEF	przed leczeniem	51%	-	-	-	-	-
	po leczeniu	50%					
ORR	-	96%	75%	81%	58%	78%	86%
			226/326 (69%)				

* w badaniu Rohlfing 2015 CR i PR opisane jako całkowita oraz częściowa remisja.
 ** w badaniu Wasle 2015 wyniki dla ORR wszystkich pacjentów, w tym ok 13% ze wskazaniami niezgodnymi ze zleconymi,
 Skróty: CR – odpowiedź całkowita, CSS – przeżycie specyficzne dla nowotworu, DLBCL - chłoniak rozlany z dużych komórek B, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, MCL – chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.1), ORR – całkowity odsetek odpowiedzi, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji, PR – odpowiedź częściowa, "-" brak raportowania w badaniu

W badaniu *Rohlfing 2015* całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 96% (w tym 44% całkowitych remisji i 52% częściowych remisji). Po okresie obserwacji 23 miesięcy (mediana) 4 pacjentów miało nawrót choroby. Szacowane 3-letnie OS i PFS wynosi 73% oraz 66%. Po leczeniu LVEF zmalał istotnie u 28% a poprawił się u 12% pacjentów, podczas gdy mediana LVEF nie zmieniła się (51% vs 50%). Nie zaobserwowano większej częstości w spadku LVEF u pacjentów z istniejącym wcześniej obniżeniem tego parametru.

W wielośrodowym badaniu *Wasle 2015* całkowity odsetek odpowiedzi wahał się 58%-86% w zależności od typu chłoniaka, dla całej populacji w badaniu wyniósł 69%. Odsetek 3-letnich PFS i 3-letniego OS również zależał od rodzaju choroby wynosił od 11% i 23% wśród chorych z MCL do 92% i 83% u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-2. Szczegółowe wyniki dla populacji w zakresie przeżycia i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabela 17.

W badaniu *Ricciuti 2016* całkowite 3-letnie PFS, OS i CSS wynosiły odpowiednio 44%, 46% oraz 55%. Na koniec leczenia 18 pacjentów (62%) uzyskało CR, 2 pacjentów (7%) PR, 3 (10%) stabilną chorobę, a u 6 pacjentów (21%) nastąpiła progresja choroby.

7.4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa w oparciu o włączone do opracowania badania skuteczności praktycznej i klinicznej.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane wszystkich stopni na podstawie badania skuteczności klinicznej *Fridrik 2016*

Zdarzenie niepożądane	R-COMP	R-CHOP	p
Sercowe SAEs	5	4	-
Infekcje	15	28	-
- Gorączka neutropeniczna	6	10	-
- Gorączka	3	3	-
- Biegunka	2	5	-
- Zapalenie płuc	1	3	-
- Inne infekcje	3	7	-
Zapalenie żołądka	6/40	18/39	0,022
Podwyższony poziom kreatyniny w osoczu	3	12	0,021
Hematuria	5	12	0,045

SAEs – poważne zdarzenia niepożądane; "-" brak raportowania w badaniu

Analiza bezpieczeństwa w badaniu skuteczności klinicznej *Fridrik 2016* wykazała 26 poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs) w grupie R-COMP oraz 40 w grupie R-CHOP (p=0,029). Wśród sercowych SAEs w grupie R-COMP zaobserwowano nadciśnienie tętnicze, obniżone ciśnienie tętnicze, omdlenia, stenokardia i niewydolność serca, w grupie R-CHOP były dwa przypadki obniżonego ciśnienia tętniczego, stenokardia oraz niewydolność serca. Z powodu toksyczności terapii 8 pacjentów przerwało leczenie, w tym 3 z powodu kardiotoxyczności, z czego 1 w grupie R-COMP. Badacze zaobserwowali więcej poza-sercowych SAEs w grupie R-CHOP, jednak liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia była podobna (20 z 40 pacjentów z grupy R-COMP i 25 na 39 pacjentów w grupie R-CHOP). Najczęstszym SAEs w obu grupach były infekcje, 15 i 28 odpowiednio w grupach R-COMP i R-CHOP.

W badaniu *Olivieri 2017* w spośród 99 pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 cykl chemioterapii, 4 w grupie DOX i 10 w grupie nie ukończyło planowanego programu leczenia: 7 umarło w trakcie leczenia (6 w grupie NPLD), 5 (4 leczonych NPLD) z powodu toksyczności oraz 2 pacjentów miało niewystarczającą odpowiedź na leczenie. Nie było istotnej różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 między grupami DOX i NPLD. Podczas trwania badania zmarło 14 pacjentów: 7 w trakcie leczenia i 7 po zakończeniu leczenia. Powodami śmierci były: progresja choroby w 5 przypadkach (2 leczonych NPLD), zdarzenie mózgowo-naczyniowe u 2 pacjentów z grupy NPLD, przyczyny związane z leczeniem u 4 pacjentów z NPLD, i choroba sercowa u 3 pacjentów NPLD (wszyscy 3 pacjenci mieli istniejące wcześniej ciężkie sercowo-naczyniowe choroby współistniejące, i zgony nie były w wyraźnie przypisane do AIC).

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane występujące w jednoramiennych badaniach skuteczności praktycznej.

Zdarzenie niepożądane	Ricciuti 2018 (N=29)		Rohlfing 2015 (N=25)	Wasle 2015 (N= 326)		
	Wszystkie [n (%)]	Stopnia ≥ 3 [n (%)]	Stopnia ≥ 3 [n (%)]	Wszystkie [n (%)]	Stopnia ≥ 3 [n (%)]	Śmierci [n (%)]
Anemia	4 (14)	3 (10)	1 (4)	175 (54)	55 (17)	0
Neutropenia	5 (17)	2 (7)	12 (48)	159 (49)	131 (40)	0
Zapalenie śluzówki	2 (7)	0	-	-	-	-
Biegunka	2 (7)	0	-	-	-	-
Dyzartria	1 (3)	0	-	-	-	-
Omdlenia	1 (3)	0	-	-	-	-
Wymioty	5 (18)	0	-	-	-	-
Łysienie	29 (100)	26 (89)	-	-	-	-
Leukopenia	-	-	-	202 (62)	142 (44)	0
Trombocytopenia	-	-	-	103 (32)	55 (17)	0
Gorączka neutropeniczna	-	-	-	51 (16)	51 (16)	7 (2)
Parestezja	-	-	-	55 (17)	3 (1)	0
Toksyczność żołądkowo-jelitowa	-	-	-	30 (9)	11 (34)	1 (<1)
Infekcje	-	-	-	135 (41)	81 (25)	12 (4)
Kardiotoksyczność	-	-	-	43 (13)	16 (5)	7 (2)

Skróty: N – liczba pacjentów w badaniu, n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie

W badaniu *Rohlfing 2015* zmarło 7 pacjentów: 2 z powodu postępującej choroby, 2 z powodu infekcji oraz 3 z powodu chorób sercowo-naczyniowych. W przypadku 5 pacjentów zdarzenia niepożądane były przyczyną zakończenia terapii.

W badaniu *Wasle 2015* śmierć z przyczyn sercowych związanych z terapią odnotowano u 7 pacjentów, w tym u 4 z powodu zawału mięśnia sercowego prowadzącego do śmiertelnej zastoinowej niewydolności serca, u 2 z powodu nagłego zatrzymania krążenia i u 1 pacjenta z powodu zastoinowej niewydolności serca podczas pierwszego cyklu terapii opartej na NPLD (przyczyny innych zgonów w badaniu podano w tabeli 19). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu ≥ 3 były zdarzenia hematologiczne, w tym leukopenia (142 pacjentów, 44%), neutropenia (131 pacjentów, 40%) trombocytopenia (55 pacjentów, 17%) i gorączka neutropeniczna (51 pacjentów, 16%).

Autorzy w publikacji *Ricciuti 2016* podają informację, że podczas leczenia nie wystąpiły nieplanowane hospitalizacje pacjentów związane z leczeniem. Hematologiczna toksyczność w stopniu ≥ 3 spowodowała konieczność transfuzji czerwonych krwinek u 3 pacjentów z anemią, i leczenia czynnikami stymulującymi wzrost u 2 pacjentów z neutropenią. Niehematologiczna toksyczność ≥ 3 obejmowała łysienie u 89% pacjentów.

7.4.4. Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań klinicznych spełniających kryteria włączenia dla wszystkich wskazań wymienianych w załączniku C.21.b do Obwieszczenia.

W badaniu skuteczności praktycznej *Olivieri 2017* populacja była podzielona na grupy, w których pierwsza leczona konwencjonalną doksorubicyną była w wieku poniżej 65 r.ż. i bez początkowych czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, natomiast grupa leczona z użyciem NPLD obejmowała pacjentów powyżej 65 r.ż. lub z wystąpieniem tych czynników. W związku z tym populacja leczona przy pomocy NPLD jest grupą niebędącą w pełni tożsamą z wnioskowaną populacją, gdyż włącza pacjentów spełniających kryterium wiekowe, lecz bez ww. czynników ryzyka, będących zgodnie ze zleceniem wskazaniem do zastosowania doksorubicyny liposomalnej.

Badania *Ricciuti 2016*, *Wasle 2015* oraz *Rohlfing 2015* są badaniami retrospektywnymi jednoramiennymi, nieposiadającymi grupy porównawczej. Dodatkowo, badanie *Ricciuti 2018* dotyczy populacji pacjentów powyżej 80 r.ż., w badaniu *Wasle 2015* około 13% pacjentów miało wskazania niezgodne ze zleceniem.

7.4.5. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej zamieszczono informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL produktu leczniczego zawierającego doksorubicynę liposomalną (ChPL Myocet).

Według ChPL, w badaniach klinicznych najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były nudności/wymioty (73%), leukopenia (70%), wyłysienie (66%), neutropenia (46%), astenia/zmęczenie (46%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej (42%), trombocytopenia (31%) i niedokrwistość (30%).

Tabela 20. Reakcje niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i bardzo często ($\geq 1/10$) wg klasyfikacji MedDRA

Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie	Stopnie ≥ 3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Gorączka neutropeniczna	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenia	Bardzo często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Neutropenia	Bardzo często	Bardzo często
Trombocytopenia	Bardzo często	Bardzo często
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często	Bardzo często
Limfopenia	Często	Często
Pancytopenia	Często	–
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Anoreksja	Bardzo często	Bardzo często
Odwodnienie	Często	Bardzo często
Hipokaliemia	Często	–
Zaburzenia układu nerwowego		
Bezsенność	Często	–
Zaburzenia serca		
Arytmia	Często	–
Kardiomiopatia	Często	Często
Zastoinowa niewydolność serca	Często	Często
Zaburzenia naczyniowe		
Uderzenia gorąca	Często	–
Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia		
Ból klatki piersiowej	Często	–

Duszność	Często	–
Krwawienie z nosa	Często	–
Zaburzenie żołądka i jelit		
Nudności/wymioty	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej	Bardzo często	Często
Biegunka	Bardzo często	Często
Zaparcie	Często	–
Zapalenie przetyku	Często	–
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Często	–
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wyłysienie	Bardzo często	Często
Wysypka	Często	*
Zaburzenie płytek paznokciowych	Często	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		
Ból pleców	Często	–
Ból mięśni	Często	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Astenia/zmęczenie	Bardzo często	Często
Gorączka	Bardzo często	Często
Ból	Bardzo często	Często
Dreszcze	Bardzo często	–
Zawroty głowy	Często	–
Ból głowy	Często	–
Zmniejszenie masy ciała	Często	–
„–” - działania występujące niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); „*” częstość występowania nieznana		
Źródło: ChPL Myocet		

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67), lek zawierający *doxorubicinum liposomanum nonpegylatum* jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce:

- w przedmiotowych wskazaniach określonych w załączniku C.21.b w katalogu chemioterapii (tj. w leczeniu chłoniaków (kody ICD-10: C81-C85) w przypadku współistnienia istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych z uwzględnieniem przeciwwskazań),
- oraz zgodnych z ChPL, określonych w załączniku C.21.a w katalogu chemioterapii (tj. nowotworze złośliwym sutka (ICD-10: C50, wraz z podkodami: C50.0, C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5, C50.6, C50.8, C50.9)).

Lek zawierający *doxorubicinum liposomanum nonpegylatum* w przedmiotowych wskazaniach jest obecnie dostępny dla pacjentów bezpłatnie.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 21. Refundacja leków zawierających *doxorubicinum* we wnioskowanych wskazaniach pozarejestrycyjnych

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum							
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. po 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	4 212,00	4 422,60	4 422,60	bezpłatny	0
Skróty: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.							

W tabeli poniżej na podstawie Obwieszczenia przedstawiono informacje o refundacji produktu leczniczego Caelyx, który w świetle odnalezionych dowodów mógłby stanowić technologię alternatywną (na dzień ukończenia opracowania lek nie posiada rejestracji ani nie jest refundowany we wnioskowanych wskazaniach).

Tabela 22. Refundacja leków zawierających *doxorubicinum liposomanum pegylatum* we wskazaniach zarejestrowanych

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum							
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990983018	1 836,00	1 927,80	1 927,80	bezpłatny	0
Skróty: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.							

Ponieważ zawartość substancji czynnej w opakowaniach produktów leczniczych Myocet oraz Caelyx są różne, w tabeli poniżej przedstawiono porównanie cen obu produktów po przeliczeniu na 100 mg substancji czynnej.

Tabela 23. Porównanie ceny produktów leczniczych Myocet i Caelyx w przeliczeniu na 100 mg substancji czynnej

Produkt leczniczy	CHB [PLN]	Dawka	Fiolka [ml]	Ilość substancji czynnej w opakowaniu [mg]	Cena za 100 mg
Myocet	4 422,60	50 mg	-	50	8 845,20
Caelyx	1 927,80	2 mg/ml	10,00	20	9 639,00
Obliczenia na podstawie danych z Obwieszczenia. CHB – Cena hurtowa brutto.					

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych otrzymanych z NFZ. Całkowita kwota refundacji leku zawierającego *doxorubicinum liposomanum nonpegylatum* we wskazaniach pozarejestacyjnych w latach 2015-2018 (dane z 2018 roku do marca) wynosiła 3 242 436,77 PLN (kwota nie uwzględnia kosztów podania leku).

Tabela 24. Wartość refundacji cen leków zawierających *doksorubicinum liposomanum nonpegylatum* w latach 2015 - 2018 (dane do 03.2018)

Kod ICD-10	Wskazanie	2015	2016	2017	do 03.2018
C81	Choroba Hodgkina	-	20 440,12	-	5 740,88
C81.0	Przewaga limfocytów	4 050,65	15 314,44	-	-
C81.1	Stwardnienie guzkowe	6 463,80	36 625,10	9 308,58	-
C81.9	Choroba Hodgkina, nieokreślona	-	4 223,02	-	-
C82.0	Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy	6 463,80	29 836,08	43 561,62	12 055,84
C82.7	Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego	23 829,88	3 587,36	47 776,82	11 906,88
C82.9	Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony	-	-	37 221,78	4 123,62
C83	Chłoniaki nieziarnicze rozlane	27 578,88	-	-	-
C83.0	Z małych komórek (rozlany)	-	13 868,53	46 424,94	2 114,43
C83.1	Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany)	8 618,40	-	7 850,34	-
C83.2	Mieszany z dużych i małych komórek (rozlany)	10 988,46	16 702,29	-	-
C83.3	Wielkomórkowy (rozlany)	4 309,20	16 923,90	7 207,99	-
C83.4	Immunoblastyczny (rozlany)	12 460,05	-	-	-
C83.5	Limfoblastyczny (rozlany)	173 445,30	225 593,26	264 544,19	100 996,88
C83.6	Niezróżnicowany (rozlany)	53 855,47	26 759,90	16 467,81	-
C83.8	Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych	136 126,19	162 093,07	303 307,05	78 228,34
C83.9	Rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony	222 532,65	306 564,33	184 026,64	3 827,20
C84.1	Choroba Sezary'ego	4 280,32	-	-	-
C84.2	Chłoniak strefy T	3 878,28	-	-	-
C84.4	Obwodowy chłoniak z komórek T	-	6 378,75	62 795,99	3 593,31
C84.5	Inne i nieokreślone chłoniaki T	3 662,82	5 601,96	6 146,93	-
C85.1	Chłoniak z komórek b, nieokreślony	8 618,40	8 479,62	24 812,80	-
C85.7	Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego	24 883,91	39 274,39	116 976,13	30 528,00
C85.9	Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony	1 147,93	25 394,26	68 592,63	41 444,38
Suma w danym roku		737 194,38	963 660,39	1 247 022,25	294 559,74
Łącznie za okres 2015-03.2018		3 242 436,77			

Koszt leku podawanego pacjentom w danym rozpoznaniu sprawozdanym jako rozpoznanie główne - nie uwzględniono kwot leku podawanego pacjentom z ww. schorzeniami, gdzie dane rozpoznania sprawozdane zostały jako współistniejące.

Dodatkowo, z danych przesłanych przez NFZ wynika, że alternatywna technologia medyczna, tj. pegylowana doksorubicyna liposomalna, była refundowana we wskazaniu ICD-10: C81.1 Stwardnienie guzkowe w roku 2015 na kwotę 1205,28 PLN (brak jest danych na temat współistnienia istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych z uwzględnieniem przeciwwskazań).

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Niniejsze opracowanie zostało przygotowane w ramach tzw. „cyklicznej oceny off-label” dla leków stosowanych poza zarejestrowanymi wskazaniami na potrzeby wydania opinii Rady Przejrzystości, o której mowa w art. 40 ust. 3 i 4 art. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

Zadanie realizowane na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), w związku z adnotacją Prezesa AOTMiT w sprawie przygotowania materiałów analitycznych (pismo z dnia 15.06.2018 r. pismem znak PLA.4604.825.2017.3.ISO).

Niniejsze opracowanie dotyczy leku zawierającego substancję czynną *doxorubicinum* w leczeniu we wskazaniach innych niż określone w ChPL, określonych w załączniku C.21.b. katalogu chemioterapii (rozpoznanie wg ICD-10):

C81 - choroba Hodgkina, w tym:

- C81.0 - przewaga limfocytów;
- C81.1 - stwardnienie guzkowe;
- C81.2 - mieszanokomórkowa;
- C81.3 - zmniejszenie limfocytów;
- C81.7 - inna choroba Hodgkina;
- C81.9 - choroba Hodgkina, nieokreślona.

C82 - chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy), w tym:

- C82.0 - z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy;
- C82.1 - mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy;
- C82.2 - wielkomórkowy, guzkowy;
- C82.7 - inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego;
- C82.9 - chłoniak nieziarniczny, nieokreślony;

C83 - chłoniaki nieziarnicze rozlane, w tym:

- C83.0 - z małych komórek (rozlany);
- C83.1 - z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany);
- C83.2 - mieszany z dużych i małych komórek (rozlany);
- C83.3 - wielkomórkowy (rozlany);
- C83.4 - immunoblastyczny (rozlany);
- C83.5 - limfoblastyczny (rozlany);
- C83.6 - nieodróżnicowany (rozlany);
- C83.7 - guz (chłoniak) Burkitta;
- C83.8 - inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych;
- C83.9 - rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony;

C84 - obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, w tym:

- C84.0 - ziarniniak grzybiasty;
- C84.1 - choroba Sezary'ego;
- C84.2 - chłoniak strefy T;
- C84.3 - chłoniak limfoepitelioidalny;
- C84.4 - obwodowy chłoniak z komórek T;
- C84.5 - inne i nieokreślone chłoniaki T;

C85 - inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych, w tym:

- C85.0 - mięsak limfatyczny
- C85.1 - chłoniak z komórek B, nieokreślony
- C85.7 - inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego
- C85.9 - chłoniak nieziarniczny, nieokreślony

U pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo naczyniowych:

1. choroba wieńcowa;
2. łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%;
3. cukrzyca insulinozależna;
4. utrwalone migotanie przedsionków;
5. arytmia komorowa;
6. umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej;
7. nadciśnienie tętnicze z powikłaniami;
8. przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200 \text{ mg/m}^2$

z uwzględnieniem przeciwwskazań:

1. objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA);
2. dysfunkcja skurczowa lewej komory z EF<40%;
3. przebyty zawał serca <6 tygodni;
4. udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie;
5. źle kontrolowane ciśnienie tętnicze;
6. niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV).

Oceniany preparat znajduje się w grupie limitowej 1014.2, *Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum*, jest finansowany ze środków publicznych w wskazaniach rejestracyjnych wymienionych w załączniku C.21.a., a także we wskazaniach innych niż określone w ChPL, określonych przez załącznik C.21.b.

Problem zdrowotny

Chłoniak Hodgkina (ang. *Hodgkin's lymphoma* – HL) obejmuje grupę chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej z charakterystycznymi komórkami Reed i Sternberga oraz Hodgkina (otoczonych komórkami odczynowymi). Wymienione komórki wywołują masywny odczyn normalnych limfocytów w węzłach chłonnych, co dominuje w obrazie mikroskopowym ziarniczo zmienionego węzła. Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych, ale wykazuje tendencję do szerzenia się początkowo na inne węzły chłonne przez ciągłość, a w bardziej zaawansowanych stadiach także drogą naczyń krwionośnych do odległych struktur limfatycznych i narządów wewnętrznych np. śledziony, wątroby, szpiku, kości.

Zwykle choroba zaczyna się niebolesnym powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych, z towarzyszącymi u ok. 30% chorych objawami ogólnymi. Są to tzw. objawy B, do których należą: utrata masy ciała o 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy, gorączka $>38^\circ\text{C}$ utrzymująca się przez ponad 2 tygodnie bez współistnienia zakażenia, oraz wzmożona potliwość w nocy. Notuje się także znaczne osłabienie, świąd skóry, nietolerancję alkoholu. U większości pacjentów HL umiejscawia się powyżej przepony i zajmuje najczęściej węzły szyjne i śródpiersia (60-80%) oraz pachowe (20-40%). W przypadku masywnych zmian w śródpiersiu występują duszność, kaszel, w skrajnych przypadkach zespół żyły głównej górnej, a także dyskomfort w jamie brzusznej i trudności w oddawaniu moczu. Zmiany ziarnicze pozawęzłowe choroby są rzadko obserwowane, mogą występować w: kościach, nerkach, macicy, jajnikach, pęcherzu moczowym, skórze, ośrodkowym układzie nerwowym czy jądrach.

W Polsce każdego roku rejestrowanych jest około 800-1000 nowych zachorowań na chłoniaka Hodgkina. Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: w wieku 20-40 lat i po 50 r.ż., przy czym mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety. HL stanowi 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych. Ogólnie zachorowalność roczna wynosi 1,9/100 000, a współczynnik umieralności 0,4/100 000.

Chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL) to grupa chorób nowotworowych charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub NK. Z powodu morfologicznej i funkcjonalnej heterogenności komórek limfoidalnych, a także ich obecności w wielu narządach, NHL są zróżnicowane pod względem histopatologicznym i klinicznym.

Na obraz kliniczny chłoniaków składają się trzy czynniki: powiększenie węzłów chłonnych, objawy spowodowane narastaniem guza w obszarze pozawęzłowym, objawy nacieczenia szpiku oraz objawy ogólne. Powiększenie węzłów chłonnych przebiega zazwyczaj powoli - węzły są na ogół niebolesne, o średnicy $>2 \text{ cm}$, z tendencją do zrastania się w pakiety. W przebiegu NHL może zdarzyć się okresowe zmniejszanie się rozmiarów powiększonych węzłów chłonnych, co utrudnia różnicowanie między chłoniakiem a powiększeniem reaktywnym. Powiększone węzły chłonne śródpiersia bądź jamy brzusznej w przebiegu chłoniaka mogą prowadzić do wystąpienia zespołu żyły głównej górnej i gromadzenia płynu w jamie opłucnej lub wodobrzusza i obrzęku kończyn dolnych. Objawy guza w obszarze pozawęzłowym są zróżnicowane i uzależnione od lokalizacji guza. Mogą obejmować bóle brzucha występujące wskutek znacznego powiększenia wątroby lub śledziony oraz żółtaczkę będącą wynikiem nacieczenia wątroby. Powiększenie śledziony i nacieczenie szpiku skutkuje także

zaburzeniami morfologii krwi – niedokrwistością, małopłytkowością i leukopenią. Inne objawy związane z powiększaniem guza obejmują: krwawienia i objawy niedrożności przewodu pokarmowego, zespoły złego wchłaniania, objawy neurologiczne pochodzenia ośrodkowego i obwodowego, duszności i wysięk w jamie płucnej.

Nacieczenie szpiku skutkuje przede wszystkim leukocytozą, rzadziej leukopenią, niedokrwistością i małopłytkowością. Niedokrwistość towarzysząca NHL nie zawsze świadczy jednak o zajęciu szpiku – może być związana ze współistniejącymi chorobami o podłożu hemolitycznym lub wskutek utraty krwi w przypadku lokalizacji chłoniaka w obrębie przewodu pokarmowego.

Chłoniakom nieziarnicznym towarzyszą także objawy ogólne, takie jak gorączka, nocne poty i utrata masy ciała i świadczą one o aktywności procesu nowotworowego, dlatego występują przed rozpoczęciem leczenia, w okresie progresji lub znacznego zaawansowania choroby, a także transformacji histologicznej chłoniaka powolnego w postać agresywną.

Częstość występowania chłoniaków nieziarnicznych zależy od obszaru geograficznego i wynosi 2-18/100 000 mężczyzn oraz 1-11/100 000 kobiet. Zapadalność stale rośnie, ale przyczyna tego zjawiska nie jest znana, w Polsce szacowana jest na kilkanaście nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. Pierwszy szczyt zachorowania przypada na 2. i 3. dekadę życia, a drugi na 6. i 7. Większość NHL to rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%) i komórek NK (2%). Najczęstsze typy NHL to chłoniak rozlany z dużych komórek B (30–35%) i chłoniak grudkowy (10–20%).

Alternatywne technologie medyczne

W opinii eksperta podaje informację, że brak jest opcjonalnych technologii. Na podstawie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia DLBCL za komparator można by uznać pegylowaną doksorubicynę liposomalną. Zgodnie z Obwieszczeniem pegylowaną doksorubicynę liposomalną zawiera produkt leczniczy Caelyx, który refundowany jest we wskazaniach wymienionych w załączniku C.22. do Obwieszczenia tj. wg kodów ICD-10: C46 mięsak Kaposi'ego (wraz z podkodami C.46.0, C46.1, C46.2, C46.3, C46.7, C46.8, C46.9), C50 nowotwór złośliwy sutka (wraz z podkodami C50.0, C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5, C50.6, C50.8, C50.9), C56 nowotwór złośliwy jajnika, oraz C90 szpiczak mnogi (wraz z podkodami C90.0, C90.1, C90.2). Produkt leczniczy Caelyx nie posiada rejestracji we wskazaniach zgodnych ze zleceniem, w takim przypadku, podobnie jak oceniany produkt leczniczy, byłby on używany w terapii jako off-label.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność kliniczna

W badaniu RCT *Fridrik 2016* dotyczącym leczenia DLBCL porównywano leczenie chemioterapią z użyciem konwencjonalnej doksorubicyny do schematu z użyciem NPLD. Średni LVEF w 178 pomiarach w grupie R-COMP i 158 pomiarach w grupie R-CHOP wyniósł odpowiednio 63,31% oraz 62,25% ($p=0,167$). W trakcie leczenia LVEF $<50\%$ odnotowano w 10/218 (4,6%) wartościach w trakcie leczenia w grupie R-COMP, oraz w 31/196 (15,8%) w grupie R-CHOP ($p<0,001$). Poziom NT-proBNP (w badaniu traktowany jako marker predykcyjny kardiotoksyczności związanej z antracyklinami) w trakcie i po leczeniu na poziomie <400 pg/ml był w grupie R-COMP u 36/40 (90%) pacjentów oraz u 24/36 (66,7%) pacjentów w grupie R-CHOP ($p=0,013$). W badaniu po 52 mies. medianie obserwacji nie zaobserwowano istotnych różnic w przeżyciu wolnym od zdarzeń PFS oraz OS między grupami w badaniu. Na koniec leczenia zaobserwowano kliniczne symptomy niewydolności serca wg skali NYHA u 7/40 (17,5%) pacjentów z grupy R-COMP i 12/39 (30,8%) pacjentów w grupie R-CHOP ($p=0,6$).

Skuteczność praktyczna

W dwuramiennym badaniu *Olivieri 2017* na początku grupa NPLD miała więcej współczynników ryzyka sercowo-naczyniowych, niż grupa DOX. Po leczeniu parametry echokardiografii nie pogorszyły się w grupie NPLD, natomiast pierwszorzędowy punkt końcowy (istotne pogorszenie w zakresie LVEF o więcej niż 10%, do poziomu $<50\%$) wystąpił u 2 pacjentów w grupie DOX. Ogółem 8 pacjentów, 1 w grupie NPLD i 7 w grupie DOX, miało całkowity spadek LVEF większy niż 10%. Autorzy opisują, że w trakcie leczenia poziom troponiny I wzrastał liniowo w grupie DOX, i nieznacznie w grupie NPLD; gdy dawka doksorubicyny osiągała poziom >200 mg/m² różnica między grupami była istotna statystycznie, z niższym stężeniem troponiny I w grupie NPLD niż w grupie DOX. Poziom troponiny I powyżej 0,08 ng/ml osiągnęło w badaniu 13 pacjentów (13%). Odpowiedź całkowitą uzyskano w badaniu u 79% wszystkich pacjentów, w tym u 70% pacjentów w grupie NPLD, i 85% w grupie DOX, częściową odpowiedź u 14% wszystkich pacjentów, 15% w grupie NPLD i 14% w grupie DOX oraz stabilną lub progresywną chorobę u 7% wszystkich pacjentów, oraz 3% i 8% odpowiednio w grupach. Odsetek 3-letnich OS był istotnie niższy w grupie leczonej NPLD niż w grupie DOX (71% oraz 94,7%, $p<0,001$), w całej populacji wyniósł 85,3%.

Badania jednoramienne

W badaniu *Rohlfing 2015* całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 96% (w tym 44% całkowitych remisji i 52% częściowych remisji). Po okresie obserwacji 23 miesięcy (mediana) 4 pacjentów miało nawrót choroby. Szacowane 3-letnie OS i PFS wynosi 73% oraz 66%. Po leczeniu LVEF zmalał istotnie u 28% a poprawił się u 12% pacjentów, podczas gdy mediana LVEF nie zmieniła się (51% vs 50%). Nie zaobserwowano większej częstości w spadku LVEF u pacjentów z istniejącym wcześniej obniżeniem tego parametru.

W wielośrodkowym badaniu *Wasle 2015* całkowity odsetek odpowiedzi wahał się 58%-86% w zależności od typu chłoniaka, dla całej populacji w badaniu wyniósł 69%. Odsetek 3-letnich PFS i 3-letniego OS również zależał od rodzaju choroby wynosił od 11% i 23% wśród chorych z MCL do 92% i 83% u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-2. Szczegółowe wyniki dla populacji w zakresie przeżycia i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli 17.

W badaniu *Ricciuti 2016* całkowite 3-letnie PFS, OS i CSS wynosiły odpowiednio 44%, 46% oraz 55%. Na koniec leczenia 18 pacjentów (62%) uzyskało CR, 2 pacjentów (7%) PR, 3 (10%) stabilną chorobę, a u 6 pacjentów (21%) nastąpiła progresja choroby.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W leczeniu ziarniniaka grzybiastego i choroby Sezary'ego, chemioterapia jednodawkowa, gemcytabina, i liposomalna doksorubicyna stanowią trzecią linię leczenia (AHS 2018). Lek ten wymieniany jest w schemacie GVD i zalecany jest do stosowania jako druga linia leczenia przy Chłoniaku Hodgkina (NCCN 2018), alternatywnie w terapii drugiego rzutu w leczeniu chłoniaka obwodowego i skórno-skórnego z komórek T (NCCN 2018). U pacjentów >80 r.ż. i u pacjentów z nieprawidłową czynnością lewej komory, doksorubicyna liposomalna wymieniona jest w schemacie leczenia RCDOP (NCCN 2018b). U pacjentów, u których niemożliwe jest zastosowanie doksorubicyny, należy zastosować schemat leczenia R-COMP14 (BSH 2014).

Ekspert kliniczny dr n. med. Beta Jagielska w swojej opinii przekazała publikację Szmit 2013, będącą stanowiskiem ekspertów nt. stosowania NPLD u chorych na chłoniaki ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Stanowisko wskazuje, że doksorubicyna jest podstawowym lekiem w standardowych protokołach chemioterapii w leczeniu różnych rodzajów chłoniaków nieziarnicznych i ziarnicznych. Poważnym ograniczeniem użycia doksorubicyny jest kardiotoxyczność, stwarzająca problemy zwłaszcza u chorych z już istniejącymi problemami kardiologicznymi. Usunięcie doksorubicyny z leczenia znacznie zmniejsza skuteczność przeciwnowotworową, w tej sytuacji celowe jest zastępowanie preparatu konwencjonalnego preparatem liposomalnym, który ma mniejszą kardiotoxyczność. Dokument ten podaje, że zastosowanie NPLD zamiast konwencjonalnej doksorubicyny jest wskazane w leczeniu chłoniaków (ICD10: C81–C85) w przypadku współwystępowania istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i z uwzględnieniem przeciwwskazań (wskazania i przeciwwskazania zgodne z załącznikiem C.21.b do Obwieszczenia).

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących ocenianego leku.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych otrzymanych z NFZ. Całkowita kwota refundacji leku zawierającego *doxorubicinum liposomanum nonpegylatum* we wskazaniach pozarejestacyjnych w latach 2015-2018 (dane z 2018 roku do marca) wynosiła 3 242 436,77 PLN (kwota nie uwzględnia kosztów podania leku).

Opinia ekspertów klinicznych

Pozytywna opinia odnośnie dalszego finansowania ocenianej technologii u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

10. Źródła

Rekomendacje kliniczne

AHS 2018	Lymphoma, Alberta Health Services, Clinical Practical Guideline LYHE-002 Version 11, 2018
BSH 2016	Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma, British Journal of Haematology, 2016, 174, 43–56
NCCN 2018a	Hodgkin Lymphoma, National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, ver. 3.2018
NCCN 2018b	B-Cell Lymphomas, National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, ver. 4.2018
NCCN 2018c	T-Cell Lymphomas, National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, ver. 4.2018
Szmit 2013	Szmit, i in. Stanowisko w sprawie stosowania niepegylowanej liposomalnej doksorubicyny u chorych na chłoniaki ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi". OncoReview 2013; 3(3):213-5.

Badania skuteczności praktycznej i klinicznej

Fridrik 2016	Fridrik 2016, et al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group [Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT] (NHL-14). Eur J Cancer 2016; 58:112-21.
Olivieri 2017	Olivieri J, et al. Modern management of anthracycline-induced cardiotoxicity in lymphoma patients: Low occurrence of cardiotoxicity with comprehensive assessment and tailored substitution by nonpegylated liposomal doxorubicin. Oncologist 2017; 22(4):422-31.
Ricciuti 2018	Ricciuti G, et al. Combination of rituximab and nonpegylated liposomal doxorubicin (R-NPLD) as front-line therapy for aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in patients 80 years of age or older: a single-center retrospective study. Hematol Oncol 2018; 36:44-48.
Rohlfing 2015	Rohlfing S, et al. Nonpegylated Liposomal Doxorubicin as a Component of R-CHOP Is an Effective and Safe Alternative to Conventional Doxorubicin in the Treatment of Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Preexisting Cardiac Diseases. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015; 15(8):458-463.
Wasle 2015	Wasle I, et al. Non-pegylated liposomal doxorubicin in lymphoma: patterns of toxicity and outcome in a large observational trial. Ann Hematol 2015; 94(4):593-601.

Pozostałe publikacje

ChPL Myocet	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myocet, data ostatniej aktualizacji: 20.08.2018
ChPL Caelyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Caelyx, data ostatniej aktualizacji: 15.06.2018
AOTMiT-OT-434-23/2015	Opracowanie nr AOTMiT-OT-434-23/2015, „Myocet (doxorubicinum) we wskazaniach: leczenie chłoniaków (kody ICD-10: C81-C85) w przypadku współistnienia istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych z uwzględnieniem przeciwwskazań” 13.11.2015 r.
KRN 2017	Didkowska J, i in. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2017.
Załącznik C.21.a	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-08-29 (poz. 67), zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD -10)
Załącznik C.21.b	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-08-29 (poz. 67), zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD -10)

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed przeglądów z metaanalizą (data ostatniego wyszukiwania: 17.07.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Wynik
#19	Search #8 and #12 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Publication date from 2014/01/01 to 2018/12/31; Humans; English	0
#20	Search #8 and #12 Schema: all Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Publication date from 2014/01/01 to 2018/12/31; Humans; English	0
#18	Search #8 and #12 Schema: all Filters: Meta-Analysis; Publication date from 2014/01/01 to 2018/12/31; Humans; English	0
#17	Search #8 and #12 Filters: Meta-Analysis; Publication date from 2014/01/01 to 2018/12/31; Humans; English	0
#16	Search #8 and #12 Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2018/12/31; Humans; English	11
#15	Search #8 and #12 Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2018/12/31; Humans	11
#14	Search #8 and #12 Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2018/12/31	13
#13	Search #8 and #12	30
#12	Search #9 or #11	222371
#11	Search "Lymphoma"[Mesh]	162458
#9	Search lymphom*[Title/Abstract]	163970
#8	Search #6 or #7	147
#7	Search myocet[Title/Abstract]	58
#6	Search #4 and #5	117
#5	Search ((nonpegylated or non-pegylated)) OR "non pegylated"	458
#4	Search #1 or #3	65232
#3	Search "Doxorubicin"[Mesh]	51457
#1	Search doxorubicin[Title/Abstract]	37913

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (Ovid) przeglądów z metaanalizą (data ostatniego wyszukiwania: 17.07.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Wynik
1	doxorubicin.ab,kw,ti.	49232
2	exp doxorubicin/	151623
3	1 or 2	155389
4	(nonpegylated or non-pegylated or "non pegylated").af.	790
5	3 and 4	278
6	myocet.af.	629
7	5 or 6	804
8	"lymphom*" .ab,kw,ti.	203868
9	exp lymphoma/	229091
10	8 or 9	270369
11	7 and 10	173
12	limit 11 to (human and english language and (meta analysis or "systematic review") and yr="2014 -Current" and (article or article in press or "review"))	2

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library przeglądów z metaanalizą (data ostatniego wyszukiwania: 17.07.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	doxorubicin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6919
#2	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	4404
#3	#1 or #2	7764
#4	nonpegylated or non-pegylated or "non pegylated" (Word variations have been searched)	92
#5	#3 and #4	45
#6	myocet:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#7	#5 or #6	57
#8	lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9567
#9	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees	3127
#10	#8 or #9	9928
#11	#7 and #10 Publication Year from 2014 to 2018	6
#12	#11 in Cochrane Reviews, Other Reviews	0

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed badań pierwotnych (data wyszukiwania: 17.07.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Wynik
#16	Search #8 and #12 Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2018/12/31; Humans; English	11
#15	Search #8 and #12 Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2018/12/31; Humans	11
#14	Search #8 and #12 Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2018/12/31	13
#13	Search #8 and #12	30
#12	Search #9 or #11	222371
#11	Search "Lymphoma"[Mesh]	162458
#9	Search lymphom*[Title/Abstract]	163970
#8	Search #6 or #7	147
#7	Search myocet[Title/Abstract]	58
#6	Search #4 and #5	117
#5	Search ((nonpegylated or non-pegylated)) OR "non pegylated"	458
#4	Search #1 or #3	65232
#3	Search "Doxorubicin"[Mesh]	51457
#1	Search doxorubicin[Title/Abstract]	37913

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (Ovid) badań pierwotnych (data wyszukiwania: 17.07.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Wynik
1	doxorubicin.ab,kw,ti.	49232
2	exp doxorubicin/	151623
3	1 or 2	155389
4	(nonpegylated or non-pegylated or "non pegylated").af.	790
5	3 and 4	278
6	myocet.af.	629
7	5 or 6	804
8	"lymphom*" .ab,kw,ti.	203868

9	exp lymphoma/	229091
10	8 or 9	270369
11	7 and 10	173
12	limit 11 to (human and english language and yr="2014 -Current" and (article or article in press))	17

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych (data wyszukiwania: 17.07.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	doxorubicin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6919
#2	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	4404
#3	#1 or #2	7764
#4	nonpegylated or non-pegylated or "non pegylated" (Word variations have been searched)	92
#5	#3 and #4	45
#6	myocet:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#7	#5 or #6	57
#8	lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9567
#9	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees	3127
#10	#8 or #9	9928
#11	#7 and #10 Publication Year from 2014 to 2018	6
#12	#11 in Trials	6

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed badań pierwotnych - aktualizacja (data wyszukiwania: 23.08.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Wynik
#16	Search (#14) AND #9 Filters: Publication date from 2018/07/01	0
#17	Search (#14) AND #9 Schema: all Filters: Publication date from 2018/07/01	0
#15	Search (#14) AND #9	30
#14	Search (#10) OR #13	223275
#13	Search "Lymphoma"[Mesh]	162882
#10	Search lymphom*[Title/Abstract]	164821
#9	Search (#7) OR #8	147
#8	Search myocet[Title/Abstract]	58
#7	Search (#5) AND #6	117
#6	Search ((nonpegylated) OR non-pegylated) OR "non pegylated"	462
#5	Search (#3) OR #4	65622
#4	Search doxorubicin[Title/Abstract]	38223
#3	Search "Doxorubicin"[Mesh]	51747

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (Ovid) badań pierwotnych – aktualizacja (data wyszukiwania: 23.08.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Wynik
1	((nonpegylated or non-pegylated or "non pegylated").af.	800
2	doxorubicin.ab,kw,ti.	49177
3	exp doxorubicin/	150955
4	2 or 3	154740
5	1 and 4	278
6	myocet.af.	623

7	5 or 6	798
8	"lymphom*".ab,kw,ti.	203435
9	exp lymphoma/	228228
10	8 or 9	269479
11	7 and 10	170
12	limit 11 to (human and english language and yr="2018" and (article or article in press))	3 *

*Odnalezione badania były włączone do wcześniejszego przeglądu.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych – aktualizacja (data wyszukiwania: 23.08.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	doxorubicin:ti,ab,kw	6870
#2	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	4295
#3	#1 or #2	7708
#4	nonpegylated or non-pegylated or "non pegylated"	75
#5	#3 and #4	46
#6	(Myocet):ti,ab,kw	23
#7	#5 or #6	59
#8	lymphom*:ti,ab,kw	9220
#9	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees	2827
#10	#8 or #9	9567
#11	#7 and #10 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present	1 *

*Odnalezione badanie było włączone do wcześniejszego przeglądu.

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań

Diagram selekcji badań PRISMA – badania wtórne

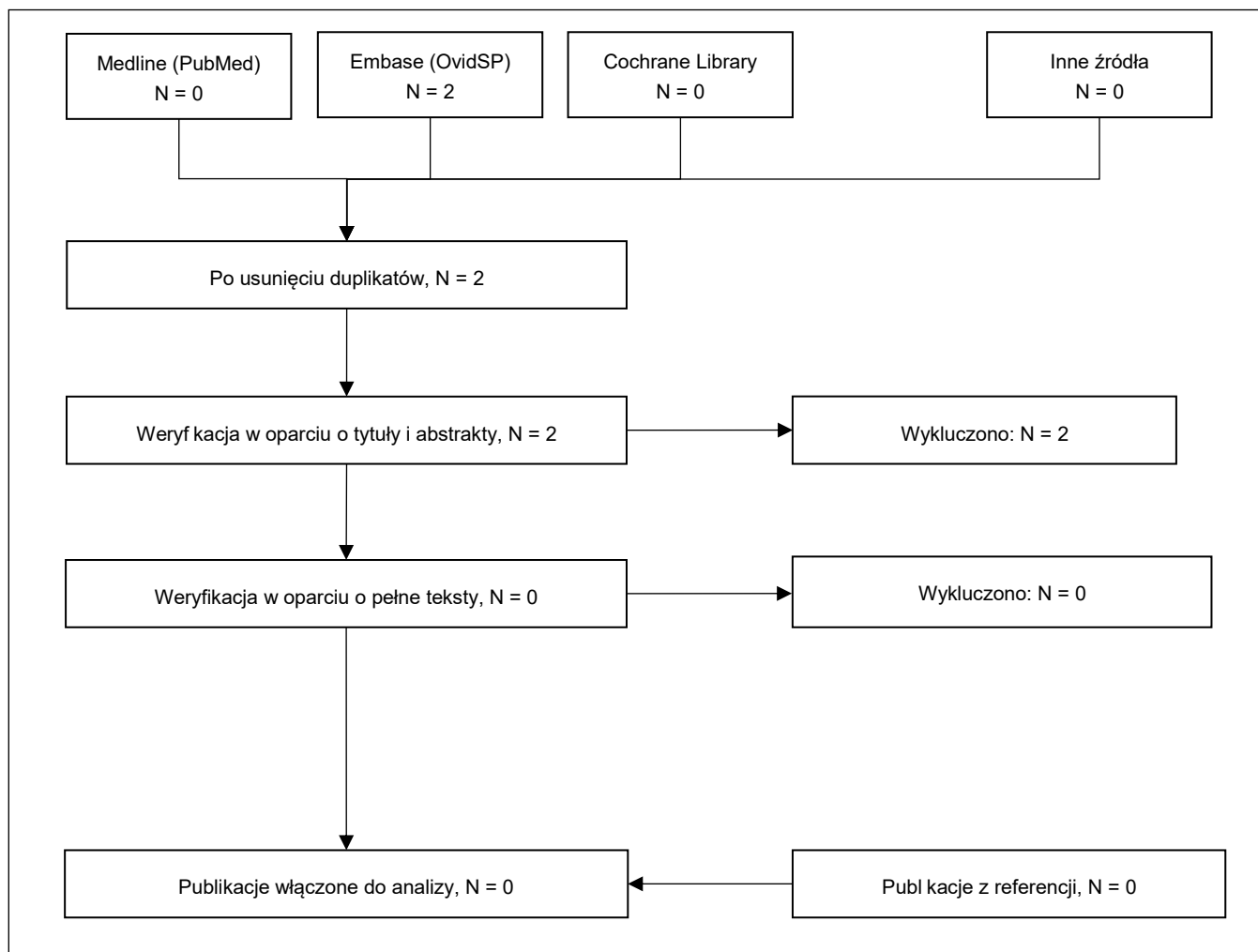


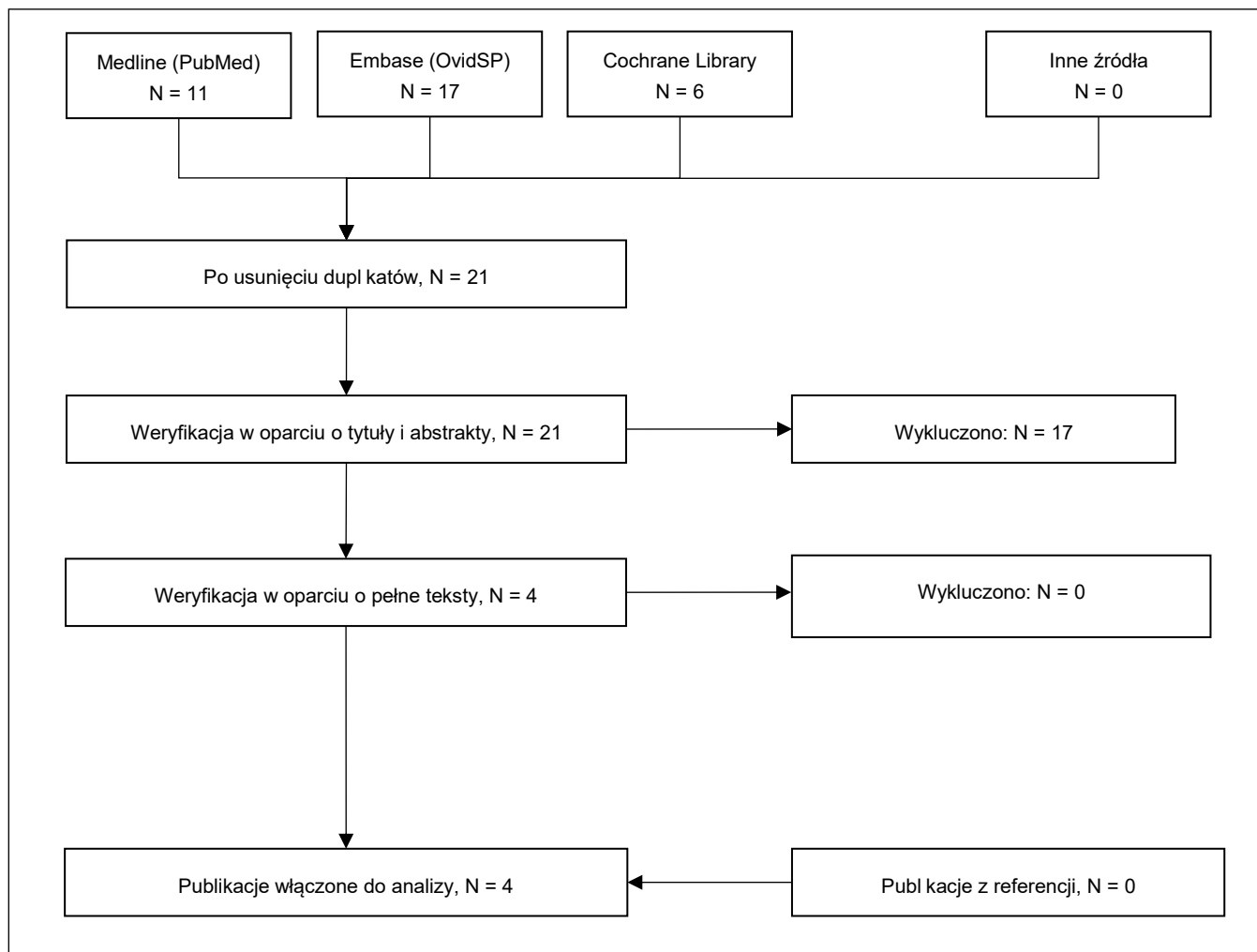
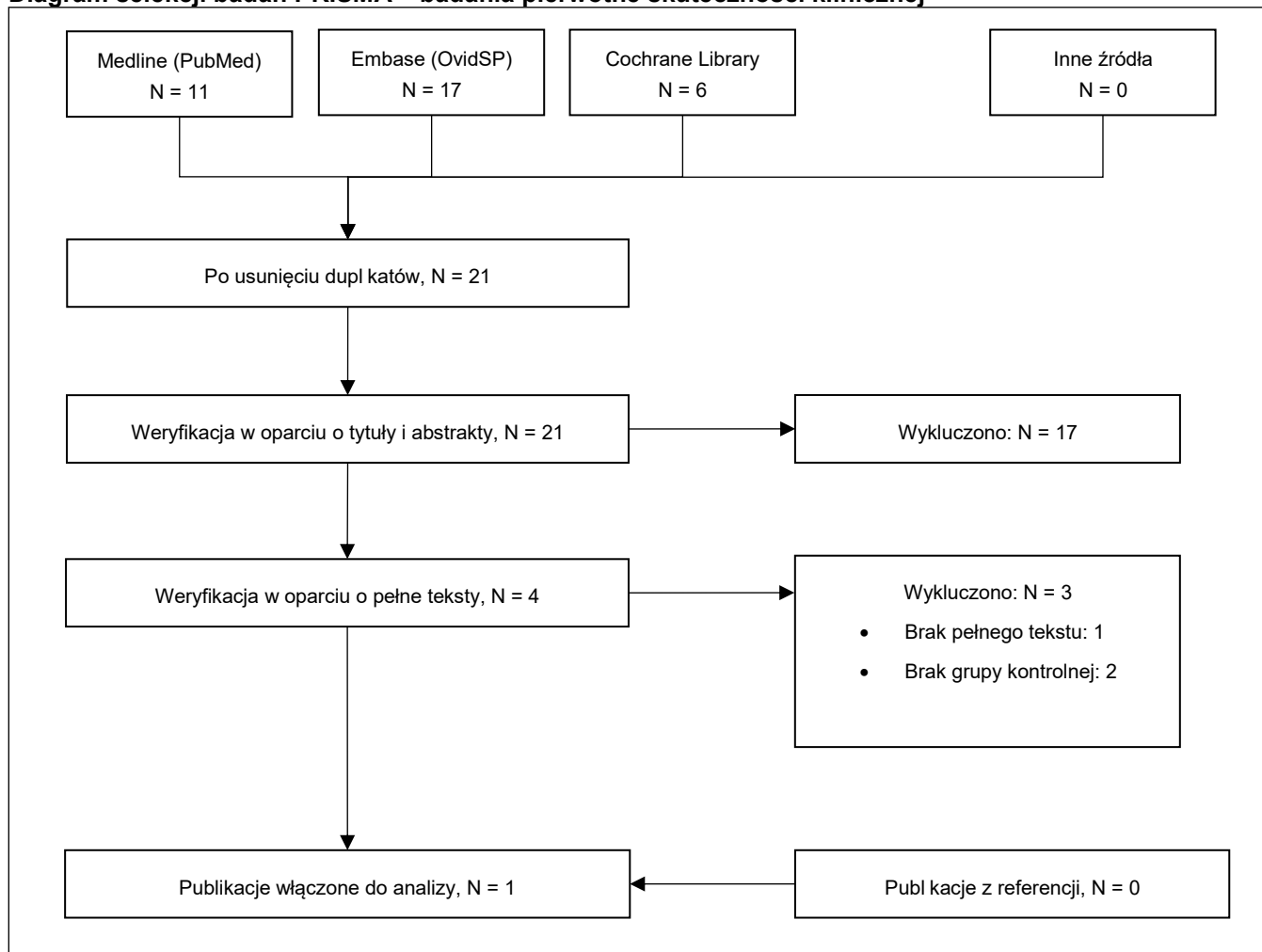
Diagram selekcji badań PRISMA – badania pierwotne skuteczności praktycznej

Diagram selekcji badań PRISMA – badania pierwotne skuteczności klinicznej**11.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu**

Nr	Badanie	Powód wykluczenia
Badania skuteczności klinicznej		
1	Sancho JM, et al. R-COMP Vs. R-CHOP as first-line treatment for de novo diffuse large B-cell lymphoma in patients older than 60 years: preliminary results from a prospective randomized phase 2 study from the spanish group geltamo. Blood 2016; 128(22):5387.	brak pełnego tekstu – abstrakt konferencyjny z trwającego badania klinicznego
2	Iannitto E, et al. Rituximab with cyclophosphamide, vincristine, non-pegylated liposomal doxorubicin and prednisone as first-line treatment for splenic marginal zone lymphoma: a Fondazione Italiana Linfomi phase II study. Leuk Lymphoma 2015; 56(12):3281-7.	Brak grupy kontrolnej w badaniu
3	Luminari S, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin combination regimen in patients with diffuse large B-cell lymphoma and cardiac comorbidity. Results of the HEART01 phase II trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. Hematol Oncol 2018; 36(1):68-75.	Brak grupy kontrolnej w badaniu